

TRANSPLANTÁCIA SRDCA OD DARCU S MELANÓMOM. AKO ĎALEJ?

HEART TRANSPLANTATION FROM THE DONOR WITH MELANOMA. WHAT SHOULD BE THE NEXT STEP?

ŠTEFANKOVÁ I, DANIŠ D*, FABIÁN J.

SLOVENSKÝ ÚSTAV SRDCOVÝCH A CIEVNÝCH CHORÔB, BRATISLAVA

*ÚSTAV PATOLÓGIE FNŠP akd. L. DÉRERA, BRATISLAVA

Súhrn: Riziko vzniku malignity je u pacientov po alogénnej transplantácii vyššie ako v bežnej populácii. Najčastejšou príčinou je „de-novo“ onkogenéza v súvislosti s imunosupresiou. Druhým etiologickým faktorom je vzplanutie preexistujúceho nádorového ochorenia príjemcu, ktoré bolo pred transplantáciou buď nepoznané, alebo v dlhodobej remisii. Trefou, najraritnejšou možnosťou je prenos malignity od darcu prostredníctvom transplantovaného orgánu. Autori popisujú neobvyklú transplantáciu srdca, pri ktorej sa po odbere a implantácii štepu zistil v pľúcach darcu malígny melanóm. Viac ako rok po transplantácii je funkcia štepu v norme, a nie sú prítomné žiadne známky malígneho ochorenia u recipienta. Okrem toho autori podávajú prehľad nepočítaných literárnych údajov týkajúcich sa danej problematiky a uvádzajú vlastné rozbor, úvahy a neisototy, súvisiace s touto neobvyklou situáciou.

Kľúčové slová: transplantácia srdca – darca – malígny melanóm

Summary: The allogenic transplant recipients experience an increased risk of cancer in comparison with general population. De novo genesis of neoplasm related to immunosuppression is the most common mechanism of post-transplant malignancy. The second etiologic factor is the outbreak of pre-existing malignant disease in the recipient, that was misdiagnosed or in long-term remission before transplantation. The third and the rarest possibility is the transference of donor neoplasm by the transplanted organ. This paper reports the case of heart transplantation from the donor with metastatic melanoma which was detected after explantation and implantation of the graft to the recipient. More than one year after transplantation the patient is in good clinical condition with excellent function of the graft. There is not any evidence of melanoma recurrence in the recipient. The authors present review of few literature reports regarding donor-transmitted malignancy into cardiac transplant recipients and also their own opinions and questions related to this uncommon situation.

Key words: heart transplantation – donor – malignant melanoma

Úvod

Riziko vzniku malignity je u pacientov po alogénnej transplantácii vyššie ako v bežnej populácii. Existuje viacero mechanizmov potransplantačnej onkogenézy, v zásade sa však uvádzajú tri základné etiologické faktory. Prvou a pravdepodobne najčastejšou je „de-novo“ genéza v súvislosti s chronickou imunosupresiou. V novovzniknutých neopláziách sú najfrekventnejšie zastúpené malígne lymfómy a nádory kože. Druhým etiologickým faktorom je vzplanutie preexistujúceho nádorového ochorenia príjemcu, ktoré bolo pred transplantáciou buď nepoznané, alebo v dlhodobej remisii a po transplantácii sa buď prvýkrát, alebo znova manifestovalo. Trefou možnosťou je prenos malignity od darcu prostredníctvom transplantovaného orgánu. Táto je raritou, avšak reálnou komplikáciou orgánovej transplantácie. Prvý raz bola popísaná po transplantácii obličky od kadaverózneho darcu (1).

Tu uvádzame opis prípadu transplantácie srdca (HTx) od darcu, u ktorého sa po odbere srdca a jeho implantácii príjemcovi, zistila metastáza malígneho melanómu v pľúcach. S takýmto neobvyklým klinickým problémom sme sa zatiaľ nestretli a aj literárne údaje o podobných situáciách sú prinajmenšom skromné.

Vlastné pozorovanie

V apríli 2002 bol 39-ročný muž s intrakraniálnym krvácaním, bez iných ochorení, akceptovaný ako potenciálny multiorgánový darca pre srdce, pľúca, pečeň a obličky. Donor mal 75 kg, KS B-. Po torakotómii a laparotómii neboli na orgánoch hrud-

nej a brušnej dutiny zjavné patologické zmeny. Srdce bolo explantované ako prvé. Bolo ošetrené štandardným spôsobom a transportované k príjemcovi. Toho pripravovali na HTx v blízkom zdravotníckom zariadení. V čase odboru a akceptácii srdca pre transplantáciu bol príjemca napojený na mimotelový obeh. Kvôli skráteniu doby studenej ischémie bolo srdce príjemcu extirpované ihneď po doručení štepu na operačnú sálu a HTx bezprostredne začala.

V odoberovej sále odobrali po odchode kardiouchirurgického tímu obidve pľúcne krídla. Palpačným a makroskopickým vyšetrením sa zistila rezistencia veľkosti 2x1,5 cm v oblasti linguly (predný dolný okraj horného laloku) ľavých pľúc. Ložisko bolo extirpované a poslané na rýchle histologické vyšetrenie, ktoré odhalilo metastázu malígneho melanómu (obrázok 1). Odbor a transplantácia ostatných orgánov boli zastavené. Prebiehajúca HTx sa už prerušiť nedala.

Pri následnej autopsii tela darcu sa zistilo, že príčinou intrakraniálnej hemorágie bola metastáza melanómu v mozgu fronto-temporálne vpravo (obrázok 2). Ďalšie metastatické ložiská, ev. iný pozoruhodný patologický nález sa sekčne nepotvrdil. Taktiež sa nezistilo origo malígneho melanómu. Suspektnými by mohli byť staré jazvy na ľavom predlakti a pravom ramene v dĺžke 4 a 4,5 cm pri bledom kolorite kože s pehami. To sú však len dohady. Darca nebol registrovaný v žiadnej ambulancii pre dispenzarizáciu pacientov s malígnym melanómom.

Príjemcom srdca bol 55 ročný pacient s dilatálnou kardiomyopatiou s pokročilým srdcovým zlyhávaním v štádiu NYHA III.

Krvná skupina bola zhodná a hmotnosť adekvátne (83 kg) k hmotnosti darcu. Aktuálny „crossmatch“ bol negatívny a v HLA antigénoch sme retrospektívne potvrdili 2 zhody (v lokuse A2 a DR11). Operačný výkon a skorý pooperačný priebeh boli bez zvláštností. Pre CMV status donor/recipient D+/R- sme preventívne podávali ganciklovir. 12 pooperačný deň sa realizovala fenestrácia perikardu pre pretrvávajúci fluidoperikard so znakmi hrozacej tamponády. Z perikardiálnej dutiny sa odstránilo 700 ml sanguinolentnej tekutiny. Cytologickým vyšetrením sa zistili početné erytrocyty a fibrínové hmoty. Neoplastické zmeny neboli prítomné. V ďalšom období bol stav pacienta stabilizovaný.

Jedenásť mesiacov po operácii sa realizovala celotelová pozitronová emisná tomografia s 18 fluorodeoxyglukózou, s cieľom pátrania po prítomnosti ev. nádorových ložísk. Nález bol v medziach normy. V tom čase sme pacientovi odobrali aj vzorku krvi na vyšetrenie onkomarkera S-100 proteínu, ktorý ako jediný špecifický laboratórny ukazovateľ môže pomôcť v diagnostike malígneho melanómu. Žiaľ, z technických príčin analýza vzorky zatiaľ realizovaná nebola.

V súčasnosti je príjemca viac ako 12 mesiacov po HTx. Klinický stav je priaznivý. Fyzická výkonnosť je prakticky neobmedzená. Funkcia štepu je v norme. Od HTx absolvoval 10 endomyokardiálnych biopsií, bez prítomnosti významnej rejekcie, či malígnych buniek vo vzorkách myokardu. Pacient užíva štandardnú imunosupresívnu liečbu v redukovaných dávkach (cyklosporín A - mikroemulziu 3,1 mg/kg/deň a prednison 0,1 mg/kg/deň).

Diskusia

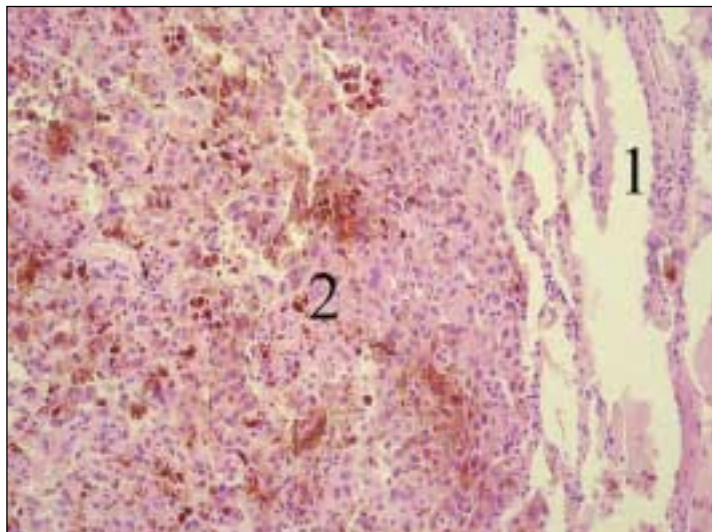
Význam malígnych ochorení v dlhodobom potransplantačnom sledovaní nie je jednoznačne stanovený. Najväčší záujem sa sústreďuje na výskum neogenézy tumorov vo vzťahu k chronickej imunosupresívnej liečbe. Stále narastajúci problém nedostatku darcov vedie k akceptácii aj tzv. „marginálnych“ donorov, starších ako 40 rokov. Tento fenomén môže zvyšovať riziko prenosu malígnych buniek transplantovaným orgánom, keďže incidencia neoplázií s vekom narastá.

Vzhľadom na to, že srdce sa pri multiorgánovom odbere explantuje ako prvé, malé solídne tumory iných orgánov nemusia byť v čase odboru detekované. Pre optimálny výsledok HTx je dôležitý skrátiť ischemický čas štepu na minimum. V prípade, že sú darca a príjemca v pomerne blízkych ústavoch, už v čase odboru pripravujú recipienta na operačný výkon. Táto situácia nastala aj v našom prípade, kedy bol výsledok histologického vyšetrenia suspektneho tkaniva darcu známy až počas prebiehajúcej HTx. Prerušenie operácie už nebolo možné.

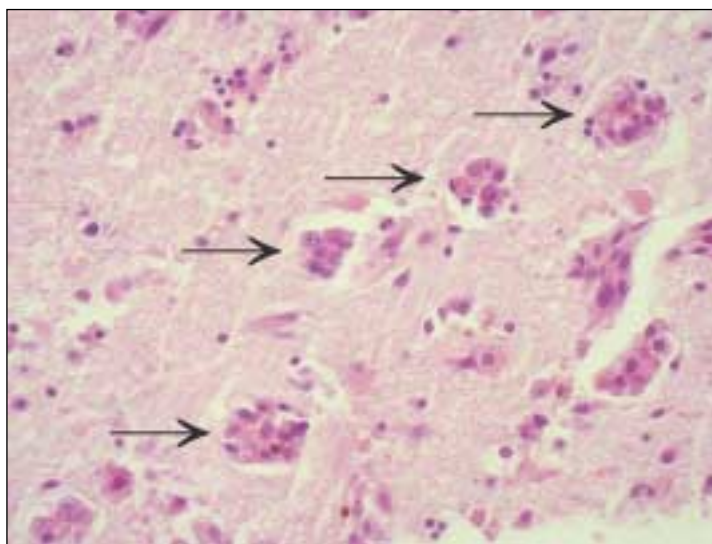
Vo všeobecnosti môžu byť za prenos malígnych buniek počas HTx zodpovedné dva mechanizmy. Prvým je transfer neoplastických elementov prostredníctvom periférnej krvi, ak orgán nebol dôkladne prepláchnutý prezervačným roztokom. Iný spôsob prenosu predstavuje transplantácia mikrometastáz, ktoré sú prítomné v transplantovanom srdci. Podľa literárnych údajov je druhá možnosť viac pravdepodobná, pretože srdce je v 5% až 17% prípadov cieľovým orgánom pre metastázy (2). V literatúre sú iba ojedinelé správy o prenesených malignitách od darcu všeobecne, tým menej prostredníctvom srdca. Pravdepodobne prvú informáciu o takejto komplikácii po HTx podali Sack a spol. (3), kedy bol transplantovaným srdcom prenesený hypernefróm, ktorý bol detekovaný ex post v pravej obličke darcu.

Najväčší medzinárodný register potransplantačných malignít

Obrázok 1: Metastáza malígneho melanómu v pľúcach. 1 - utlačené tkanivo pľúc, 2 - metastáza malígneho melanómu v pľúcach (v nádorových bunkách je zachytený hnedý pigment).



Obrázok 2: Metastáza malígneho melanómu v mozgu. Skupiny melanocytových buniek v mozgovom tkanive (šípky) obsahujúcich hnedý pigment.



The Israel Penn International Transplant Tumor Registry (IPITTR) eviduje počas viac ako 30 rokov činnosti 17 pacientov po HTx, ktorí dostali orgán od darcu s malignitou (4). V 6 prípadoch mal darca primárny tumor mozgu, z nich sa u príjemcu generalizoval 1 (17%) (meduloblastóm s ventrikuloperitoneálnym skratom) s fatálnym koncom 6 mesiacov po HTx. Z extrakraniálnych nádorov (n=11) sa u darcov najčastejšie vyskytoval karcinóm obličiek, toto ochorenie sa však ani u jedného príjemcu srdca nerozvinulo. Celkový transfer non-CNS malignity darcu bol v 55% (6 príjemcov z 11), pričom generalizácia malígneho melanómu bola 100%. V obidvoch prípadoch malo ochorenie fatálny priebeh (úmrtie nastalo 3 a 8 mesiacov po HTx).

Podľa doterajších raritných správ patrí malígny melanóm k nádorom s vysokým rizikom generalizácie v prípade prenosu z darcu na príjemcu. Stephens a spol. (5) opisujú prípad transferu melanómu od multiorgánového darcu 4 príjemcom - srdca, pečene a dvoch obličiek. U všetkých recipientov sa do 1 roka manifestoval metastatický malígny melanóm. Traja pacienti zomreli do 14 mesiacov, jeden 30 mesiacov po transplantácii obličky, napriek prerušeniu podávania imunosupresívnej liečby.

S problémom, ktorý popisujeme sme sa doteraz nestretli. Prieskum nám dostupných literárnych prameňov bol pomerne málo výpovedný. Iba niektoré, prinajmenšom vzácne a skromné údaje sa zaoberajú problematikou prenosu melanómu z darcu na príjemcu HTx (4, 5). Okrem toho sa opierajú iba o anekdotické pozorovania (5). To je však veľmi prirodzené a vzhľadom na unikátnosť problematiky iste pochopiteľné.

Prenosu potenciálne malignitou ohrozeného štepu sa v našich konkrétnych podmienkach nedalo vyhnúť. Najnaliehavejšia je otázka, ako ďalej? Náš pacient žije viac ako rok po HTx. Jeden z lekárov zaoberajúcich sa problematikou transplantácie solídnych orgánov v Slovenskej republike nám druhý deň po popisovanej HTx písomne odporučil, resp. navrhol retransplantáciu srdca (6). Treba však zdôrazniť, že tento návrh je u nás iracionálny, predovšetkým pre katastrofický nedostatok darcov. Od operácie pacienta bolo doteraz na Slovensku hlásených 18 potenciálnych darcov srdca. Prvý zhodný, či kompatibilný s naším príjemcom sa však objavil až 2,5 mesiaca po popisovanej HTx. Takže možnosť retransplantácie bola irelevantná.

Druhá úvaha sa opiera o špekuláciu, že aj keď by sa našiel vhodný darca pre nášho pacienta, či je retransplantácia jeho potenciálne neoplazmou ohrozeného štepu oprávnená v hierarchii čakacej listiny s ďalšími kandidátmi HTx. Iný príjemca by totiž z úspešnej HTx mohol ďaleko viac profitovať, než náš pacient.

Mimochodom, či by bezprostredná retransplantácia po detekcii

malignity u darcu zabránila vzniku nádorového ochorenia nie je isté, keďže sa málo vie o prirodzenom vývoji transplantovaných tumoróznych buniek. Taktiež nie je dostatok údajov o riziku prenosu donorom derivovanej neoplázie prostredníctvom srdca (7). A konečne, ako dlho po transplantácii „malignitou ohrozeného orgánu“ možno jeho explantáciu a retransplantáciu považovať za adekvátnu a relevantnú prevenciu rozvoja darcovského neoplastického ochorenia? To nevieme. Budeme radi, ak poradíte a pomôžete.

Záver

Prenos malignity od darcu prostredníctvom transplantovaného orgánu je raritou, avšak reálnou komplikáciou HTx. Ako postupovať v prípade HTx od darcu s neskoro rozpoznávaným neoplastickým ochorením zostáva vzhľadom na unikátnosť problematiky predmetom diskusie. Všetci autori sa však zhodujú v názore, že najlepším riešením takejto situácie je predchádzať jej. Výskyt podobných komplikácií môže ovplyvniť úroveň diagnostických metód pri vyšetrení darcu, ako aj dôsledná aspexia a palpácia všetkých odoberaných a susediacich orgánov a tkanív, zvlášť v prípade vekovo hraničných donorov s netraumatickým intrakraniálnym krvácaním ako príčinou smrti.

Generalizácia malignity u príjemcu nemusí byť pravidlom, avšak o prirodzenom vývoji transplantovaných tumoróznych buniek v klinickej medicíne sa vie zatiaľ málo.

Literatúra

1. Harvey L, Fox M. Transferral of malignancy as a complication of organ transplantation: an insuperable problem? *J Clin Pathol* 1981;34:116-22.
2. Weiss L. An analysis of the incidence of myocardial metastasis from solid cancers. *Br Heart J* 1992;68:501-4.
3. Sack FU, Lange R, Mehmanesh H, et al. Transferral of extrathoracic donor neoplasm by the cardiac allograft. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:298-301.

4. Buell JF, Trofe J, Hanaway MJ, et al. Transmission of donor cancer into cardiothoracic transplant recipients. *Surgery* 2001;130:660-8.
5. Stephens JK, Everson GT, Elliott CL, et al. Fatal transfer of malignant melanoma from multiorgan donor to four allograft recipients. *Transplantation* 2000;70:232-6.
6. List Transplantačného centru SÚSCH zo dňa 18.04.2002
7. Detry O, Hans MF, Defraigne JO, et al. Malignancy transplantation with heart graft. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:331-2.