

# PRIPREMA VISOKO HLA-SENZIBILIZIRANE BOLESNICE ZA TRANSPLANTACIJU SRCA: PRVI SLUČAJ U REPUBLICI HRVATSKOJ

BRUNA BRUNETTA GAVRANIĆ, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ,  
IVA RATKOVIĆ-GUSIĆ, NATALIJA MARTINEZ<sup>1</sup>, VIŠNJA IVANČAN<sup>2</sup> i PETAR KES

*Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za dijalizu, <sup>1</sup>Zavod za tipizaciju tkiva  
i <sup>2</sup>Klinika za anesteziologiju, Zagreb, Hrvatska*

Prisutnost antitijela na ljudske leukocitne antigene (Human Leukocyte Antigens – HLA) je značajan terapijski izazov u transplantaciji organa. Senzibiliziranost (Panel Reactive Antibody – PRA >10%) primatelja transplantiranog srca povezana je s nastankom niza kliničkih sindroma koji utječu na kratkotrajno, a moguće i na dugotrajno preživljenje bolesnika.

Prikazujemo slučaj modulacije imunog sustava u pripremi za transplantaciju srca visoko senzibilizirane bolesnice. Prema našem saznanju, to je prvi slučaj provedene terapije desenzibilizacije u transplantaciji solidnih organa na području Republike Hrvatske. Bolesnici je zbog dekompenzirane primarne dilatativne kardiomiopatije ugrađen sustav za potporu lijeve klijetke kako bi preživjela do transplantacije srca. Obradom za listu za transplantaciju dijagnosticirana je gljivična pneumonija i visoki stupanj senzibilizacije na HLA (PRA 97%). Protokol desenzibilizacije uključivao je mikofenolatmofetil, takrolimus, terapijske plazmafereze i imunoglobuline uz ranije uključenu antifungalnu terapiju. Navedenim smo postupkom smanjili PRA na svega 6%. Nažalost, tijekom sljedećih nekoliko tjedana nije nađen odgovarajući davatelj, te je bolesnica umrla zbog multiorganskog zatajenja.

Izbjegavanje nastanka alosenzibilizacije ranom transplantacijom, izbjegavanjem transfuzija, upotrebom koncentrata eritrocita sa smanjenim brojem leukocita izuzetno je važno kod potencijalnih primatelja transplantiranih organa kako bi se smanjilo vrijeme čekanja na adekvatan organ, mogućnost razvoja brojnih komplikacija i smanjilo smrtnost bolesnika.

**Ključne riječi:** transplantacija srca, desenzibilizacija, plazmafereza, anti-HLA protutijela

**Adresa za dopisivanje:** Bruna Brunetta Gavranić, dr. med.  
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Kišpatičeva 12  
10000 Zagreb, Hrvatska

## UVOD

Sustavi za potporu lijeve srčane klijetke (Left Ventricular Assist Device - LVAD) sve se češće koriste u liječenju bolesnika s teškim zatajenjem srca kako bi im se omogućilo preživljenje do transplantacije. Jedna od komplikacija ugradnje LVAD u potencijalnih primatelja srčanog transplantata je nastanak antitijela na ljudske leukocitne antigene (human leukocyte antigens - HLA), tj. senzibilizacija primatelja (1,2,3). Povećan postotak antitijela na HLA u bolesnika s ugrađenim LVAD nastaje zbog kontakta između bolesnikove krvi i površine LVAD što uzrokuje aktivaciju limfocita i primjene transfuzija koncentrata eritrocita tijekom ugradnje LVAD (4). Anti-HLA protutijela povezana su s dužim čekanjem na odgovarajući organ, povećanim rizikom od ranog

gubitka grafta i, prema nekim autorima, kraćim preživljenjem transplantiranog bolesnika (1,5,6,7,8). Tijekom godina razvijeni su različiti imunosupresivni protokoli s ciljem smanjenja razine anti-HLA protutijela i postizanja uspješne transplantacije solidnih organa.

## CILJ RADA

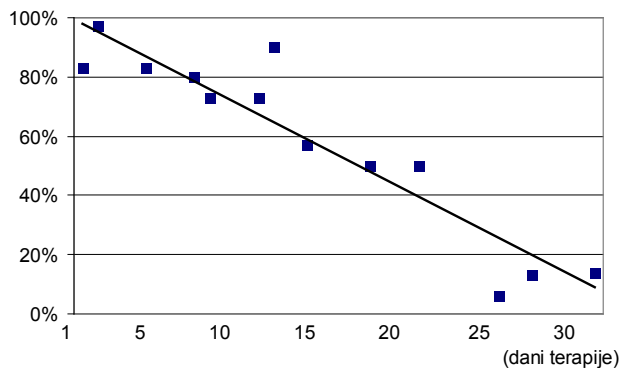
Cilj rada je prikazati slučaj modulacije imunog sustava u pripremi za transplantaciju srca visoko senzibilizirane bolesnice. Prema našim saznanjima to je prvi slučaj provedene terapije desenzibilizacije u transplantaciji solidnih organa na području Republike Hrvatske.

## PRIKAZ BOLESNICE

Bolesnica, rođena 1951. g., hospitalizirana je u našoj ustanovi zbog terminalnog srčanog zatajenja zbog primarne dilatativne kardiomiopatije i posljedične mitralne insuficijencije. Primijenjenom konzervativnom terapijom nije postignuto poboljšanje kliničkog stanja bolesnice koja je bila trajno ovisna o potpori inotropa. Zbog teškog općeg stanja bolesnici je ugrađen LVAD kao mehanička potpora srcu da bi preživjela do transplantacije i započeta je obrada za stavljanje na listu za hitnu transplantaciju srca.

U sklopu obrade za transplantaciju srca određena je i razina anti-HLA protutijela. Nađena je prisutnost visoke senzibilizacije na HLA s rasponom reaktivnih antitijela (PRA - Panel Reactive Antibody) 97%. Bolesnica je anti-HLA protutijela razvila najvjerojatnije tijekom prethodnih trudnoća, zbog ugradnje LVAD, ali i zbog transfuzija velikih količina koncentrata eritrocita (od kojih neki nisu bili sa smanjenim brojem leukocita). Tijekom obrade bolesnica je postala visoko febrilna, a dijagnosticirana joj je gljivična upala pluća.

Transplantacijski konzilij odlučio je da bolesnici treba omogućiti što raniju transplantaciju srca usprkos velikom riziku od komplikacija zbog prisutne infekcije. Stoga se nakon nekoliko dana antifungalne terapije započelo desenzibilizacijom bolesnice prema protokolu: mikofenolatmofetil (2x500 mg), takrolimus (0,05 mg/kg podijeljeno u 2 doze), terapijske plazmafereze (TPF) i imunoglobulini (100 mg/kg). TPF smo izmjenjivali 1,4 volumena plazme, a nakon svakog postupka slijedila je infuzija imunoglobulina. Provedeno je ukupno 17 TPF, prva dva postupka svaki dan za redom, a nakon toga svaki drugi dan po jedan postupak. U prvih 5 postupaka TPF kao nadomjesnu tekućinu koristili smo samo 5% albumina, a nakon toga kombinaciju 5% albumina i svježe smrznute plazme, kako bismo smanji-



Sl. 1. Pad raspona reaktivnih protutijela prema danima terapije

li opasnosti od koagulacijskih poremećaja. Nakon sanacije upale pluća u terapiju se trebao uvesti i rituksimab, ali kako je navedenim postupkom postignut zadovoljavajući pad PRA (najniža razina bila je 6%), on nije bio primijenjen (sl. 1). Planirana indukcijska terapija kod akta transplantacije sastojala se od daklizumaba, takrolimusa, mikofenolatmofetila i viših doza steroida uz nastavak TPF nakon transplantacije srca prema istom rasporedu. Nakon što je upala pluća sanirana, bolesnica je stavljena na listu za hitnu transplantaciju srca.

Nažalost, tijekom sljedećih nekoliko tjedana nije nađen odgovarajući davatelj unutar Eurotransplanta. U bolesnice je došlo do daljnjeg pogoršanja općeg stanja, nastanka multiorganskog zatajenja (desnostrano srčano zatajenje, zatajenje bubrega, respiratorno zatajenje) i do smrtnog ishoda.

## RASPRAVA

Prisutnost anti-HLA protutijela je značajan terapijski izazov u transplantaciji svih solidnih organa, pa tako i srca. Poznate su kratkoročne komplikacije koje uzrokuju (akutno humoralno odbacivanje), ali nije u potpunosti jasno utječu li senzibiliziranost bolesnika i prethodna ugradnja LVAD na dugoročno preživljenje. Prema nekim autorima senzibiliziranost primatelja dovodi do kraćeg trajanja transplantiranog organa (8,9), dok drugi smatraju da prisutnost anti-HLA protutijela ima malu ili nikakvu kliničku važnost za dugoročno preživljenje transplantata (10-12). Uzrok te neodumice je relativno mali broj bolesnika obuhvaćenih dosada objavljenim studijama, neujednačenost intervala i metoda kojima se određuje razina anti-HLA protutijela nakon ugradnje LVAD. Nadalje, materijal od kojeg je napravljena površina LVAD koja je u kontaktu s krvlju bolesnika, razlikuje se ovisno o tipu aparata, što može dovesti do različitog stupnja senzibilizacije. I na kraju, u protokolima desenzibilizacije bolesnika i imunosupresivnoj terapiji održavanja primjenjuju se različiti spektri lijekova.

Jednako preživljenje svih primatelja transplantiranog srca, neovisno o tome jesu li imali ugrađen LVAD i prisutna anti-HLA protutijela, vjerojatno je posljedica upotrebe različite imunosupresije. Bolesnici s ugrađenim LVAD i visokim PRA češće primaju terapiju desenzibilizacije prije transplantacije, a epizode odbacivanja tretiraju se agresivnije. Posljedično, glavni je uzrok smrti u toj skupini primatelja sepsa (75% bolesnika), izravna komplikacija agresivne imunosupresije. Za usporedbu, glav-

ni uzroci smrti primatelja koji nisu imali ugrađen LVAD su odbacivanje (38%), ishemijske komplikacije (31%) i respiratorna insuficijencija (23%) (13). Smanjenje razine anti-HLA protutijela u potencijalnog primatelja i uspješna transplantacija srca izrazito su važni. Bolesnici s LVAD trajno su izloženi povećanom riziku od sustavnih infekcija, hemoлизe i tromboembolije, a i LVAD imaju ograničeno vrijeme trajanja. Podaci o strategijama rješavanja alosenzibilizacije u potencijalnih primatelja srca rijetko se mogu naći u objavljenoj literaturi i većina ih proizlazi iz iskustava stečenih u transplantaciji drugih solidnih organa (npr. bubrega). Najčešće se primjenjuju protokoli koji se sastoje od kombinacije antimetabolita, kalcineurinskih inhibitora, plazmafereze, intravenski primijenjenih imunoglobulina i rituksimaba, kimeričnog monoklonskog protutijela na molekulu CD20 koja se nalazi na B limfocitima (14-17). Glavna komplikacija protokola, osobito onih koji sadrže monoklonska protutijela, je povećana sklonost nastanku infekcija (13,17). Stoga smo osobito zadovoljni što smo u naše bolesnice, koja je imala velik rizik od razvoja infektivnih komplikacija, postigli zadovoljavajuće sniženje anti-HLA protutijela primjenom manje agresivnog protokola bez monoklonskih protutijela. Također želimo naglasiti da je ona, prema našem saznanju, prvi bolesnik na području Republike Hrvatske u kojeg je provedena terapija desenzibilizacije u transplantaciji solidnih organa. Nažalost, usprkos uspješno provedenoj desenzibilizaciji bolesnici nije učinjena transplantacija, jer se u dogledno vrijeme nije našao odgovarajući organ.

## ZAKLJUČAK

Izbjegavanje nastanka alosenzibilizacije ranim upućivanjem bolesnika u transplantacijske centre, rana transplantacija, izbjegavanje transfuzija, upotreba koncentrata eritrocita sa smanjenim brojem leukocita izuzetno je važno kod potencijalnih primatelja transplantiranih organa. Time skraćujemo vrijeme čekanja na adekvatan organ i mogućnost razvoja brojnih komplikacija i smrtnost bolesnika.

## LITERATURA

1. John R, Lietz K, Schuster M i sur. Immunologic sensitisation in recipients of left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 578-91.

2. Joyce DL, Southard RE, Torre-Amione G, Noon GP, Land GA, Loebe M. Impact of left ventricular assist device (LVAD)-mediated humoral sensitisation on post-transplant outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 2054-9.

3. Kumpati GS, Cook DJ, Blackstone EH i sur. HLA sensitization in ventricular assist device recipients: does type of device make a difference? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1800-7.

4. Itescu S, Ankersmit JH, Kocher AA, Schuster MD. Immunobiology of left ventricular assist devices. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 43: 67-80.

5. Gonzalez-Stawinski GV, Atik FA, McCarthy PM i sur. Early and late rejection and HLA sensitization at the time of heart transplantation in patients bridged with left ventricular assist devices. *Transplant Proc* 2005; 37: 1349-51.

6. Cherry R, Nielsen H, Reed E, Reemtsma K, Suciuc-Foca N, Marboe CC. Vascular (humoral) rejection in human cardiac allograft biopsies: relation to circulating anti-HLA antibodies. *J Heart Lung Transplant* 1992;11(1 Pt 1): 24-9.

7. Smedira NG, Hoercher KJ, Yoon DY i sur. Bridge to transplant experience: factors influencing survival to and after cardiac transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 1295-305, 1305.e1-4.

8. Smith RN, Brousaides N, Grazette L i sur. C4d deposition in cardiac allografts correlates with alloantibody. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1202-10.

9. Mahle WT, Naftel DC, Rusconi P, Edens RE, Shaddy RE, Group PHTS. Panel-reactive antibody cross-reactivity and outcomes in the Pediatric Heart Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23(Suppl 2): S167.

10. Joyce DL, Southard RE, Torre-Amione G, Noon GP, Land GA, Loebe M. Impact of left ventricular assist device (LVAD)-mediated humoral sensitisation on post-transplant outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 2054-9.

11. Pamboukian SV, Costanzo MR, Dunlap S i sur. Relationship between bridging with ventricular assist device on rejection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 310-5.

12. John R, Pagani FD, Naka Y i sur. Post-cardiac transplant survival after support with a continuous-flow left ventricular assist device: impact of duration of left ventricular assist device support and other variables. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 174-81.

13. Gonzalez-Stawinski GV, Cook DJ, Chang AS i sur. Ventricular assist devices and aggressive immunosuppression: looking beyond overall survival. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 613-8.

14. Leech SH, Lopez-Cepero M, LeFor WM i sur. Management of the sensitized cardiac recipient: the use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. *Clin Transplant* 2006; 20: 476-84.

15. Pisani BA, Mullen GM, Malinowska K i sur. Plasmapheresis with intravenous immunoglobulin G is effective in patients with elevated panel reactive antibody prior to cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 701-6.

16. Balfour IC, Fiore A, Graff RJ, Knutsen AP. Use of rituximab to decrease panel-reactive antibodies. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 628-30.

17. Vieira CA, Agarwal A, Book BK i sur. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation* 2004; 77: 542-8.

18. Rogers NM, Eng HS, Yu R i sur. Desensitization for renal transplantation: depletion of donor-specific anti-HLA antibodies, preservation of memory antibodies, and clinical risks. *Transpl Int* 2011; 24: 21-9.

## S U M M A R Y

### PREPARATION OF HIGHLY HLA-SENSITIZED PATIENT FOR HEART TRANSPLANTATION: FIRST DOCUMENTED CASE IN CROATIA

**B. BRUNETTA GAVRANIĆ, N. BAŠIĆ-JUKIĆ, I. RATKOVIĆ-GUSIĆ, N. MARTINEZ<sup>1</sup>,  
V. IVANČAN<sup>2</sup> and P. KES**

*Department of Dialysis, <sup>1</sup>Department of Tissue Typing and <sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia*

The presence of human leukocyte antigen (HLA) poses a significant therapeutic challenge in solid organ transplantation. Sensitized patients (panel reactive antibody, PRA >10%) receiving a heart transplant are at an increased risk of developing several clinical syndromes that influence short-term, and possibly also long-term patient survival. We present a case of immune system modulation in a highly sensitized patient awaiting heart transplantation. To our knowledge, this is the first case of desensitization therapy in solid organ transplantation done in Croatia. The patient with decompensated primary dilated cardiomyopathy received left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation. Pre-transplantation evaluation revealed the presence of fungal pneumonia and high sensitization to HLA antibodies (PRA 97%). Desensitization protocol consisted of mycophenolate mofetil, tacrolimus, intravenous immune globulin and preoperative plasmapheresis along with previously initiated antifungal therapy. We withheld the application of rituximab until after resolution of pneumonia, but our protocol lowered PRA to 6% even without it. Unfortunately, during the next several weeks, a suitable donor was not found and our patient died from multiorgan failure. Avoidance of allosensitization by early referral to transplantation center, early transplantation, and avoidance of transfusions are very important when treating a potential transplant recipient. In this way, waiting time to transplantation, development of post-transplantation complications and mortality are reduced.

**Key words:** heart transplantation, desensitization, plasma exchange, anti-HLA antibodies