

Párová výměna ledvin k transplantaci

MUDr. Alena Verřlová, prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., MUDr. Jiří Froněk, Ph.D., MUDr. Libor Janoušek, Ph.D.
Klinika nefrologie a Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha

Jednou z možností jak rozšířit dostupnost transplantací od žijících dárců představují tzv. párové výměny. Koncem roku 2011 jsme provedli v IKEM tento typ transplantací mezi manželskou dvojicí a dvojicí matka-syn.

Prvním nemocným ze zúčastněných je J. V., ročník narození 1960, krevní skupina AB Rh poz. Z nefrologické anamnézy: CHRS na podkladě chronické GN, od roku 1990 sledován v nefrologické ambulanci. V roce 1991 byla provedena biopsie s nálezem fokální fibrózy. Od roku 1993 byl nemocný pravidelně hemodialyzován. Následujícího roku podstoupil první transplantaci kadaverózní ledviny, štěp fungoval do října 2002, kdy selhal na podkladě chronické transplantační glomerulopatie. Tento afunkční štěp byl v březnu 2003 odstraněn pro hematurii. V červenci roku 2004 byla provedena druhá transplantace ledviny, opět od kadaverózního dárce. Vzápětí po transplantaci došlo ke vzniku akutní celulární rejekce IIA, která byla léčena monoklonální protilátkou anti-CD3, léčba komplikována pancytopenií. V listopadu téhož roku byla nutná graftektomie ledvinného štěpu pro pokračující celulární rejekci a pyelonefritidu. Od listopadu 2004 do prosince 2011 docházel nemocný opět pravidelně na hemodialýzu. K třetí transplantaci ledviny byla jako dárce zvažována manželka.

Manželka tohoto příjemce E. V. se narodila v roce 1965, krevní skupina 0 Rh+. Z anamnézy je uvedena operace tříselné kýly v dětství, dispenzarizace na neurologii pro bolesti zad. Během vyšetřování před dárcovstvím ledviny nebyla zjištěna žádná kontraindikace k transplantaci ledviny. Bohužel, provedený cytotoxický cross-match byl pozitivní, a proto byla manželka nemocného kontraindikována k darování ledviny. Řešení situace spočívalo v uskutečnění párové výměny s jinou dvojicí nebo transplantace napříč HLA bariéru, což předpokládá náročnou přípravu.

Druhým příjemcem je J. S., ročník narození 1984, krevní skupina 0 Rh+. V dětském věku u něj bylo diagnostikováno renální selhání

na podkladě bilaterálního vezikoureterálního refluxu. Od svých deseti let byl sledován nefrologem a ještě téhož roku byla zahájena hemodialyzační léčba. V srpnu roku 1995 byla provedena první transplantace kadaverózní ledviny. Štěp selhal na podkladě chronické rejekce.

Nemocný byl indikován k preemptivní transplantaci ledviny. Jako dárce se nabídl jeho matka, ročník narození 1962, krevní skupina A Rh+. Z anamnestických údajů stojí za zmínění pouze appendektomie v deseti letech. Během procesu vyšetřování před transplantací ledviny zjištěna asymptomatická mikroskopická hematurie, avšak vyšetření erytrocytů pomocí mikroskopu s fázovým kontrastem bylo negativní, Hamburgerův sediment též s negativním výsledkem. Provedená cystoskopie a CT angiografie ledvin s vylučovací fází neprokázaly přítomnost konkrémentu či jiné patologie. Nakonec byla provedena biopsie ledvin se závěrem, že nejde o IgA nefropatii ani jinou imunokomplexovou glomerulonefritidu. Dárcovství bylo nakonec indikováno, avšak darovat ledvinu synovi nebylo možné pro inkompatibilitu krevních skupin dárce a příjemce. V úvahu připadala podobně jako v prvním případě párová výměna, anebo AB0 inkompatibilní transplantace předpokládající specifickou přípravu.

Protože byly obě dvojice vyšetřovány během období tří měsíců, řešení spočívalo v párové výměně.

Dárkyně z první dvojice mohla potenciálně darovat ledvinu příjemci druhé dvojice. Dle provedených imunologických vyšetření šlo o kompatibilní transplantaci ledviny s negativním cross-match. U druhé dárkyně bylo dárcovství z nefrologického hlediska možné. Při vyšetření kompatibility této dárkyně s prvním příjemcem byl cytotoxický cross-match i cross-match určený průtokovou cytometrií negativní. Avšak první příjemce vykazoval určitou formu alloreaktivity proti navržené dárkyni, technologie Luminex prokázala slabou aktivitu proti dárcovskému antigenu A2. I přes imunologické riziko se k transplantaci přistoupilo.

První příjemce, vzhledem k jeho anamnéze akutní rejekce a přítomnosti DSA (viz výše), absolvoval před transplantací přípravu intenzivnější. Tři dny před plánovanou transplantací byla podána perorální imunosuprese s tacrolimem a mykofenolát mofetilem. Den před transplantací byla provedena výměna jednoho objemu plazmy. V den transplantace byla zahájena indukce s polyklonální depleční protilátkou Thymoglobulinem a léčba byla podávána denně do sedmého pooperačního dne. První, třetí a pátý den po transplantaci proběhly další výměny plazmy a druhý, čtvrtý a šestý den po transplantaci byly podány IVIG v dávce 0,2 g/kg.

Druhý příjemce měl imunosupresivní protokol se zahájením imunosuprese rovněž tři dny před transplantací s tím, že jako indukce byl použit výhradně Thymoglobulin v šesti dávkách.

Oba operační výkony proběhly bez komplikací. U obou pacientů se okamžitě rozvinula funkce štěpů. U prvního uvedeného příjemce J. V. byl pooperační průběh komplikován rozvojem symptomatické lymfokély v okolí štěpu, která byla punkčně evakuována a následně sklerotizována. Sérová koncentrace kreatininu 14. den při propuštění klesla až na 83 $\mu\text{mol/l}$.

Druhý příjemce J. S. měl pooperační průběh bez komplikací, sérová koncentrace kreatininu v den propuštění (12. den) klesla na 150 $\mu\text{mol/l}$. Po dvou měsících je funkce štěpů obou příjemců stabilní a nedošlo k větším komplikacím.

Obě dárkyně absolvovaly operační výkon bez komplikací, při posledním vyšetření šest týdnů po nefrektomii netrpěly žádnými obtížemi, byly normotenzní a v moči ani u jedné z nich nebyla detekována proteinurie.

■ KOMENTÁŘ

MUDr. Janka Slatinská, prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., MUDr. Jiří Froněk, Ph.D.

Transplantace ledviny od žijícího dárce je nejvýhodnější metodou léčby chronického selhání ledvin (Yamagata et al., 2012). Jedním z důvodů je zvýšení dostupnosti transplantací při nedostatku ledvin od zemřelých dárců, další předností těchto transplantací jsou podstatně lepší výsledky v přežívání pacientů a štěpů a další nespornou výhodou je, že takovou transplantaci lze provést preemptivně, tzn. ještě před zahájením dialyzační léčby. Příjemce ledviny od žijícího dárce se vyhne riziku spojenému s dialýzou, nemusí být nutně zakládán cévní přístup či peritoneální katétr, není vystaven riziku infekce ani dlouhodobým komplikacím dialyzační léčby (Viklický et al., 2008). Závěry citované studie (Meier-Kriesche et al., 2000) dokumentují lepší výsledky přežívání štěpů od žijících dárců a současně dokumentují i negativní vliv doby čekání na přežívání štěpů.

Nejvhodnějším žijícím dárce je některý z nejbližších pokrevních členů rodiny nemocného. Není-li mezi příbuznými žádný vhodný pokrevný příbuzný dárce, mohou být vhodnými kandidáty i dárce, kteří jsou emotivně spřízněni. Mohou jimi být manžel/manželka, druh/družka, příbuzní manželů, adoptivní příbuzní nebo blízcí přátelé příjemce. Další možností je dárce s inkompatibilní krevní skupinou. Pokud se najdou dvě a více dvojic se stejným problémem, pak můžeme pomoci párové výměny provést transplantaci kompatibilních ledvin. Možnost realizovat zkříženou transplantaci pomocí párové výměny musí být předjednána etickou komisí, která působí v daném transplantacním centru. Etická komise má za cíl eliminovat darování ledviny pod nátlakem. Důležitým faktem je zachování anonymity dárců (např. v případě, že jedna ledvina začne fungovat okamžitě po transplantaci a u druhé ledviny k rozvoji funkce nedojde).

Jednou z variant, jak lze rozšířit dárcovství od žijících dárců, je provedení ABO inkompatibilní transplantace pomocí intenzivní

imunosupresivní léčby. Výsledky inkompatibilních transplantací z hlediska přežívání pacientů a štěpů jsou srovnatelné s výsledky ABO kompatibilních transplantací (Takahashi et al., 2004).

V naší kasuistice jsme párovou výměnou vyřešili problém inkompatibilní transplantace (dárkyně-matka KS A Rh+, příjemce-syn, KS O Rh+) a zároveň pozitivní výsledek křížové zkoušky u druhé dvojice (dárkyně-manželka KS O Rh+, příjemce-manžel KS AB Rh+). U obou příjemců šlo o retransplantaci, což předpokládá větší imunologické riziko, a proto byl jejich imunosupresivní režim daleko intenzivnější než v jiných případech.

U prvního příjemce podstupujícího třetí transplantaci jsme pomocí technologie Luminex detekovali přítomnost protilátek proti dárcovskému antigenu A2. I když byl cytotoxický cross-match negativní a cross-match určený průtokovou cytometrií rovněž negativní, považovali jsme riziko vzniku humorální rejekce za vysoké. Proto jsme u něj použili intenzivní imunosupresivní protokol posílený o výměny plazmy a intravenózní imunoglobuliny.

V případě druhého příjemce šlo o preemptivní transplantaci ledviny, kdy byl ještě nemocný léčen imunosupresí z první transplantace. I když jsou preemptivní retransplantace z pohledu výsledků studií a dat z registrů problematické, pečlivá příprava a výběr vhodného imunosupresivního režimu může možné riziko minimalizovat. Původní dárkyně byla rovněž problematická. Bylo třeba rozhodnout, zda je izolovaná mikroskopická hematurie spojena s renální patologií, protože všechna provedená urologická vyšetření byla negativní. Nakonec jsme indikovali biopsii vlastních ledvin, která vyloučila jak glomerulopatii, tak i hereditární nefropatii. I když jsme příčinu mikrohematurie nezjistili, vyloučili jsme všechny závažné patologie. Že se jedná o problematickou otázku, dokumentuje fakt, že jen 37 % amerických center akceptuje jedince s asymptomatickou mikroskopickou hematurií u dárce (Bia et al., 1995).

Párová výměna tak řešila ve skutečnosti problémy obou příjemců. První byl imunologicky rizikový, a bylo by i jinak obtížné mu najít vhodného dárce. Plánovaná transplantace od žijícího dárce ale umožní použít modifikovanou imunosupresivní přípravu zahájenou před samotnou transplantací, což zvyšuje vyhlídky na úspěch transplantace. U druhého příjemce zase nebylo nutné znovu zahájit dialyzační léčbu spojenou s mnohými riziky, protože dobře víme, že návrat do dialyzační léčby je spojen s vysokým rizikem úmrtí v prvních měsících opětovné dialýzy (Rao et al., 2006).

Na tomto komplikovaném případě jsme chtěli demonstrovat nové možnosti transplantací ledvin od žijících dárců. I když se při vyšetření zjistí nemožnost darovat ledvinu blízkého dárce, pokud je dárce jinak zdravý, párová výměna umožní úspěšnou transplantaci. Pro úspěch tohoto programu je nutné zapojení všech dialyzačních a transplantačních center z celé ČR, nejenom nefrologů, ale i chirurgů. Proto se pod vedením doktora Fronka z KTCH IKEM chirurgové z ostatních center domlouvají na celorepublikové koordinaci tohoto významného programu.

Literatura

- Bia MJ, Ramos EL, Danovitch GM, et al. Evaluation of living renal donors. The current practice of US transplant centers. *Transplantation* 1995;60:322–327.
- Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000;58:1311–1317.
- Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SS. Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. *Transplantation* 2006;82:669–674.
- Takahashi K, Saito K, Takahara S, et al., Japanese ABO-Incompatible Kidney Transplantation Committee. Excellent long-term outcome ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 2004;4:1011–1012.
- Viklický O, Janoušek L, Baláz P. Transplantace ledviny v klinické praxi. Praha: Grada, 2008, 82 s.
- Yamagata K, Nakai S, Masakane I, et al., the Committee of Renal Data Registry of the Japanese Society for Dialysis Therapy. Ideal timing and predialysis nephrology care duration for dialysis initiation: from analysis of Japanese Dialysis Initiation Survey. *Ther Dial Apher* 2012;16:54–62.