

Transplantace ledvin zemřelého dárce s trombotickou mikroangiopatií

MUDr. Vladimír Hanzal

Klinika nefrologie IKEM, Praha

Dárce ledvin byl 33letý muž se smrtí mozku, která byla důsledkem rozsáhlého traumatického postižení, včetně poranění mozku a maligního edému mozku. Smrt mozku byla po opakovaném neurologickém vyšetření potvrzena mozkovou angiografií. V anamnéze dárce nebyla žádná zmínka o renálním onemocnění ani o arteriální hypertenzi. Před odběrem byl hemodynamicky stabilní za podpory 1,5 µg/kg/min noradrenalinu.

Nejlepší sérová koncentrace kreatininu činila 111 µmol/l, bezprostředně před odběrem stoupla na 147 µmol/l. V moči odebrané z močové cévky byla zaznamenána mikroskopická hematurie (413 počet/µl). Ve zdravotnické dokumentaci odesílajícího pracoviště byla zmínka o „těžké koagulopatii“, z laboratorních hodnot byly známy poměr aPTT 1,34–1,91 (0,8–1,2), trombocytopenie $31 \times 10^9/l$ (norma $130\text{--}400 \times 10^9/l$) a koncentrace laktátdehydrogenázy 12 µkat/l.

Odebírající chirurg popsal při perfuzi Custodiolem (5 litrů/15 min) „vzvětžení špatně promyté ledviny“ s vyšším žilním odporem. Z obou ledvin byl klínovitou excizí odebrán vzorek tkáně na „rychlé“ histologické vyšetření. Vzorek levé ledviny byl tvořen kúrou se 172 glomeruly, které byly zvětšené a ve všech byly četné mikrotromby v kapilárních klíčcích a místy i v hilových arteriolách. Intersticiem bylo bez fibrózy, většina tubulů měla zploštělou výstelku s morfologií akutní tubulární nekrózy. Nález na pravé ledvině byl identický. Závěr histologa zněl trombotická mikroangiopatie ve všech zastížených glomerulech (v.s. v rámci DIC). Protože šlo o mladého dárce s dobrou funkcí ledvin a rozsáhlý histologický nález jsme považovali za potenciálně reverzibilní, obě ledviny byly indikovány k transplantaci.

Alokovány byly dvěma příjemcům registrovaným v čekací listině Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze. Transplantace u obou příjemců byly provedeny ve stejný den, koncem ledna 2012. Prvním příjemcem byl 41letý muž s chronickým renálním selháním na podkladě IgA nefropatie. Šlo o první transplantaci ledviny s nízkým imunologickým rizikem (frekvence PRA 0 %, 3 shody v HLA systému). Operační výkon proběhl bez komplikací, štěp měl dvě tepny, které byly našity samostatně. Po anastomóze byla

zaznamenána pomalejší reperfuze štěpu. Od nultého dne dostával nemocný nízkomolekulární heparin v profylaktické dávce. Vzhledem k histologickému nálezu dárce byl standardní imunosupresivní režim z rozpaků modifikován. Po indukci třemi intravenózními dávkami antithymocytárního globulinu (Thymoglobulin v kumulativní dávce 275 mg) sestávala udržovací imunosuprese z tacrolimu (Advagraf) s poloviční iniciální dávkou (0,1 mg/kg/den), kyseliny mykofenolové (CellCept 2 g/denně) a prednisonu v iniciální dávce 40 mg. Koncentrace tacrolimu byly po celou dobu hospitalizace na horní hranici terapeutického rozmezí 10–15 ng/ml. Štěp začal fungovat okamžitě, nicméně jeho rozvoj byl pozvolný. Od prvního pooperačního dne byla v krevním obraze dne patrna trombocytopenie, která dosáhla maximálních hodnot čtvrtý den ($34 \times 10^9/l$), pak se postupně začala „reparovat“. Sedmý den byla koncentrace destiček na dolní hranici normálních hodnot ($128 \times 10^9/l$). V krevním obraze byly přechodně přítomny schistocyty. Nejvyšší hodnoty laktátdehydrogenázy dosáhly 16,8 µkat/l (norma 2,1–4,1 µkat/l). Koagulační vyšetření nevykazovalo kromě mírného zvýšení koncentrací D-dimerů (1,6 mg/l; norma 0–0,5 mg/l) žádné odchylky. Osmý pooperační den byla pro stagnaci funkce štěpu (sérový kreatinin 360 µmol/l) provedena biopsie s nálezem akutní tubulární nekrózy s fokální nekrozou tubulů a reziduí v glomerulech po proběhlé trombotické mikroangiopatii. Do ambulantního sledování byl nemocný předán 11. potransplantační den s hodnotou kreatininu 361 µmol/l. Při poslední ambulantní kontrole, tři měsíce po transplantaci, se funkce štěpu stabilizovala na hodnotách 135 µmol/l kreatininu.

Pravá ledvina byla transplantována 73letému muži s chronickým renálním selháním v důsledku diabetické nefropatie. I v tomto případě šlo o příjemce s nízkým imunologickým rizikem (frekvence PRA 0 %, 3 shody v HLA systému). Operační výkon proběhl bez komplikací obdobně jako u prvního příjemce. Chirurg zaznamenal pomalou reperfuzi štěpu. Pooperačně byl pacient zajištěn nízkomolekulárním heparinem v profylaktické dávce. Indukční i udržovací imunosuprese byla identická s prvním příjemcem, koncentrace tacrolimu byly udržovány v rozmezí 6–10 ng/ml. I u druhého

příjemce byla od druhého dne zaznamenána trombocytopenie, která dosáhla svého maxima čtvrtý pooperační den ($34 \times 10^9/l$), s postupným vzestupem hodnot až na $121 \times 10^9/l$. Současně byla zaznamenána přechodná elevace laktátdehydrogenázy ($16,4 \mu\text{kat/l}$) a schistocyty v krevním obraze. Koagulační vyšetření bylo až na zvýšené koncentrace D-dimerů ($4,21 \text{ mg/l}$) v normě. Časný pooperační průběh byl u druhého příjemce odlišný. Bezprostředně po transplantaci se nerozvinuly ani diuréza ani funkce štěpu, nemocný musel být přechodně dialyzován (primární afunkce štěpu). Proto byla osmý pooperační den provedena biopsie (zastíženo 14 glomerulů, žádný zaniklý) s nálezem minimální fibrózy a „těžké“ akutní tubulární nekrózy s fokální nekrozou tubulů a rezidui po proběhlé trombotické mikroangiopatii. Od 14. pooperačního dne se začala diuréza rozvíjet a kreatininémie pozvolně klesala až na hodnoty kreatininu $258 \mu\text{mol/l}$, s nímž byl nemocný propuštěn do ambulantního sledování (22. den po transplantaci). Při poslední ambulantní kontrole, dva měsíce po transplantaci, činila sérová koncentrace kreatininu $119 \mu\text{mol/l}$.

■ KOMENTÁŘ MUDr. Štefan Vítko, CSc.

Pro relativní nedostatek ledvin k transplantacím jsou transplantologové stále častěji motivováni k odběrům ledvin „neideálních“ dárců. Patří mezi ně zejména „dárci podle rozšířených kritérií“ (Rosengard, 2011), ale i „méně tradiční“ kategorie, jimiž jsou dárci s omezenou renální funkcí v době odběru (indikovaní k „duální transplantaci“), dárci se známkami bakteriální infekce, s cystickým postižením ledvin, s některými malignitami a dárci se známkami diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC). Asi ve 40 % transplantačních center jsou poslední z nich k odběru ledvin kontraindikováni. DIC se objevuje zejména u dárců orgánů, kteří zemřeli následkem kraniotraumat, a někteří autoři udávají, že se vyskytuje poměrně často, až ve 29 % (Hefty, 1993). Nález trombotické mikroangiopatie v biopsii dárce je méně častý než DIC (McCall, 2003). Přítomnost intravaskulárního fibrinu může svědčit o probíhající trombóze, o aktivované koagulaci, která může způsobit okluzi malých až středně velkých cév a nakonec vést k multiorgánovému selhání. DIC dárce je často spojována s omezenou funkcí štěpu (Meyers, 1978). Mnozí autoři ve svých analýzách (Pastural, 2001; Bennet, 2005) nebo v kasuistických sděleních (Gil-Vernet, 1992) popisují příznivé výsledky transplantací ledvin odebraných od dárců s DIC (Saba, 2006). V nedávné monocentrické studii bylo retrospektivně analyzováno 162 nemoc-

ných po transplantaci ledviny nebo kombinované transplantaci ledviny a pankreatu (v období od 05/2007 do 12/2008). Ve 44 případech jim byla transplantována ledvina dárce, který měl podle kritérií International Society Thrombosis & Hemostasis známky DIC (tj. DIC skóre ≥ 4). Zbylých 118 příjemců tvořilo kontrolní skupinu, která byla s předchozí srovnatelná ve všech parametrech vyjma menšího zastoupení dárců s kraniotraumaty jako příčinou smrti mozku. Autoři zjistili, že transplantace ledviny dárce s DIC není spojena s častějším výskytem opožděného nebo zpomaleného rozvoje funkce štěpu, ani s horším jednoročním přežíváním nemocných a štěpů. Pokud se však po transplantaci ledvin dárce s DIC objevila u příjemce trombocytopenie, byla asociovaná s opožděným nebo zpomaleným rozvojem funkce štěpu (DGF/SGF). Kasuistiky našich dvou příjemců, jimž byly transplantovány štěpy s rozsáhlým nálezem trombotické mikroangiopatie, tyto nálezy podporují. U obou z nich byla první týden po transplantaci zaznamenána výrazná trombocytopenie, která byla u prvního z nich asociovaná s okamžitým, nicméně pozvolným rozvojem funkce štěpu a u druhého s opožděným rozvojem funkce štěpu. Oba štěpy však nakonec dosáhly velmi dobrých hodnot kreatininu ($135 \mu\text{mol/l}$, resp. $119 \mu\text{mol/l}$). Časný pooperační průběh našich dvou nemocných, jimž byly transplantovány ledviny s rozsáhlou trombotickou mikroangiopatií, naznačuje, že ani tento zdánlivě „fatální“ nález nemusí nutně vést ke kontraindikaci odběru. Otázka vhodnosti transplantace ledvin od takových dárců však tím není zdaleka zodpovězena. K definitivním závěrům by přispělo zjištění skutečné prevalence DIC u dárců orgánů, zjištění vztahů mezi DIC dárců a prevalence trombotické mikroangiopatie. K tomu mohou posloužit jenom prospektivní studie u většího počtu případů.

Literatura

- Bennett WM, Hansen KS, Houghton DC, et al. Disseminated intravascular coagulation (DIC) in a kidney donor associated with transient recipient DIC. *Am J Transplant* 2005;5:412–414.
- Hefty TR, Cotterell LW, Fraser SC, et al. Disseminated intravascular coagulation in cadaveric organ donors. Incidence and effect on renal transplantation. *Transplantation* 1993;55:442–443.
- Meyers AM, et al. Donor disseminated intravascular coagulation (DIC), intraglomerular fibrin deposition, and subsequent graft function. *Kidney Int* 1978;13:432.
- Pastural M, Barrou B, Delcourt A, et al. Successful kidney transplantation using organs from a donor with disseminated intravascular coagulation and impaired renal function: case report and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:412–415.
- Rosengard BR, et al. Report of the CrystalCity meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2002;2:701–711.
- Saba HI, et al. The pathogenesis and management of disseminated intravascular coagulation. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4:919–926.
- Wang CJ, et al. Implications of donor disseminated intravascular coagulation on kidney allograft recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1160–1167.