

Supraviețuirea posttransplant cardiac și corelațiile cu complicațiile survenite

Post cardiac transplantation survival and its correlations with the emerging complications

O.S. Cotoi¹, Anca Sin¹, M. Turcu², V. C. Bacârea³, Z. Szabolcs⁴

1. UMF Tîrgu Mureș, Disciplina de Biologie Celulară și Moleculară

2. UMF Tîrgu Mureș, Disciplina de Morfopatologie

3. UMF Tîrgu Mureș, Disciplina de Metodologie a Cercetării Științifice

4. Department of Cardiac Surgery and Transplantation, Semmelweis University, Budapest, Hungary

Rezumat

Introducere. Rata de succes a transplantului cardiac (HTx) este influențată de o serie de factori de la compatibilitatea donator-receptor (cross-match și sistem ABO), până la efectele terapiei imunosupresoare și complianța pacientului. Supraviețuirea și calitatea vieții pacientului devin, în final, principalele criterii în evaluarea beneficiului unui Htx. **Scopul studiului** Lucrarea de față are ca scop decelarea complicațiilor posttransplant cardiac și stabilirea corelațiilor dintre acestea și rata de supraviețuire la un lot de 124 de pacienți cu HTx, pe o perioadă de 16 ani. **Material și metodă.** Studiul nostru monitorizează pacienții cu HTx din Clinica de Chirurgie Cardio-Vasculară și Transplant a Universității Semmelweis din Budapesta. Lotul este format din 124 de pacienți transplantați pe parcursul a 16 ani, la care am cuantificat toate complicațiile apărute și corelația acestora cu rata de supraviețuire. Prelucrarea statistică a datelor s-a făcut după metoda curbelor de supraviețuire Kaplan Maier, folosind programul GraphPrism. **Rezultate.** În perioada precoce curba de supraviețuire arată o rată de supraviețuire de peste 95%, în perioada medie o rată de supraviețuire de peste 83%, în perioada tardivă o rată de supraviețuire de peste 60% la 5 ani și peste 25% la 10 ani. Cea mai lungă supraviețuire se înregistrează la primii 2 pacienți, care au intrat în al 17 an de viață postHTx. **Discuții.** Colaborarea interdisciplinară este în domeniul transplantului o condiție sine-qua-non în slujba pacientului. **Concluzii.** Datele studiului nostru arată o rată de supraviețuire foarte bună pe termen scurt și mediu și o rată de supraviețuire bună pe termen lung și încurajează pacienții aflați pe listele de transplant cardiac. Numărul și tipul complicațiilor survenite influențează calitatea vieții pacientului și cauzele de deces. ISHLT (The **International Society for Heart and Lung Transplantation**) recomandă folosirea noii clasificări a rejetului acut celular în toate centrele de transplant cardiac pentru optimizarea raportărilor și compararea datelor în studii metaanalitice, prin asta subînțelegându-se obligativitatea monitorizării histopatologice a tuturor cazurilor de transplant cardiac.

Cuvinte cheie: transplant cardiac – monitorizare – supraviețuire.

Abstract

Introduction. The success rate of heart transplant (HTx) is influenced by a number of factors starting

with compatibility of donor-receiver (cross-match and ABO system), ending with the effects of immunosuppressive therapy and patient compliance. Survival and patients' quality of life become, finally, the main criteria in evaluating the benefit of a HTx. **The aim of the study** is to disclose post-transplant cardiac complications and establish correlations between them and survival rate to a batch of 124 patients with HTx, during a period of 16 years. **Material and method.** Our study monitors patients with HTx from the Cardio-Vascular Surgery and Transplant Clinic, Semmelweis University, Budapest. The studied lot is composed of 124 patients undergoing transplantation during a period of 16 years, when we quantified all arisen complications and their correlations with the survival rate. Statistical data processing was performed with the aid of Kaplan Maier survival curves, using the GraphPrism computer program. **Results.** In early stages the survival curve shows a survival rate of over 95%, in the middle period a survival rate of over 83%, in the late period a survival rate of over 60%, within 5 years and over 25% in 10 years. The longest survival rate was recorded in the first 2 patients, who entered the 17th year of their postHTx life. **Discussions.** Interdisciplinary collaboration in the field of transplantation is a condition sine-qua non in patient care. **Conclusions.** Our study shows a very good short and medium term survival rate and a good long-term survival rate encourages patients from the heart transplant lists. The arising number and type of complications influence patient's quality of life and causes death. ISHLT (The International Society for Heart and Lung Transplantation) recommends using the new classification of acute cellular rejection in all heart transplant centers to improve reporting and comparing data in metaanalytic studies by this referring to the obligation of monitoring all pathohistologic cases of heart transplant.

Keywords: heart transplant, monitoring, survival.

Introducere

Rata de succes a transplantului cardiac (HTx) este influențată de o serie de factori de la compatibilitatea donator-receptor (cross-match și sistem ABO), până la efectele terapiei imunosupresoare și complianța pacientului.

Supraviețuirea și calitatea vieții pacientului devin, în final, principalele criterii în evaluarea beneficiului unui HTx. Alături de pionierii chirurgiei cardiace, fără de care acest domeniu nu ar fi existat, un rol esențial l-au avut descoperirea și folosirea Ciclosporinei ca medicație imunosupresivă și biopsia endomiocardică cu monitorizare histopatologică a alogrefei cardiace.

Scopul studiului

Lucrarea de față are ca scop decelarea complicațiilor posttransplant cardiac și stabilirea corelațiilor dintre acestea și rata de supraviețuire la un lot de 124 de pacienți cu HTx, pe o perioadă de 16 ani.

Material și metodă

Studiul nostru monitorizează pacienții cu HTx din Clinica de Chirurgie Cardio-Vasculară și Transplant a Universității Semmelweis din Budapesta. Lotul este format din 124 de pacienți transplantați pe parcursul a 16 ani, la care am cuantificat toate complicațiile apărute și corelația acestora cu rata de supraviețuire. Studiul este multidisciplinar, ca și echipa de transplant și de îngrijire postoperatorie: chirurg, anestezist, farmacolog, cardiolog intervenționist, patolog, internist și medic de familie.

Datele culese provin din protocoalele operatorii și de anestezie-terapie intensivă, fișele clinice de observație ale pacienților, dosarele de transplant cardiac, buletinele histopatologice pentru puncțiile endomiocardice și protocoalele de necropsie de la patologie, din rețeaua națională maghiară de transplant on line (www.htx.hu) și, uneori, chiar din discuții cu pacienții.

Prelucrarea statistică a datelor s-a făcut după metoda curbelor de supraviețuire Kaplan Maier, folosind programul GraphPrism.

Rezultate

Lotul studiat cuprinde 124 de pacienți cu HTx, pe o perioadă de 16 ani (1992-2007), de la Clinica de Chirurgie Cardio-Vasculară și Transplant a Universității Semmelweis din Budapesta, cu repartitia pe ani evidențiată în *Figura 1*.

Descrierea generală a lotului: 124 de pacienți, 96 de sex masculin și 28 de sex feminin, cu vârste cuprinse între 14 ani și 65 de ani, cu o medie de 49 de ani, cu înălțime cuprinsă între 145cm și 186cm, cu o medie de 172cm și cu greutate cuprinsă între 29kg și 105kg, cu o medie de 73kg. După grup sangvin, pacienții se împart astfel: A – 49,1%, AB – 10,5%, B – 15,8% și O – 24,6%. Numărul de biopsii endomiocardice efectuate variază în funcție de durata de supraviețuire și de complicațiile survenite, între 0 și 20 la fiecare pacient, cu o medie de 9-10 biopsii/pacient.

Complicațiile apărute la pacienții din lotul nostru au fost cuantificate în funcție de perioada de la momentul intervenției chirurgicale și până la apariția lor, în 4 categorii: perioada imediată (primele 24 de ore), perioada precoce (1 zi – 1 lună), perioada medie (1 lună – 1 an) și perioada tardivă (1 an – 16 ani).

În perioada imediată s-au înregistrat 2 cazuri de grefon non-funcțional, care au dus la decesul pacienților (mors in tabula) și 3 cazuri de insuficiență imediată a grefei (rejet hiperacut), însoțite de asemenea de decesul pacienților.

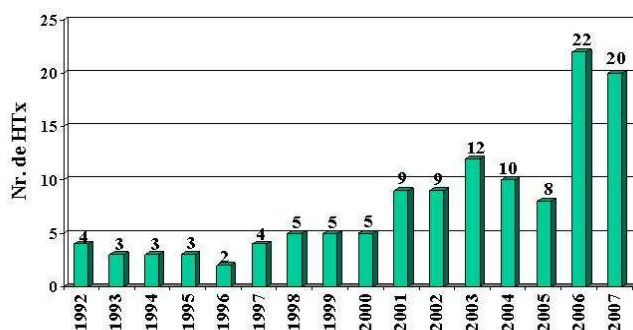


Figura 1. Repartiția pe ani a numărului de HTx

În perioada precoce s-au înregistrat următoarele complicații: tamponadă cardiacă sau hematom pericardic (6 cazuri), infecții (5 cazuri, din care 3 pacienți au decedat), insuficiența imediată a grefei sau rejet hiperacut (7 cazuri, urmate de decesul pacienților) și 3 cazuri de rejet acut celular sever, din care 2 pacienți au decedat și un caz la care s-a practicat retransplantul de urgență urmat de supraviețuirea pacientului. Curba de supraviețuire din *Figura 2* arată o rată de supraviețuire de peste 95% în această perioadă.

În perioada medie s-au înregistrat următoarele complicații: rejet acut celular (23 de cazuri, cu unul sau mai multe episoade, din care 5 pacienți au decedat, în 2 cazuri datorită complianței reduse la tratament din partea pacientului), infecții (8 cazuri, din care 5 pacienți au decedat), 5 cazuri de tumori maligne (urmate de decesul pacienților), un caz cu insuficiență multiplă de organe (cu decesul pacientului), alte complicații (tamponadă cardiacă – 2 cazuri, sindrom depresiv – 1 caz și effect Quilty – 2 cazuri). Curba de supraviețuire din *Figura 3* arată o rată de supraviețuire de peste 83% în această perioadă.

În perioada tardivă s-au înregistrat cele mai multe complicații, datorită perioadei mari de timp, a fenomenelor imunologice grefon-gazdă și terapiei imunosupresive sau terapiei asociate.

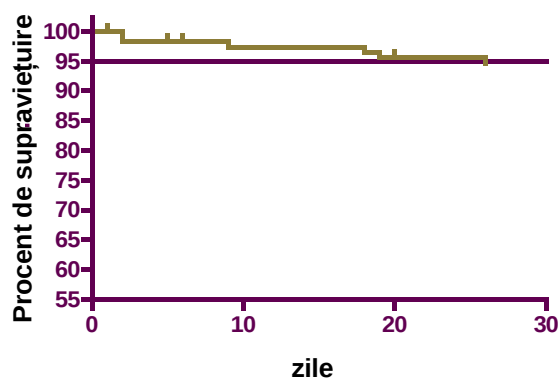


Figura 2. Ratele de supraviețuire în perioada precoce (1 zi – 1 lună)

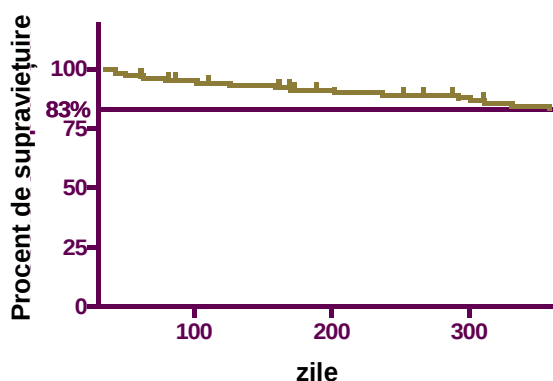


Figura 3. Ratele de supraviețuire în perioada medie (1 lună – 1 an)

Complicațiile cele mai frecvente au fost infecțiile – 15 cazuri (din care 4 pacienți au decedat), rețetul acut celular, cu unul sau mai multe episoade – 15 cazuri (din care 2 pacienți au decedat), un caz de tumoră malignă, cu decesul pacientului, rețetul cronic sau vasculopatia alogrefei cardiace – 4 cazuri, cu decesul pacientului. Alte complicații mai puțin severe au fost: hipertrofia și fibroza cordului (12 pacienți), recidiva bolii inițiale – 10 cazuri, modificări datorate terapiei imunosupresive – ciclosporină sau tacrolimus și cortizonice (hiperlipemie – 17 cazuri, diabet zaharat – 4 cazuri, osteoporoză severă – 5 cazuri, hiperuricemie – 7 cazuri, insuficiență renală cronică – 8 cazuri, efect Quilty – 3 cazuri), tulburări cardio-vasculare – 6 cazuri, din care un caz de infarct miocardic acut, cu supraviețuirea pacientului, un caz de retransplant cardiac pentru rețet cronic, cu supraviețuirea pacientului, 2 cazuri de tulburări neuro-psihiice (sindrom depresiv și sindrom schizofrenic acut), un caz de ulcer gastric și un caz de tamponadă pericardică. S-a suspiciionat în 2 cazuri rețet acut mediat umoral, confirmat într-un singur caz, ambii pacienți supraviețuind după aceste episoade. Complicațiile din această perioadă au survenit fie izolat, fie asociate între ele la același pacient.

Curba de supraviețuire din *Figura 4* arată o rată de supraviețuire în această perioadă de peste 60% la 5 ani și peste 25% la 10 ani,

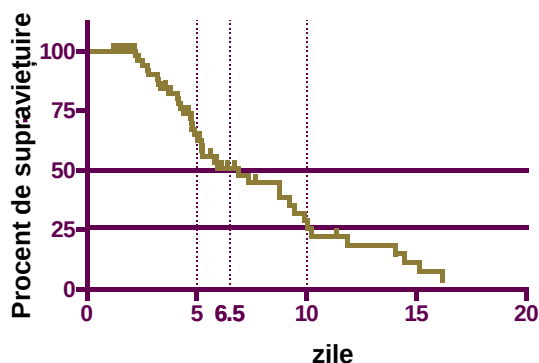


Figura 4. Ratele de supraviețuire în perioada tardivă (1 an – 16 ani)

cea mai lungă supraviețuire fiind înregistrată la primii 2 pacienți, care au intrat în al 17 an de viață postHTx.

Discuții

Supraviețuirea postHTx și calitatea vieții pacientului sunt influențate implicit de numărul și felul complicațiilor survenite postoperator pe toată perioada vieții. Cauzele complicațiilor sunt dintre cele mai diverse și unele dintre ele pot provoca decesul pacientului.

Datele studiului nostru au fost comparate cu datele din literatură.

În perioada imediată cele mai frecvente complicații raportate sunt grefonul non-funcțional și rețetul hiperacut (insuficiența imediată a grefei)¹⁰. În studiul nostru aceleași complicații au fost cauze de deces imediat: mors in tabula (grefon non-funcțional) – 2 cazuri și rețet hiperacut (insuficiența imediată a grefei) – 3 cazuri.

În perioada precoce, cele mai frecvente complicații raportate în literatură sunt cele chirurgicale (hemoragii sau dehiscențe de sutură), rețetul acut celular, iar la nivel morfologic leziuni de ischemie și reprefuzie⁹. În studiul nostru complicațiile chirurgicale au apărut sub forma tamponadei cardiace sau a hematomului pericardic (6 cazuri). De asemenea am mai înregistrat: infecții (5 cazuri, din care 3 pacienți au decedat), insuficiența imediată a grefei sau rețet

hiperacut (7 cazuri, urmate de decesul pacienților) și 3 cazuri de de rețet acut celular sever, din care 2 pacienți au decedat și un caz la care s-a practicat retransplantul de urgență urmat de supraviețuirea pacientului. Se remarcă numărul mare de cazuri de infecții și de rețet acut și hiperacut, care au dus la decesul unor pacienți din această perioadă.

În perioada medie, cele mai frecvente complicații raportate în literatură sunt rețet acut celular, infecțiile, rețetul umoral și neoplaziile, dintre care PTLD (posttransplant lymphoproliferative disorder) sunt cele mai frecvente⁶. În studiul nostru cele mai grave complicații au fost: rețet acut celular (23 de cazuri, cu unul sau mai multe episoade, din care 5 pacienți au decedat, în 2 cazuri datorită complianței reduse la tratament din partea pacientului), infecții (8 cazuri, din care 5 pacienți au decedat), 5 cazuri de tumori maligne (urmate de decesul pacienților), din care 2 limfoame non-Hodgkin, un caz cu insuficiență multiplă de organe (cu decesul pacientului).

În perioada tardivă cele mai frecvente complicații raportate sunt rețetul cronic (arteriopatia alogrefei cardiace), infecțiile, neoplaziile, recidiva bolii de bază, hipertrofia și fibroza și efectele cronice ale terapiei imunosupresoare^{4,7,11}. În studiul nostru în perioada tardivă cele mai frecvente și cele mai grave complicații au fost: infecțiile – 15 cazuri (din care 4 pacienți au decedat), rețetul acut celular, cu unul sau mai multe episoade – 15 cazuri (din care 2 pacienți au decedat), un caz de tumoră malignă, cu decesul pacientului, rețetul cronic sau vasculopatia alogrefei cardiace – 4 cazuri, cu decesul pacientului și 2 cazuri de rețet umoral. Alte complicații mai puțin severe au fost: hipertrofia și fibroza cordului (12 pacienți), recidiva bolii inițiale – 10 cazuri, modificări datorate terapiei imunosupresive (în special efecte metabolice și renale). În această perioadă s-a făcut și un retransplant cardiac pentru rețet cronic, cu supraviețuirea pacientului.

Pentru depistarea tuturor acestor compli-

cații și pentru tratarea lor este nevoie de colaborare interdisciplinară foarte bună.

Pentru diagnosticul de rețet acut celular și umoral este obligatorie monitorizarea prin biopsie endomiocardică urmată de examenul histopatologic. Deși s-au încercat multe metode de depistare a rețetului acut, biopsia endomiocardică, introdusă ca practică de rutină de Caves în 1972, rămâne în continuare standardul de aur pentru urmărirea evoluției cordului transplantat. Tehnica a fost ulterior perfecționată, și în prezent se folosesc două abordări venoase transjugular drept sau transfemural drept, în funcție de experiența medicului practician, biopsia făcându-se de obicei din septul interventricular, de la nivelul cavității ventriculului drept.

Pentru cuantificarea histopatologică, inițial fiecare centru de transplant folosea o gradare microscopică proprie a rețetului, ulterior s-au impus clasificările Stanford University și Hannover.

În 1990 ISHLT (The International Society for Heart and Lung Transplantation), în urma unui consens internațional al experților în domeniul HTx, a propus o gradare unică a rețetului acut celular, pe baza unei clasificări mai vechi a lui M.E. Billingham, cu împărțirea în grad 0 (fără respingere), grad 1A (rețet acut celular redus focal), grad 1B (rețet acut celular redus difuz), grad 2 (rețet acut celular moderat), grad 3A (rețet acut celular moderat multifocal), grad 3B (rețet acut celular moderat difuz) și grad 4 (rețet acut celular sever)^{1, 2, 3}. Pentru a înlătura subiectivismul, mai ales în cadrul gradelelor 2 și 3A, respectiv 3B și 4, în 2004 ISHLT propune o nouă clasificare revizuită, mai simplă, care ajută și la stabilirea conduitei terapeutice imunosupresive, și anume: grad 0 (fără respingere), grad 1R (rețet acut celular redus), grad 2R (rețet acut celular moderat), grad 3R (rețet acut celular sever), R – *revised*. O noutate a acestei clasificări o reprezintă abordarea rețetului acut umoral și introducerea tehnicilor de imunohistochimie pentru diagnosticul histopatologic complet⁸. Frecvența biopsiilor endomio-

cardice este stabilită prin protocoale, fiind mai dese în perioadele precece și medie și mai rare, în funcție de evoluția clinică, în perioadele tardive⁵.

Calitatea vieții pacientului transplantat și supraviețuirea depind în primul rând de numărul și tipul complicațiilor posttransplant survenite. Abordarea acestor complicații în raport cu perioada lor de apariție, permite depistarea, cuantificarea și tratarea lor promptă. Colaborarea interdisciplinară este în domeniul transplantului o condiție sine-qua-non în slujba pacientului.

Concluzii

Datele studiului nostru arată o rată de supraviețuire foarte bună pe termen scurt și mediu și o rată de supraviețuire bună pe termen lung, în concordanță cu experiența altor centre internaționale și încurează pacienții aflați pe listele de transplant cardiac. Numărul și tipul complicațiilor survenite influențează calitatea vieții pacientului și cauzele de deces. Cea mai lungă supraviețuire este în prezent de peste 17 ani (primii 2 pacienți din lot).

ISHLT recomandă folosirea noii clasificări a rejetului acut celular în toate centrele de transplant cardiac pentru optimizarea raportărilor și compararea datelor în studii metaanalitice, prin asta subînțelegându-se obligativitatea monitorizării histopatologice a tuturor cazurilor de transplant cardiac.

Mulțumiri domnului Prof. univ. dr. Szabolcs Zoltan, șeful Clinicii de Chirurgie Cardiacă și Transplant, al Universității Semmelweis, Budapesta, Ungaria, pentru accesul la baza de date și perimisiunea publicării acestui studiu, parte a tezei de doctorat.

Mulțumiri CNCSIS România pentru sprijinul acordat în cadrul celor 2 granturi de cercetare pentru tineri doctoranzi: TD nr. 542/2007-2009 și MD nr. 14/2008.

Bibliografie

1. Billingham M.E., Cary N.R.B., Hammond M.E., Kemnitz J., Marboe C., McCallister H.A., Snovar D.C., Winters G.L., Zerbe A.: A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection, *J. of Heart Lung Transplant*, 1990, 9:597-593.
2. Billingham M.E.: Diagnosis of cardiac rejection by endomyocardial biopsy. *Heart transplant* 1982, 1:25-30.
3. Billingham M.E.: Dilemma of variety of histopathological grading systems for acute allograft rejection by endomyocardial biopsy. *J. Heart lung Transplant* 1990, 9:272-276.
4. Eisen H.J. Pathogenesis of cardiac transplant vasculopathy. *UpToDate*. 2002; 10.2: 1-10.
5. Jessup M., Banner M., et al: Optimal pharmacologic and non-pharmacologic management of cardiac transplant candidates: Approaches to be considered prior to transplant evaluation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006 Volume 25, Issue 9, pg. 1003-1023 (September 2006)
6. Kirklin J.K., Young J.B., McGiffin D.C. *Heart Transplantation*, 2nd ed. Churchill Livingstone, Elsevier; pg. 464 – 520, 2005.
7. Mueller X.M.: Drug immunosuppression therapy for adult heart transplantation. Part 1: immune response to allograft and mechanism of action of immunosuppressants. *Ann Thorac Surg*; 77(1): 354-62, Jan 2004
8. Revision of the 1990 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection, *J. of Heart and lung transplant*, Volume 24, Issue 11, Pages 1710-1720 (November 2005).
9. Sternberg's *Diagnostic Surgical Pathology*, 4th edition, vol. II, pg. 1336-1339, Ed. Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, USA, 2004.
10. Uretsky B.F., Kormos R.L., Zerbe T.R., et al. Cardiac events after heart transplantation: incidence and predictive value of coronary arteriography. *J Heart Lung Transplant*. May-Jun 1992;11(3 Pt 2):S45-51
11. Valentine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. *J Heart Lung Transplantation*. 2004; 23:187-93.