



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Krzysztof Dziewanowski, Jerzy Chłodny, Radosław Drozd, Agnieszka Wierzbicka

Ośrodek Nefrologii i Transplantacji Nerek SPWSZ w Szczecinie

Przypadek przeszczepienia nerki o dramatycznym przebiegu — trudności diagnostyczne i terapeutyczne

The case of the kidney transplantation of difficult course — diagnostics and therapy problems

ABSTRACT

In the paper we present a case of a patient with chronic renal disease who underwent the kidney transplantation with a difficult postoperational course. The transplantation was unsuccessful. The transplant was removed 56 days after the first surgery. The kidney explantation occurred despite a very good immune compatibility, 0% PRA, short CIT and the rapid thorough diagnosis as well as modern treatment. The second biopsy of the graft showed no clear image of

acute rejection process — the necrosis of the transplanted organ. The explantation was made due to deterioration of the clinical state of the patient: fever, recurrent bleeding requiring reoperation, CMV infection and suspected septic condition developing. The authors believe that described management protected the patient from severe consequences and created a chance for second transplantation in the future

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 1, 43–46

Key words: kidney transplantation, immunosuppression, complications

WSTĘP

Aktualne średnie przeżycie chorych z przeszczepioną nerką waha się w granicach 8–10 lat. Chorzy po udanych transplantacjach żyją też dłużej niż pacjenci poddawani tradycyjnej dializoterapii. Tak znaczna poprawa wyników przeszczepień, która pojawiła się zwłaszcza w ostatnich latach, uwarunkowana jest wieloma czynnikami. Złożyło się na to coraz większe doświadczenie zespołów transplantacyjnych (anestezjologów, chirurgów, nefrologów), udoskonalenie techniki samej transplantacji i przechowywania narządów, coraz powszechniejsze dążenie do maksymalnego skrócenia czasu zimnego niedokrwienia (CIT, *cold ischemia time*), właściwy i najbardziej zgodny dobór immunologiczny między dawcą i biorcą [1, 2]. W niektórych doniesieniach zwraca się też uwagę, że zgodność płci

(biorca/dawca) może również wpływać na odległe funkcjonowanie przeszczepu [1, 3].

Niezależnie od powyższych czynników, niezaprzeczalnie na korzystny końcowy efekt transplantacji nerek ma wpływ właściwa, kompetentna i pogłębiona diagnostyka, szczególnie monitorowanie stanu zdrowia biorcy i funkcji nerki, jak również właściwe postępowanie terapeutyczne. Współczesna diagnostyka przeszczepu to nie tylko szeroki wybór badań biochemicznych, bakteriologicznych czy wirusologicznych, to również regularna ocena ultrasonograficzna, badania dopplerowskie, RTG (TK), rezonans magnetyczny (RM) czy badania bioptyczne, połączone z oceną preparatów w mikroskopie immunofluorescencyjnym czy elektronowym.

Właściwe postępowanie terapeutyczne sprowadza się do indywidualizacji schematów terapeutycznych na podstawie takich paramet-

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Krzysztof Dziewanowski
ul. Arkońska 4
71–455 Szczecin
tel.: (91) 813 96 10
faks (91) 813 96 19
e-mail: nefrologia@spwsz.szczecin.pl

trów, jak stopień immunizacji biorcy, zgodność w układzie HLA, wiek biorcy, rasa, choroba podstawowa biorcy, pierwszy czy kolejny przeszczep i tym podobne [4–7].

Czasami, na szczęście dość rzadko, mimo przestrzegania powyższych zasad, przeprowadzone działania nie prowadzą do pełnego sukcesu — przeszczepienie się nie udaje, a zespół transplantologiczny jest usatysfakcjonowany, gdy stan zdrowia pacjenta pozwala na bezpieczne kontynuowanie dializoterapii.

OPIS PRZYPADKU

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorego w wieku 53 lat, z wieloletnim wywiadem przewlekłego zapalenia kłębuszków nerkowych (rozpoznanie ustalono bez badania bioptycznego), z następową przewlekłą chorobą nerek. Wobec postępu niewydolności nerek od 2000 roku chorego leczono za pomocą powtarzalnych hemodializ; HBs (–), HCV (–), HIV (–), stężenie przeciwciał przeciwlimfocytarnych (PRA, *panel reactive antibody*) wielokrotnie badane wynosiło 0%, własna diureza dobową — 200–300 ml. Choroby towarzyszące: łagodny przerost gruczołu krokowego, wole guzkowe w stadium eutyreozy.

W dniu 20 stycznia 2010 roku w Ośrodku Nefrologii i Transplantacji Nerek SPWSZ w Szczecinie wykonano u pacjenta przeszczepienie nerki pobranej ze zwłok. Dawcą narządu była kobieta w wieku 59 lat, zgodność HLA (dawca/biorca) wynosiła 18 punktów. Zabieg operacyjny technicznie przebiegał bez powikłań: CIT — 9. godzina, ciepłe II niedokrwienie — 29 minut, nerka była przechowywana przed przeszczepieniem w płynie UW. Leczenie immunosupresyjne rozpoczęto w sposób typowy: chory otrzymał bolusy steroidowe (500 mg/dobę), cyklosporynę i kwas mykofenolowy.

Niestety, mimo opisanego wyżej postępowania, po przeszczepie wystąpiła oliguria (DZM ok. 500 ml/dobę). Wyniki wykonanych badań USG były następujące: objętość nerki — 180 cm³, RI (*renal resistance index*, współczynnik oporowy) — 1,0, przepływ krwi przez nerkę — skąpy, zaakcentowane piramidy nerkowe, stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) — 49,7 mg/dl. Podejrzewając ewentualny proces odrzuceniowy, przedłużono podawanie bolusów steroidowych do 5 dni po przeszczepieniu, wykonano konwersję z cyklosporyny, podając prograf (0,2 mg/kg).

W 9. dniu hospitalizacji wykonano pierwszą biopsję nerki (biopat nr 16086 oce-

niony w Instytucie Transplantologii przez dr n. med. Agnieszkę Perkowską-Ptasińską). Obraz spełniał kryteria rozpoznania ostrego odrzucenia T-komórkowego (IIA) według klasyfikacji BANFF — 0,7', widoczna była ogniskowa martwica kory. Stwierdzono ostrą mikroangiopatię zakrzepową oraz podejrzenie wystąpienia ostrego odrzucenia humoralnego, mimo braku obecności złogów C4d. Zaobserwowano też ostre uszkodzenie nabłonka cewkowego. Na podstawie powyższych wyników podawano choremu thymoglobulinę (2,5 mg/kg m.c./d.) przez tydzień oraz wykonano trzy kolejne typowe zabiegi plazmoferezy.

Uzyskano poprawę funkcji nerki przeszczepionej, wzrost dobowej diurezy do około 3000–4000 ml i przerwano hemodializę. U pacjenta utrzymywała się jednak nadal wysoka azotemia [kreatynina 7–8 mg%, wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) — około 10 ml/min].

W dniu 15 lutego 2010 roku wykonano choremu drugą biopsję przeszczepionej nerki (biopat nr 16153 oceniony w Instytucie Transplantologii przez dr n. med. Agnieszkę Perkowską-Ptasińską). Obraz nie spełniał kryteriów odrzucenia T-komórkowego. Nie wykazano cech mikroangiopatii zakrzepowej, wystąpiła arterioskleroza z umiarkowanym zwężeniem średnicy naczyń oraz umiarkowane nasilone szkliwienie arterioli. Po biopsji wystąpił u pacjenta obfity krwimocz z następowym wodonerczem i zatrzymaniem diurezy. Pacjenta operowano w trybie nagłym — krwawienie oponowano, usunięto też skrzepy z miedniczki i moczowodu blokujące odpływ moczu.

W 45. dniu hospitalizacji pacjent zaczął się skarżyć na silne bóle prawego podbrzusza, wymioty, gorączkę. Pojawiły się też objawy żółtaczki mechanicznej (bilirubina — 6,0 mg%, transaminazy ok. 300 j./l), w USG stwierdzono znaczne poszerzenie dróg żółciowych.

W dniu 9 marca 2010 roku wykonano zabieg endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej otaz sfinkterotomii endoskopowej z rewizją dróg żółciowych. Stwierdzono obrzęk i kamice przewodów żółciowych (złóg 10 mm) — wykonano zabieg nacięcia brodawki Watera. Po zabiegu ustąpiły dolegliwości bólowe, ustabilizowało się też stężenie bilirubiny i transaminaz. Pacjent jednak nadal gorączkował. Utrzymywało się wysokie stężenie CRP — 425 mg/dl, nastąpił znaczny wzrost stężenia prokalcytoniny do 230 ng/ml, stwierdzono też wzrost CMV-PCR do 7970 kopii/ml. Posiewy krwi i moczu były wielokrotnie ujem-

ne (brak wzrostu bakteryjnego). Mimo ujemnych posiewów, w związku z utrzymaniem się innych wskaźników stanu septycznego, chorego poddano antybiotykoterapii (m.in.: Tazocin, Tienam), przeszedł też kurację gancyclovirem.

Powyższe działania nie doprowadziły jednak do radykalnej poprawy stanu zdrowia pacjenta. Mimo dość znacznej diurezy w granicach 3 l/dobę utrzymywała się wysoka azotemia, wystąpiła też pancytopenia [Hb — 7,0 g%, erytrocyty — 2 400 000/mm³, leukocyty — 1600/mm³, trombocyty (PLT) — 55 000/mm³], nastąpił również wzrost D-dimerów we krwi (3129 μg/l).

Biorąc pod uwagę powyższe wyniki (mimo korzystnego, chociaż nieco zastanawiającego opisu drugiej biopsji), zdecydowano się na eksplantację nerki. Zabieg wykonano 18 marca 2010 roku. Wynik badania histopatologicznego nerki eksplantowanej (ocenił dr n. med. J. Miętkiewski z Zakładu Patomorfologii SP WSZ w Szczecinie) wykazał, że w preparatach widać było rozległe zmiany martwicze. Poza ogniskami martwicy widoczne są obfite, śródmiąższowe nacieki limfocytarne i początki szkliwienia kłębuszków. W ścianie moczowodu widać było nacieki komórek limfoidalnych w warstwie mięśniowej.

Po eksplantacji stan pacjenta nieznacznie się poprawił, jednak chory nadal gorączkował. Z usuniętego w trakcie zabiegu cewnika moczowodowego wyhodowano *Enterococcus faecium*, oporny na wszystkie podane antybiotyki za wyjątkiem wankomycyny, teikoplaminy i lineozolidu.

W kontrolnym badaniu USG stwierdzono w łoży po usuniętej nerce masy skrzepionej krwi. W związku z tym chorego ponownie operowano, usunięto skrzepy, wyczyszczono łożę rany i przetoczono masę erytrocytarną. Pacjenta leczono też wankomycyną. W wyniku tych działań uzyskano poprawę stanu zdrowia pacjenta, ustąpienie gorączki, dalsze zmniejszenie się wskaźników zapalnych, poprawę morfologii krwi. Wynik kontrolnego badania CMV-PCR był negatywny. Chorego wypisano po 72 dniach hospitalizacji z zaleceniem zgłoszenia się do macierzystego ośrodka dializ w celu kontynuacji leczenia dializacyjnego.

DYSKUSJA

Przedstawiona historia choroby pacjenta wydaje się interesująca z uwagi na dramatyczny przebieg pooperacyjny, mnogość powi-

kłań oraz niepowodzenie transplantacji, mimo szybkiej diagnostyki i wielokierunkowego leczenia. Chory otrzymał nerkę z krótkim czasem zimnego niedokrwienia (CIT — 9 godz.), z dobrą zgodnością w układzie HLA (18 pkt — dwa wspólne DR i B). Stężenie PRA, wielokrotnie oznaczane, wyniosło 0%. U pacjenta, mimo powyższych czynników i intensywnego skojarzonego leczenia immunosupresyjnego, doszło do niezwykle burzliwej reakcji immunologicznej w postaci odrzucania naczyniowego T-komórkowego z komponentą humoralną. Szybkie rozpoznanie powyższego stanu i podjęte działania lecznicze w celu jego opanowania (intensyfikacja immunosupresji, bolusy steroidowe, tymoglobulina, plazmoferezy) nie przyniosły zadowalającego efektu. Może to potwierdzać istnienie dodatkowych, nieoznaczonych rutynowo czynników immunologicznych warunkujących w niektórych przypadkach stymulację procesu odrzucania.

Przyjmuje się, że metodą referencyjną, pomocną w sprecyzowaniu ostatecznego rozpoznania jest pełna biopsja nerki przeszczepionej, oceniana przez doświadczonego klinicystę. Wynik pierwszej biopsji nie budził klinicznych kontrowersji, natomiast wynik drugiej biopsji po intensywnym leczeniu przeciwozrzucającym (brak kryteriów odrzucania T-komórkowego i cech mikroangiopatii zakrzepowej) mógłby przemawiać za dalszym kontynuowaniem intensywnego leczenia immunosupresyjnego w celu poprawy funkcji przeszczepu. Jednak biorąc pod uwagę stan pacjenta, wysoką gorączkę, podejrzenie rozwijającego się uogólnionego zakażenia bakteryjnego, nawracające krwawienia, infekcję wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) i brak poprawy po dotychczasowym leczeniu immunosupresyjnym (mimo utrzymującej się diurezy w ilości około 3000 ml/d.), zdecydowano się na eksplantację. Okazało się, że było to słuszne działanie, które prawdopodobnie uchroniło pacjenta przed gorszymi powikłaniami w przyszłości.

W usuniętej nerce poddanej ocenie histopatologicznej wykazano obecność rozległych zmian martwiczych z obfitymi naciekami limfocytarnymi. Pozostaje pytanie, dlaczego opis drugiej biopsji nie budził żadnych wątpliwości. Prawdopodobnie materiał biopcytyczny był pobrany z niewielkiego ogniska w nerce, nie wykazującego większej patologii. W związku z tym interpretacje pojedynczego biopsjatu nerki powinny być prowadzone bardzo ostrożnie.

Należy także podkreślić mnogość powikłań, jakie wystąpiły u pacjenta — był wielokrotnie operowany z powodu nawracającego krwawienia, blokady w odpływie moczu, żółtaczki mechanicznej (EPCW), poddany leczeniu z powodu zakażenia wirusem cytomegalii i prawdopodobnie z powodu stanu septycznego.

Mimo niepowodzenia transplantacji udało się wyprowadzić pacjenta ze stanu zagrażającego jego życiu. Autorzy niniejszego artykułu uważają, że przyczyniła się do tego

wnikliwa, szeroka i szybka diagnostyka pacjenta, w porę podjęta decyzja o eksplantacji (mimo nie budzącej wątpliwości wyniku drugiej biopsji) oraz dobra współpraca zespołów diagnostyczno-terapeutycznych. W rezultacie stan chorego był na tyle zadowalający, że został on wypisany do domu z zaleceniem dalszego leczenia dializacyjnego. Nie wyklucza się ponownej próby transplantacji po upływie stosownego czasu przy braku dalszych istotnych przeciwwskazań klinicznych.

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono przypadek pacjenta z przewlekłą chorobą nerek, po transplantacji nerki o dramatycznym pooperacyjnym przebiegu. Transplantacja zakończyła się niepowodzeniem — przeszczep usunięto w 56. dniu od pierwszej operacji. Eksplantacja nastąpiła mimo bardzo dobrej zgodności immunologicznej (dawca/biorca), 0% PRA, krótkiego CIT-u oraz szybkiej i wnikliwej diagnostyki i nowoczesnego leczenia. Również ponowny biopiat nerki przeszczepionej nie wykazywał jednoznacznych zmian, wskazujących na rozwijającą się

w wyniku ostrego procesu odrzucania martwicę przeszczepionego narządu. Eksplantacja została wykonana z powodu pogarszania się stanu chorego: gorączki, nawracających krwawień wymagających kilkakrotnych reoperacji, infekcji CMV oraz podejrzenia rozwijającego się stanu septycznego. Autorzy niniejszej pracy uważają, że takie postępowanie uchroniło pacjenta przed gorszymi następstwami i stworzyło mu szansę na ponowne przeszczepienie w przyszłości.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 1, 43–46

Słowa kluczowe: przeszczepienie nerki, immunosupresja, powikłania

Piśmiennictwo

1. Chojnowska A., Dziewanowski K. Porównanie wpływu zgodności w układzie HLA między dawca a biorcą i czasu zimnego niedokrwienia na długoletnie przeżycie nerki przeszczepionej. *Nefr. Dial. Pol.* 2008; 12: 17–20.
2. Pączek L., Mucha K., Foroniewicz B. *Odrzucanie przeszczepu*. Tom 1. Wyd. Czelej, Lublin 2008.
3. Oien C.M., Reisaeter A.V., Leivestad T., Pfeffer P., Fauchald P., Os I. Gender imbalance among donors in living kidney transplantation: the Norwegian experience. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 783–789.
4. Hayry P., Paavonen T., Taskinen E. i wsp. Protocol core needle biopsy and histological chronic allograft damage index as surrogate endpoint for long-term graft survival. *Transplant. Proc.* 2004; 36: 89–91.
5. Hetzel G.R., Klein B., Brause M. i wsp. Risk factors for delayed graft function after renal transplantation and their significance for long-term clinical outcome. *Transpl. Int.* 2002; 15: 10–16.
6. Tilney N.L., Guttman R.D. Effects of initial ischemia/reperfusion injury on the transplanted kidney. *Transplantation* 1997; 64: 945–947.
7. Yilmaz S., Tomlanovich S., Mathew T. i wsp. Protocol core needle biopsy and histologic Chronic Allograft Damage Index (CADI) as surrogate endpoint for long-term graft survival in multicenter studies. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 773–779.