

R A D O V I

KNJIGA LXXX

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 22

Urednik
GRUJICA ŽARKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

Tehnički urednik
ENES EKIĆ



SARAJEVO
1984

SRETEN BOŠKOVIĆ

KOMPLIKACIJE IMUNOSUPRESIVNE TERAPIJE KOD TRANSPLANTACIJE BUBREGA

U V O D

Prema posljednjem glavnom referatu Rubina (SAD) na XIX kongresu Evropskog udruženja za dijalizu i transplantaciju u Madridu 1982. godine, smrtnost od oportunističkih infekcija kao komplikacija imunosupresivne terapije sa 50 odsto do prije 4 godine smanjila se danas na 10 odsto, posmatrano u periodu 5 godina nakon transplantacije. Kako sama riječ kaže, izraz „oportunističke” prihvaćen je u medicinskoj literaturi zbog oportunitizma njihovog nastanka, tj. primijenjena terapija u liječenju ih direktno podstiče. Imunosupresija predstavlja drastičan vid trovanja organizma i narušavanja sklada orkestra metaboličnih i odbrambenih funkcija (1). Sadašnji oblik imunosupresije nije konačno i trajno rješenje u transplantologiji zbog toga što svojim komplikacijama kompromituje njene brilijantne uspjehe (2). Imunosupresija budućnosti biće usmjerena, najvjerovatnije, na membrana-stabilizirajuće supstance i ograničavanje transfera kalijuma iz ćelija i u ćeliju, što je inače jedna od glavnih karakteristika bolesnika od terminalne renalne insuficijencije (3). Želja nam je da u jednoj seriji od 37 transplantiranih bolesnika (Sarajevo, II serija, period 1977—1982) prikazemo vlastite rezultate u komplikacijama imunosupresivne terapije.

MATERIJAL

No, da se vratimo sadašnjim oblicima imunosupresivne terapije. Ona se, prema Morrisu i Salmanu, dijeli u dvije velike grupe: nespecifična i specifična imunosupresija (4).

Nespecifična imunosupresija:

1. steroidi
2. azatioprin
3. antilimfocitni globulin
4. antitimocitni globulin
5. jonizirajuća radijacija
6. ciklofosamid
7. fistula duktus toracikusa
8. splenektomija
9. ciklosporin A
10. antikoagulansi
11. ciklični nukleotidi i prostaglandini

Specifična imunosupresija:

antigenima inducirana supresija (aktivni enhancement)
antitijelima inducirana supresija (pasivni enhancement)

Na vlastitom materijalu primjenjivali smo sljedeće oblike imunosupresije: steroide, azatioprin, antilimfocitni globulin, antitimocitni globulin, splenektomiju i antikoagulanse.

Nespecifični imunosupresanti djeluju neselektivno, atakirajući na globalni imuni sistem čovjeka u nadi da će pod tim plaštom biti spriječen i selektivni imuni odgovor na uneseni graft. To bi bila uopštena terapija bez ciljanog efekta, sa velikim toksičnim nuspojavama. Primjena nespecifične imunosupresije u transplantologiji obuhvaćena je poznatim imunosupresivnim protokolima, kao što su Minnesota-protokol, Kolorado-protokol, Hamburgerov-protokol, Belfast-protokol, Mass. gen.-protokol i niz drugih. Svi oni predstavljaju dosta krute šeme o tome kako spriječiti globalni imuni odgovor u organizmu primaoca ne vodeći ili malo vodeći računa o specifičnosti i osjetljivosti organizma svakog primaoca ponaosob (5). Nepotrebno je naglašavati da je u periodu isključive primjene nespecifičnih imunosupresanata smrtnost od komplikacija ove terapije bila najveća. Nabrojaćemo po grupama samo one najvažnije. Na 37 transplantiranih pacijenata od živog davaoca u Sarajevskoj II seriji, u periodu 1977—1982, preživljavanje nakon 5 godina je bilo kako slijedi:

	<i>I godina</i>	<i>II godina</i>	<i>III godina</i>	<i>IV godina</i>	<i>V godina</i>
primalaca	100%	97%	92%	87%	87%
grafta	98%	91%	85%	75%	73%

Kod ovih 37 transplantiranih broj komplikacija imunosupresivne terapije:

neinfektivnih 14,7%
infektivnih 27,3%

Neinfektivne komplikacije (14,7%)

usporavanje rasta	0,4%
usporeno zaraščivanje rana	5%
hirurške (urološke) komplikacije	3,3%
koštana oboljenja i miopatije	4,7%
oftalmološke komplikacije	3,6%
dijabetes	3%
gastrointestinalne komplikacije	6,8%
hipertenzija	37%
psihički poremećaji	3,5%
malignitet	0%

U našoj grupi su po svojim varijacijama najmnogobrojnije oportunističke infektivne komplikacije (27, 3). Navešćemo neke njihove karakteristike (5):

<i>Mjesto infekcije</i>	<i>Procenat zastupljenosti</i>
plućne	40%
urinarni trakt	35%
sepsa	25%
koža	20%
operativna rana	20%

<i>Vrsta infekcije</i>	<i>Procenat zastupljenosti</i>
bakterijske	60%
virusne	25%
gljivične	20%
protozoe (pneumocistis karini)	5%

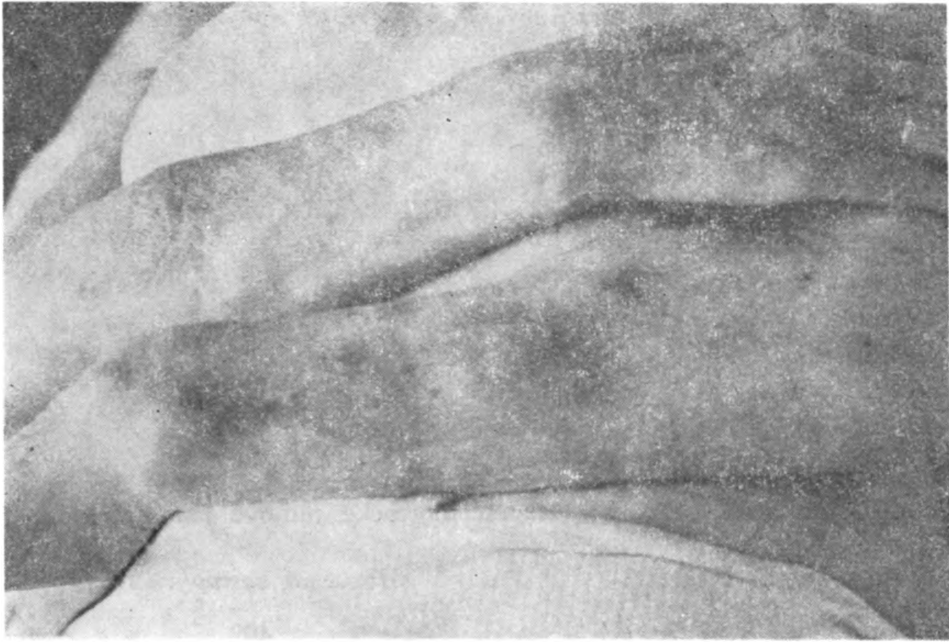
<i>Infekcije sa smrtnim ishodom</i>	<i>Procenat zastupljenosti</i>
bakterijske infekcije	42%
gram-negativna enterogrupa	28%
virusne infekcije	8%
pneumocistis karinii	6%
miješane infekcije	30%

Kao što se vidi, u našoj kazuistici broj infektivnih komplikacija bio je dva puta veći nego u Rubinovom izvještaju.

Svaka grupa komplikacija koje nastaju nakon nespecifične imunosupresivne terapije ima svoju specifičnu lepezu varijeteta unutar grupe, pa je ilustrativno napomenuti da u grupi „psihički poremećaji” postoje stanja od hipomanije, preko depresije, do halucinacija i suicidogenih stanja (6).

Priložene fotografije (Sl. 1 do 9) prikazuju nekoliko slučajeva komplikacija imunosupresivne terapije u našoj kazuistici.





Sl. 1 — Spontani hematomi kao rezultat oštećenja hemostatske funkcije jetre nakon intoksikacije imuranom



Sl. 2 — Plućna aspergiloza sa formiranim apscesom 3 godine nakon transplantacije bubrega; funkcija grafta dobra



RASPRAVA

Imajući u vidu visoku smrtnost od komplikacija nespecifične imunosupresivne terapije, Fabre i Morris (1972) i Batchelor, Welsh i Stuart (1976) skrenuli su pažnju na praktičnu mogućnost primjene jednog epohalnog eksperimenta Billinghama, Benta i Medawara iz 1953. godine (7). Taj eksperiment se sastojao u induciranoj specifičnoj imunosupresiji intrauterinom injekcijom materija stranog



Sl. 3 — Isti pacijent 6 mjeseci nakon specifične terapije; apsces u regresiji



porijekla mišijem fetusu, koji bi nakon rođenja u odraslom dobu bez odbacivanja prihvatio transplantat kože odraslog miša druge vrste. Na taj način je otvorena nova era u takozvanoj specifičnoj imunosupresiji i počela je upotreba termina enhancement. Prva praktična zapažanja u transplantologiji u vezi s aktivnim enhancementom, odnosno supresije inducirane antigenima, bila su vezana za transfuzije krvi.

Kasniji radovi Morrisa, Tinga, Kissmeyer-Nielsena dokazali su signifikantno bolje preživljavanje grafta kod primalaca koji su pod određenim okolnostima dobijali transfuzije krvi prije transplantacije.

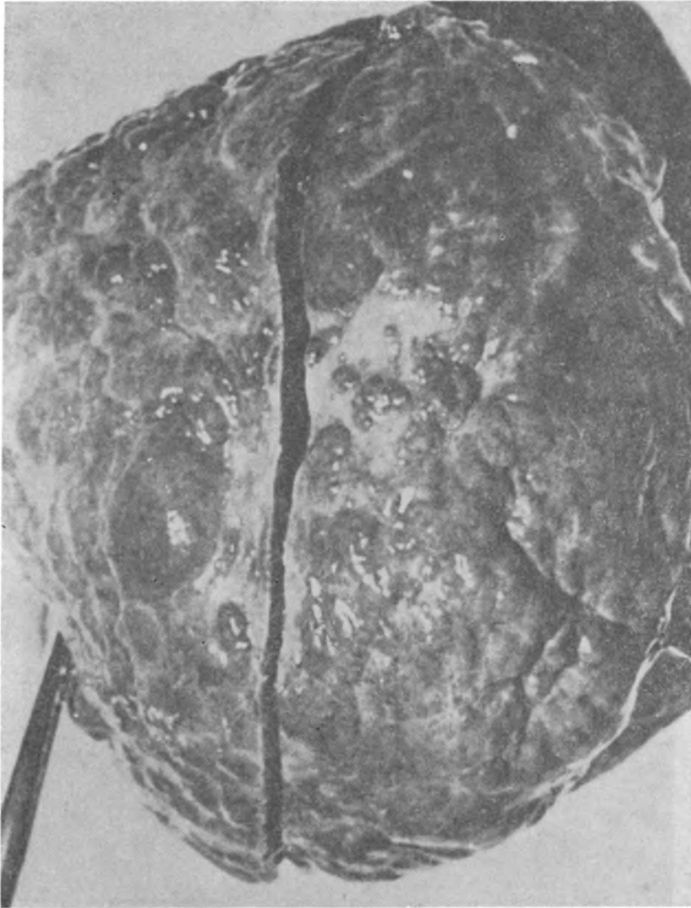
Radovi Salvatiera, naročito u posljednje vrijeme, učvršćuju ovu konstataciju primjenom istoimenog protokola davanja transfuzije krvi prije transplantacije,



Sl. 4 — Početna deformirajuća artroza lijevog zgloba kuka sa vidljivim odvajanjem hrskavice

što potvrđuje i naše iskustvo. Supresija inducirana antigenima naročito je postala interesantna transferom limfnih ćelija, radovima Tilneya i saradnika (8). Tako se dolazi do humanih ćelija supresora, zahvaljujući istraživačima u Stanfordu (9). Oni su primijetili da neke žene multipare, koje redovno daju imuni odgovor na većinu alogeni ćelija, ne odgovaraju na ćelije svojih muževa. Ove žene, dakle, proizvode ćelije supresora koje suprimiraju imuni odgovor na muževljeve ćelije. Ako se ove ćelije daju drugim HLA identičnim osobama, izostaje imuni odgovor kod ovih osoba na ćelije muževa navedenih multipara. Primjena ovog otkrića u

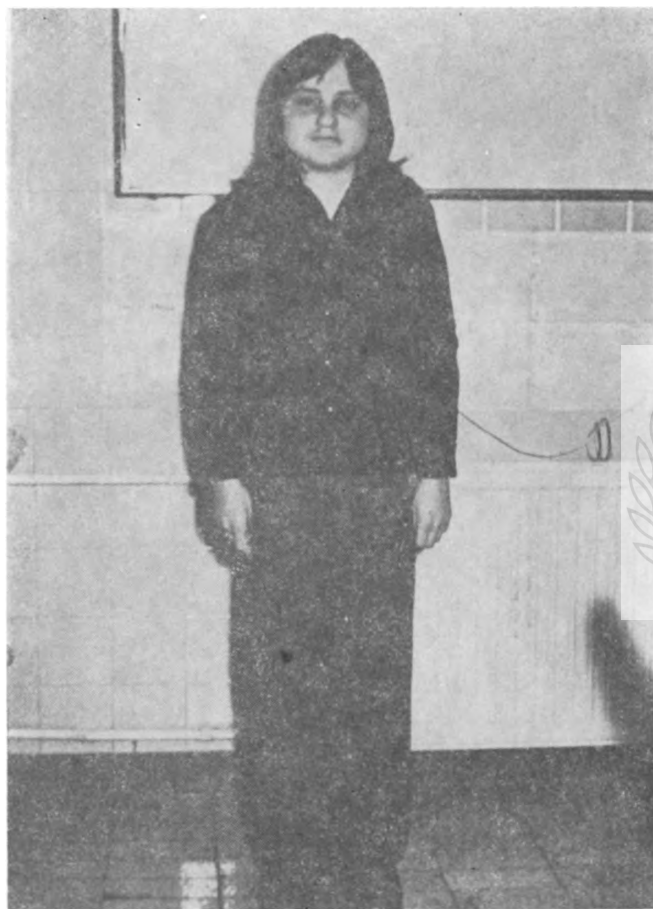
transplantaciji organa još nije masovno uvriježena jer je vezana za niz prethodnih komplikovanih laboratorijskih analiza koje izvode samo najrazvijeniji imunološki centri u svijetu. Supresija inducirana antitijelima (pasivni enhancement) predstavlja specifičnu imunosupresiju, koja se sastoji u administraciji primaocu monospecifičnih antitijela direktno uperenih protiv davaočevih histokompatibilnih antigena (10). Tako su otkrivena monoklonalna antitijela, koja u posljednje vrijeme imaju sve veću kliničku primjenu kod kadaverične transplantacije. Protivno ovima,



Sl. 5 — Agresivni hepatitis sa cirozom jetre 4 godine nakon transplantacije bubrega; intoksikacija imuranom

primjena supresije inducirane antigenima nema, na žalost, primjenu kod kadaverične transplantacije zbog nedostatka vremena. Ali zato kod transplantacije bubrega od živog davaoca ima veliku primjenu zbog mogućnosti izazivanja aktivnog enhancementa nekoliko nedjelja prije transplantacije (11). Ovo je, pored malignih komplikacija, jedan od glavnih razloga što se u posljednje vrijeme sve više orijentiše na transplantaciju od živog davaoca. Zbog toga je prevalencija žive transplantacije

nad kadaveričnom u nekim skandinavskim zemljama i do 60 odsto. Primjenom specifične imunosupresije u humanom i eksperimentalnom modelu za sada nisu primijećene neke ozbiljne komplikacije, iako je još rano o tome dati zaključnu riječ. Specifična imunosupresija daje niz manifestacija kod pojave imunodeficitarnosti, malignoma, kao i otkrivanja respondera i nonrespondera u vezi s transplantacijom organa i objašnjenjima o mehanizmu njihovog nastanka (12). Svima koji se bave kliničkom transplantacijom bubrega poznata su neočekivana duža

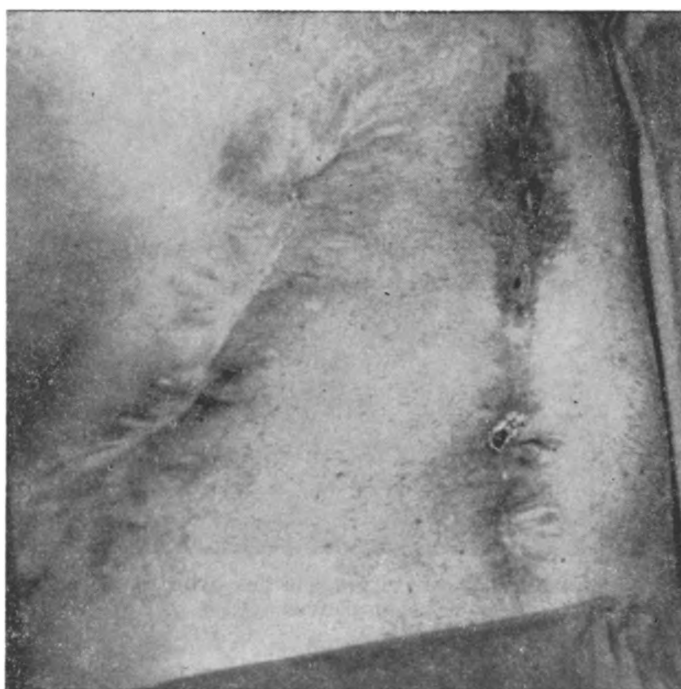


Sl. 6 — Dvadesetogodišnji mladić sa znacima manifestne feminizacije i atrofijom vanjskih genitalija 3 godine nakon transplantacije — rezultat dještva kortizona

preživljavanja kod poluidentičnih primalaca, kao i signifikantne faze adaptacije grafta, izostanka imunog odgovora i slično. Ako se kod ovih osoba, uz prethodno nepoznavanje ovakvog njihovog specifičnog imunog statusa, primijeni bilo koji regularni protokol nespecifične imunosupresivne terapije, nastupiće redovno jedna od teških formi komplikacija ove supresije, često sa letalnim ishodom (13). Trans-



Sl. 7 — Hemoragični gastritis kod pacijenta 3 godine nakon transplantacije — rezultat kortizonske terapije; smrt nastupila kao rezultat totalnog sloma koagulacionih činilaca



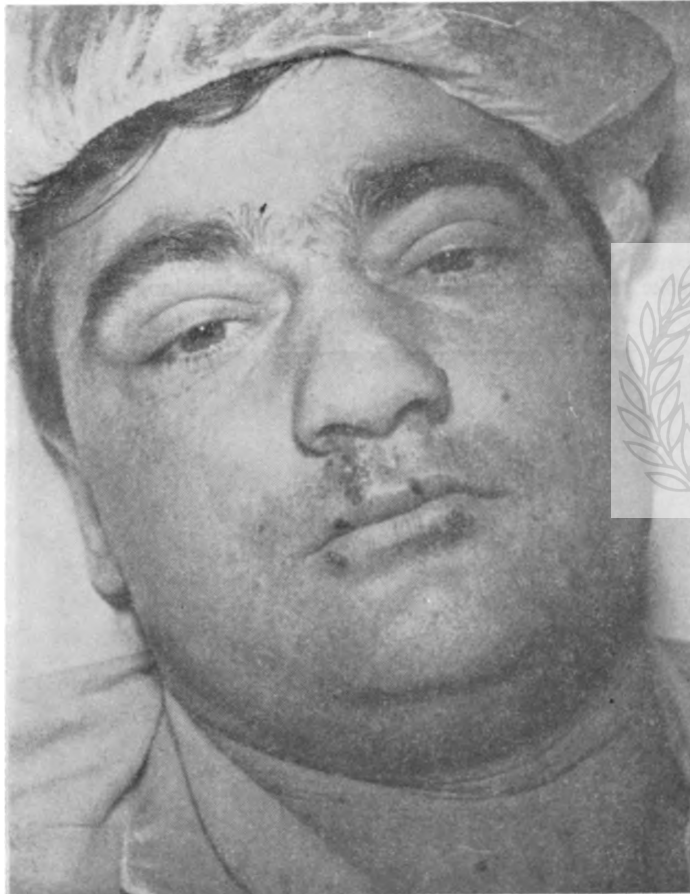
Sl. 8 — Aktivacija gnojnih žarišta od zaostalih hirurških kornaca u rani (medijalna laparotomija) staroj 10 godina a dvije godine nakon transplantacije bubrega (lijevi kosi lumbalni rez)



plantacija bubrega kod inzulín-zavisnih dijabetičara završavala se u više od 50 odsto slučajeva letalno zbog komplikacija od nespecifične imunosupresivne terapije (1%). Danas, zahvaljujući primjeni aktivnog i pasivnog enhancementa, infektivne i dijabetične komplikacije kod ove veće grupe primaoca bubrega svedene su na neznatno veći procenat u odnosu na primaoce nedijabetičare.

Na žalost, zbog toga što nismo bili u mogućnosti da na našoj seriji transplantiranih bolesnika primijenimo specifičnu imunosupresiju nego samo nespecifičnu, imali smo znatno veći broj infektivnih imunosupresivnih komplikacija nego navedeni autori (1).

Na kraju, da pokušamo dati odgovor gdje su dosadašnje greške u primjeni imunosupresivne terapije u transplantaciji bubrega zbog kojih još uvijek 10 odsto



Sl. 9 — *Candida albicans* u predjelu lica dvije godine nakon transplantacije

ovih komplikacija završava letalno 5 godina nakon transplantacije. Odgovor bi bio u rukovanju imunosupresivnom terapijom. Ona ne smije biti šematska, jer njena nespecifična primjena ne vodi dovoljno računa o individualnom stanju imunog mehanizma primaoca, pa, prema tome, nema trajnu budućnost, jer, posmatrano

posljednjih nekoliko godina, primjenom ove terapije ne smanjuje se procenat smrtnosti od njenih komplikacija. Ovo treba imati naročito na umu kada nespecifičnu imunosupresivnu terapiju primjenjujemo kod bolesnika od terminalne renalne insuficijencije, koja već i zbog toga za njega može biti pogibeljna. U posljednje vrijeme velika budućnost u transplantologiji proriče se specifičnoj imunosupresivnoj terapiji, naročito ćelijama supresorima, a od nespecifične imunosupresivne terapije Rtg-zračenju limfoidnih organa, sa kojim je i počela imunosupresija u transplantaciji (15).

A odgovor na pitanje da li je moguć život ove kategorije bolesnika između Scile i Haridbe, između trajne tendencije odbacivanja i velikog broja ozbiljnih komplikacija imunosupresivne terapije? Da, moguć je, a tome u prilog su do sada obavljene 42000 transplantacija bubrega u svijetu, kao i broj od preko 200 aktivnih transplantacionih centara, od kojih je samo u SAD preko 100.

Z A K L J U Č A K

Zaključak povodom našeg rada bi mogao biti sljedeći:

U seriji od 37 transplantiranih pacijenata preživljavanje i primalaca i grafta je zadovoljavajuće; nakon 5 godina iznosi 87, odnosno 73 odsto. Podaci za Zapadnu Evropu (Izveštaj Evropskog udruženja za dijalizu i transplantaciju za 1982. godinu, EDTA report 1982) daju sljedeću sliku o preživljavanju nakon 5 godina: primalaca transplantiranog bubrega — 91 odsto i bubrežnog grafta — 83 odsto.

Broj imunosupresivnih komplikacija na našem materijalu, a naročito infektivnih (27,3%), znatno je veći nego u Zapadnoj Evropi (10%). Razlog ovoj diskrepanciji je naše nedovoljno iskustvo u transplantaciji bubrega uopšte, jer je tek devet godina od početka našeg rada na ovom problemu, i drugi, nemogućnost primjene specifične imunosupresivne terapije nakon transplantacije bubrega. Kod nas se primjenjuje samo nespecifična imunosupresivna terapija, koja svojim naglašenim toksičnim efektom znatno povećava broj sklonosti infektivnim komplikacijama. Na priloženom foto-materijalu prikazane su neke bizarne forme.

S U M M A R Y

IMMUNOSUPPRESSIVE COMPLICATIONS THERAPY AFTER THE KIDNEY TRANSPLANTATION

As a summary to this report we can say the following:

In a series of 37 transplanted patients the survival rate of recipients and grafts was satisfactory, being 87% that is 73% after five years. The data for the western Europe (the report of the European Dialysing and Transplantation Association the EDTA report for 1982) regarding the survival rate after five years are the following:

of the recipient	91%
of the kidney graft	83%

The number of immunosuppressive complications that we have, especially those of infective kind (27,3%) is much larger than indicated in the data for the western Europe (10%). The reason lies in the lack of our experience regarding the kidney transplantation in general, because we have been working on this problem for nine years only. The other reason is the impossibility of application of the specific immunosuppressive therapy after the kidney transplantation when we are applying only nonspecific therapy with its strong toxic effect enlarges the number of the tendencies towards the infective complications significantly. On the photo material showed, there are some bizarre forms of it.

L I T E R A T U R A

- (1) Tilney, N. L., Strom, T. B., Vineyard, G. V. and Merrill, J. P. (1978): *Factors contributing to the declining mortality rate in renal transplantation.* N. Engl. J. Med., 299, 1321
- (2) Padova, F. D., Morandi, E., Mazzei, D., Palo, G. Q., Baldini L., Bianchi G. (1979): *Is long-term immunosuppressive treatment necessary to maintain good kidney graft function?* Br. Med. J., 2, 421.
- (3) Sheriff, M. H. R., Yahya, T., and Lee, H. A. (1978): *Is azathioprine necessary in renal transplantation?* Lancet, 1, 118.
- (4) Morris, P. J., and Salman, J. R. (1979): *Kidney Transplantation.* Academic Press-London.
- (5) McGeown, M. G., Kennedy, J. A., Longhridge, W. G. G., et Col. (1977): *One hundred kidney transplants at the Belfast City Hospital.* Lancet, 2, 648.
- (6) Bošković, S., Haračić, M., Ignjatović, Ž., Milošević, A. (1978): *Our three-year experience of the complication of immunosuppressive therapy after renal transplantation.* Tissue Typing and Kidney Transplant., report, 45—52.
- (7) Billingham, R. E., Brent, L., and Medowar, P. B. (1953): *Actively acquired tolerance of foreign cells.* Nature 172, 603.
- (8) Tilney, N. L., Graves, M. J., and Strom, T. B. (1978): *Prolongation of organ allograft survival by syngeneic lymphoid cells.* J. Immunol., 121, 1980.
- (9) McMichael, A. J., Sasazuki, T. (1977): *A Suppressor T cell in the human mixed lymphocyte reaction.* J. Exp. Med., 146, 368.
- (10) Fabre, J. W. (1976): *Enhancement and tolerance.* Immunology for Surgeons, 259 (Lancaster: MTP).
- (11) Batchelor, J. R., and Welsh, K. J.: (1976): *Enhancement of Kidney allograft Survival.* Br. Med. Bull, 32, 112.
- (12) Howard, R. J., Condie, R. M., Sutherland, D. E. (1977): *The use of antilymphocyte globulin in the treatment of renal allograft rejection.* Transplant., 24, 419—423.
- (13) Bošković, S., Haračić, M., Grbić, E. (1978): *Uro infekcije kod pacijenata sa transplantiranim bubregom.* Acta Chirur. Jugosl., Tom 2.
- (14) Hill, C. M., Douglas, J. F., Rajkumar, K. V. (1974): *Glycosuria and hyperglycaemia after kidney transplantation.* Lancet, 2, 490—492.
- (15) Slavin, S., Reitz, B., Bieber, C. P., Kaplan, H. S., and Strober, S. (1978): *Transplantation tolerance in adult rats using total lymphoid irradiation: permanent survival of skin, heart, and marrow allografts.* J. Exp. Med., 147, 700.

Prof. dr Sreten Bošković,
 Institut za transplantaciju organa UMC — Sarajevo, Jugoslavia