

## **Transplantacja płuc**

James Hardy dokonał pierwszego przeszczepu u człowieka w 1963 r., a pierwszym biorcą był 54-letni więzień z rozpoznaniem raka płuca. Chorzy żył tylko 18 dni, a zmarł z powodu niewydolności wielonarządowej. W kolejnych dwudziestu latach wykonano bardzo niewiele prób transplantacji płuc. Szacuje się, że było około 40 takich operacji. Wszystkie zakończyły się niepowodzeniem z jednym wyjątkiem. Deron w Belgii przeszczepił prawe płuco 24-letniemu mężczyźnie z pylicą krzemową. Przeżył on 9 miesięcy i zmarł z powodu bakteryjnego zapalenia płuc.

Wprowadzenie cyklosporyny do tłumienia procesu odrzucania stało się punktem zwrotnym w rozwoju transplantacji narządowej, a szczególnie serca i płuc. Pierwszym, który w latach 80-tych XX wieku z powodzeniem podjął kolejną próbę przeszczepów płuc był J. Cooper z Uniwersytetu w Toronto. Cooper pierwszy przeszczepił płuco u pacjenta z powodu idiopatycznego zwłóknienia płuc, a chory przeżył aż sześć i pół roku. Kolejnym udoskonaleniem techniki transplantacyjnej było wprowadzenie przez G. Pattersona w 1988 r. zabiegu przeszczepu obu płuc „en bloc”, szczególnie zalecanego w chorobach łożyska płucnego, czy przebiegających z masywnym zakażeniem.

### **Wskazania i przeciwwskazania**

Wskazaniami do przeszczepienia jednego płuca są nieinfekcyjne schorzenia tkanki płucnej powodujące śródmiąższowe włóknienie płuc z objawami jawnej niewydolności krążeniowo-oddechowej, mimo optymalnego leczenia zachowawczego i chirurgicznego.

Wśród chorób restrykcyjnych dominują schyłkowe postaci idiopatycznego zwłóknienia płuc, sarkoidoza i pylice. Spirometrycznymi wskazaniami do przeszczepu jest spadek FVC (natężonej objętości życiowej) poniżej 70 % normy przewidzianej dla danego wieku i płci.

Obecnie zaawansowana rozedma jest najczęstszą przyczyną transplantacji płuc. Do przeszczepu kwalifikuje się, gdy FEV1 (natężona objętość wydechu jednosekundowa) spada poniżej 25% FVC, a PaCO<sub>2</sub> jest wyższe od 55 mmHg i stwierdza się objawy nadciśnienia płucnego.

Choroby naczyń płucnych są rzadkim wskazaniem do transplantacji jednego płuca, jedynie w przypadkach, gdy korekcja wady serca jest możliwa. W chorobach naczyń płucnych częściej przeszczepia się oba płuca lub płuca z sercem.

Przeszczep obu płuc wykonuje się w chorobach prowadzących do zwłóknienia płuc, którym najczęściej towarzyszą zakażenia. Zalicza się do nich mukowiscydozę, czy rozstrzenie oskrzeli (najczęściej spowodowane przez wrodzony niedobór  $\alpha 1$ - antytrypsyny). Z powodu pierwotnego nadciśnienia płucnego częściej wykonuje się przeszczepy serca i płuc.

Wg rejestru ISHLT (International Society of Heart and Lung Transplantation) wśród wskazań do przeszczepu płuc dominuje przewlekła obturacyjna choroba płuc (blisko 40%), potem idiopatyczne śródmiąższowe zwłóknienie płuc i coraz częściej mukowiscydoza. Liczba przeszczepów płuc na świecie wolno, ale systematycznie wzrasta i w 2011 r. wyniosła 3747 zarejestrowanych przez ISHLT przypadków.

Nie przeszczepia się płuc u chorych z następujących powodów: powyżej 65 roku życia, z nieodwracalną niewydolnością nerek i wątroby, z poważnymi schorzeniami ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, z chorobami układowymi mogącymi ograniczać przeżycie i możliwość pooperacyjnej rehabilitacji, u chorych z cukrzycą typu I lub inną postacią aktualnie leczoną insuliną, z czynną chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy, u chorych wyniszczonych, z chorobami psychicznymi uniemożliwiającymi odpowiedzialną współpracę po operacji. Dodatkowo, ze względu na fakt, że w przypadku przeszczepu jednego płuca, powietrze z płuca biorcy miesza się z powietrzem wentylującym płuco przeszczepione, grzybicze zakażenie kropidlakowe jest podstawowym przeciwwskazaniem do przeszczepu jednego płuca.

### Zabieg operacyjny

Przeszczep jednego płuca wykonuje się najczęściej z tylnobocznej torakotomii. U większości chorych udaje się uniknąć podłączenia krążenia pozaustrojowego. Wyjątek stanowią chorzy z wysokim nadciśnieniem płucnym, czy bardzo zaawansowaną klinicznie niewydolnością oddechową.

W przypadku przeszczepiania obu płuc opracowano dwie główne techniki chirurgiczne. Pierwsza, obecnie bardzo rzadko stosowana to technika jednoczasowego przeszczepienia obu płuc „en bloc” z dostępu przez sternotomię pośrodkową i użyciem krążenia pozaustrojowego. Podstawowymi wadami tego sposobu są trudności techniczne, gorsze warunki gojenia zespolenia na poziomie tchawicy oraz większe ryzyko krwawienia pooperacyjnego.

Obecnie najczęściej wykonuje się zabiegi sekwencyjne – ang. bilateral single lung transplantation. Najpierw z jednej bocznej torakotomii przeszczepia się jedno płuco zgodnie z zasadami podanymi wcześniej, najczęściej bez użycia krążenia pozaustrojowego, w drugiej

kolejności bez przecięcia mostka wykonuje się torakotomię po stronie przeciwnej, następnie podłącza krążenie pozaustrojowego (lub nie) i przeszczepia drugie płuco.

#### Prowadzenie chorego po przeszczepie płuca

Prowadzenie chorych po przeszczepie płuca jest wyjątkowo trudne i wymaga bezpośrednio po przeszczepie intensywnej opieki nad chorym takiej, jak po ciężkim zabiegu torakochirurgicznym lub kardiochirurgicznym, szybkiego wdrożenia leczenia immunosupresyjnego i umiejętnego jego prowadzenia w okresie pooperacyjnym oraz stałej kontroli i monitorowania procesu odrzucania.

Chorego po przeszczepie płuca należy prowadzić w tzw. kontrolowanej hipowolemii. Ma to zapobiegać przedostawaniu się wody przez rozszczelniony śródbłonek do przestrzeni śródmiąższowej i przeciwdziałać obrzękowi płuc. Ponadto należy unikać wysokiego stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej, gdyż płuca po przeszczepie są bardzo wrażliwe na wysokie stężenia tlenu i stres oksydacyjny. Rutynowo po zabiegu zaleca się inhalacje z NO, który rozszerza naczynia płucne, zmniejsza przepuszczalność naczyń włosowatych i działa przeciwagregacyjnie.

Zasady immunosupresji po przeszczepach płuc są podobne jak po przeszczepie serca, jednak bardziej agresywne. Częściej stosuje się w czasie indukcji leczenie cytolityczne z użyciem króliczej globuliny antytymocytarnej lub przeciwciała monoklonalne. Podaje się także azatioprynę i inhibitory kalcyneuryny. Natomiast nie ma zgodności w sprawie czasu i dawek koniecznej sterydoterapii. Większość uważa, że sterydy powinno się stosować do indukcji immunosupresji, a później włączyć je po 14 dniach od operacji, po zagojeniu zespolenia. Najważniejszym sygnałem odrzucania przeszczepu jest pogarszający się stan kliniczny – między innymi duszność i gorączka. W przypadku podejrzenia odrzucania bardzo ważne jest wykonanie seryjnych badań spirometrycznych, w których określamy natężoną objętość wydechową 1-sekundową (FEV1), natężoną objętość życiową (FVC) i natężony przepływ wydechowy podczas wydechu 25 do 75% natężonej objętości życiowej (FEF25%-75%). Istotnym badaniem jest klasyczne badanie radiologiczne klatki piersiowej, natomiast pomocnicze znaczenie mają SPECT, czy tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości.

#### Wyniki

Śmiertelność wczesna po zabiegach przeszczepienia płuc jest wysoka i waha się od 10 do 15%. Do głównych przyczyn niepowodzeń zalicza się wczesną niewydolność przeszczepionego płuca, potem zakażenia i zjawisko ostrego odrzucania.

Szacuje się, że wczesna niewydolność przeszczepionego płuca ma miejsce u 10 do 20% chorych. Klinicznie przypomina ona ARDS. Cechuje się postępującą hipoksją, utrudnionym oddychaniem z coraz większą retencją dwutlenku węgla i wreszcie objawami nadciśnienia płucnego.

Zjawisko odrzucania płuc jest największym problemem w pierwszych 2, 3 tygodniach po przeszczepie. Odrzucanie może przebiegać z lub bez limfocytarnego zapalenia oskrzeli i / lub oskrzelików. Zakażenia są jednym z podstawowych problemów po przeszczepie płuca, a u chorych z mukowiscydozą czy rozstrzeniami oskrzeli zakażenie występuje już przed przeszczepem. Dlatego też u tych chorych należy stosować antybiotyki o szerokim spektrum działania zgodne z przedoperacyjnym antybiogramem. Ze względu na wysokie ryzyko infekcji grzybiczych, wirusowych i bakteryjnych zaleca się stosowanie agresywnej profilaktyki

Przeżycie pierwszego roku po przeszczepie płuc szacuje się na 75% (w przypadku jednego płuca) i około 65% w przypadku obu płuc. Łącznie przeżycia 5-letnie oscylują obecnie wokół 60% wykonanych transplantacji. Głównymi przyczynami zgonu są infekcje (dominują wirusowe) i ich skutki, a także proces przewlekłego odrzucania w obrębie dróg oddechowych przebiegający pod postacią zwężającego zapalenia oskrzelików.

Inne przyczyny zgonów i zachorowań w późnym okresie po przeszczepie płuca to przede wszystkim powikłania infekcyjne, niewydolność nerek oraz proces późnego odrzucania. Niewydolność nerek związana jest z podawaniem inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna, rzadziej takrolimus) i niemal 30% chorych po 5 latach od przeszczepu wymaga hemodializ. Innym problemem związanym z kolei z przewlekłą sterydoterapią jest osteoporoza.

Poważnym zagrożeniem jest także częste występowanie nowotworów, głównie choroby limfoproliferacyjnej, ale również inne chłoniaków, czy nowotworów skóry.

### Perspektywy transplantologii płuc

Dział transplantologii narządów klatki piersiowej (serce, płuca) staje obecnie przed trudnymi problemami. Z jednej strony nie jest możliwe wykonanie zabiegów u wszystkich oczekujących na przeszczep. Z drugiej - komfort życia po zabiegu, szczególnie transplantacji płuca pozostawia wiele do życzenia (liczne powikłania i ogromne koszty leczenia). Dlatego obecne działania naukowców i lekarzy praktyków zmierzają do opracowania skuteczniejszych, mniej inwazyjnych metod zapobiegania, monitorowania i leczenia odrzucania przeszczepionych narządów. Koniecznością staje się udoskonalenie terapii immunosupresyjnej, które zmniejszałoby jej działania uboczne, a zwiększało selektywność

działania i jego skuteczność. Ważnym zadaniem jest także opracowanie metod, które pozwolą na wydłużenie bezpiecznego czasu przechowywania narządów. Wreszcie oczekuje się, że doświadczenia z przeszczepami obcogatunkowymi czy klonowaniem ludzkich tkanek i narządów rozwiążą problem braku dawców. Przyszłość transplantologii rozstrzygnie się bowiem nie na polu technik chirurgicznych, które są obecnie dobrze opanowane, ale zadecyduje o niej zdobycie umiejętności przełamania procesu przewlekłego odrzucania allograftu lub udana modyfikacja genotypu ksenograftu tak, aby nie był on postrzegany przez biorcę jako ciało obce. Powodzenie tej ostatniej procedury umożliwiłoby znaczący postęp transplantologii poprzez istotne zwiększenie puli dawców i zakończyłoby także dyskusję na temat etyczno-prawnych aspektów dokonywania przeszczepów narządowych.

#### Transplantacja płuc w Polsce

Obecnie ośrodkiem wykonującym systematycznie transplantacje płuc jest Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu. W tym ośrodku wykonano pierwszy, udany przeszczep płuca w 1997 r. (Religa i wsp.) Jednak dopiero od roku 2005 możemy mówić o powstaniu w Zabrzu ośrodka przeszczepiania płuc, gdyż od tego czasu zabiegi te przestały mieć charakter incydentalny. Dzięki konsekwentnie realizowanemu programowi możliwe stało się wykonywanie kilkunastu przeszczepów płuc rocznie. Od 2 lat wykonywane są także przeszczepy płuc w Szczecinie-Zdunowie (łącznie 5 chorych). Od roku akredytację Ministerstwa Zdrowia posiada Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii. Należy się spodziewać, że w czasie najbliższych 2 lat rozpocznie on swoją działalność. Podstawową trudnością w rozwoju tej dziedziny transplantologii w Polsce jest nadal niewystarczająca infrastruktura szpitalna, problemy logistyczne transportu, znikoma (w skali Kraju) liczba biorców oczekujących na przeszczep i trudności w pozyskiwaniu odpowiedniej jakości narządów do przeszczepu.

#### **Informacje dotyczące autora:**

Wojciech Dyszkiewicz, prof.zw.dr hab.med, Klinika Torakochirurgii UM w Poznaniu z siedzibą w Wielkopolskim Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii, 60-569 Poznań, ul. Szamarzewskiego 62, tel.- 616654349, fax- 616654353, e-mail- Dyszkiewicz@wp.pl