

Prikaz slučaja



USPJEŠNA TRANSPLANTACIJA SRCA KOD PACIJENTICE S VISOKIM RAZINAMA ANTITIJELA HUMANOG LEUKOCITNOG ANTIGENA (HLA) – PRIKAZ SLUČAJA

Korina Goluža¹, Sanja Konosić^{1,2}

¹ Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

² Klinika za anesteziologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Dopisni autor: Korina Goluža ✉ korinagoluza@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.65241/wh.8.2.20>

Za citiranje: Goluža K, Konosić S. Uspješna transplantacija srca kod pacijenta s visokim razinama antitijela humanog leukocitnog antigena (hla) – prikaz slučaja. *World of Health*. 2025;2(8):164-166. DOI: <https://doi.org/10.65241/wh.8.2.20>

Primljeno: 1. listopada 2025. | Recenzirano: 17. studenog 2025. | Prihvaćeno: 21. studenog 2025.

SAŽETAK

Desenzibilizacija igra ključnu ulogu u poboljšanju ishoda transplantacije srca kod senzibiliziranih pacijenata koji se inače suočavaju s produljenim vremenom čekanja i povećanim rizikom od odbacivanja i zatajenja presatka. Predstavljamo slučaj žene koja je razvila tešku kardiomiopatiju nakon liječenja raka dojke. Budući da je transplantacija u početku bila kontraindicirana zbog nedavne maligne bolesti, održavana je na mehaničkoj cirkulatornoj potpori. Nakon remisije, postala je podobna za transplantaciju, ali je identificirana kao visoko senzibilizirana. Nakon trogodišnjeg čekanja na transplantaciju srca, multidisciplinarni tim odobrio je početak protokola desenzibilizacije te je, po dodjeli kompatibilnog organa, uslijedila transplantacija srca.

Postupak je bio kompliciran ranom disfunkcijom presatka i krvarenjem, što je zahtijevalo privremenu vantjelesnu potporu. Pacijentica je podvrgnuta prilagođenom protokolu desenzibilizacije koji je primjenjivan tijekom cijelog perioperativnog tijeka. Unatoč tome, pacijentica se dobro oporavila, funkcija presatka je očuvana, odbacivanje kod biopsije bilo je minimalno te je ostala klinički stabilna tijekom praćenja. U ovom prikazu slučaja predstavljamo visoko senzibiliziranu pacijenticu podvrgnutu uspješnoj transplantaciji srca nakon opsežnog protokola desenzibilizacije.

Ključne riječi: transplantacija srca, anti-HLA antitijela, senzibilizacija, desenzibilizacija.

UVOD

Transplantacija srca (HTx) ostaje ključna terapija za pacijente sa završnim stadijem zatajenja srca, ali njezin je uspjeh ograničen kod visoko senzibiliziranih primatelja zbog prisutnosti antitijela humanog leukocitnog antigena (HLA) (1,2).

Senzibilizacija, koja je obično posljedica prethodnih transfuzija, trudnoća, ugradnje ventrikularnog potpornog uređaja (VAD), ili ranijih transplantacija, predstavlja značajan terapijski izazov u transplantaciji svih solidnih organa, uključujući srce.

Senzibilizirani kandidati suočavaju se s nižim stopama transplantacije i većim rizikom od brisanja s liste čekanja ili smrti. Pronalaženje je kompatibilnog donora izazovnije i često dovodi do nepovoljnih ishoda prije transplantacije. Postoperativno ovi primatelji imaju povećan rizik od odbacivanja posredovanog antitijelima, vaskulopatije srčanog alografta, gubitka presađenog organa i smrtnosti (3,4).

Cilj je desenzibilizacijske terapije povećati vjerojatnost negativnog unakrsnog podudaranja, proširiti skupinu prihvatljivih donora i poboljšati ishode nakon transplantacije. Ako je uspješna, desenzibilizacija može smanjiti ili ukloniti prethodno snažno vezajuća antitijela specifična za donora čime se smanjuje izračunati panel reaktivnih antitijela (cPRA) i proširuje kompatibilnost donora (5). Međutim, trenutno ne postoji konsenzus o optimalnom protokolu desenzibilizacije za primatelje srčanog transplantata. Većina protokola prilagođena je prema iskustvu s transplantacijom bubrega (5,6).

Standardizirana mjera, cPRA, procjenjuje postotak donora na koje primatelj ima visokorizična antitijela. cPRA ističe da antitijela protiv uobičajenih HLA antigena isključuju veći udio

potencijalnih donora u usporedbi s antitijelima protiv rijetkih antigena. Analizom registara transplantacija, kandidati kod kojih je cPRA >80% pokazali su gotovo 70% manju vjerojatnost primanja transplantata i više od dvostruko veći rizik od brisanja s liste ili smrti u usporedbi s onima kod kojih je cPRA ≤10%. U praksi, kada cPRA prelazi 50%, često se razmatraju strategije desenzibilizacije kako bi se smanjio imunološki rizik i proširio pristup donorima (7,8).

Terapije desenzibilizacije usmjerene su na više razina humoralnog imunološkog odgovora. Antitijela se mogu ciljati inaktivacijom intravenskim imunoglobulinom (IVIG), uklanjanjem plazmaferezom ili imunoadsorpcijom ili supresijom proizvodnje lijekovima kao što su rituximab ili bortezomib. Imunoadsorpcija (IA) i plazmafereza (PP) dvije su ekstrakorporalne strategije koje se koriste u protokolima desenzibilizacije. IA selektivno uklanja imunoglobuline, posebno IgG, i cirkulirajuće imunološke komplekse putem adsorpcijskih kolona, a istovremeno čuva većinu ostalih proteina plazme poput albumina i faktora koagulacije; stoga obično nije potrebna nadomjesna tekućina. Nasuprot tome, PP neselektivno eliminira većinu proteina plazme, uključujući imunoglobuline i faktore koagulacije, te stoga zahtijeva obveznu zamjenu koloidnim otopinama ili svježe smrznutom plazmom. Ukratko, IA je specifičnija i štedi proteine plazme, dok je PP manje selektivna, ali šire dostupna. Obje tehnike učinkovito smanjuju patogene antitijela i imunološke komplekse čime se smanjuje rizik od odbacivanja kod senzibiliziranih kandidata za transplantaciju (11).

Druge su strategije, uključujući upotrebu tocilizumaba i daratumumaba, eksperimentalnije i trenutno se istražuju u malim studijama i pilot protokolima (9).

Ovaj prikaz slučaja ističe izazove upravljanja visoko senzibiliziranim kandidatom za HTx.

PRIKAZ SLUČAJA

48-godišnja žena s anamnezom karcinoma dojke podvrgnuta je kirurškom liječenju koje se sastojalo od mastektomije lijeve strane dojke s aksilarnom limfadenektomijom. Postoperativno je primila adjuvantnu kemoradioterapiju i hormonsku terapiju tamoksifenom.

Godinu dana nakon završetka terapije razvila je simptome i znakove zatajenja srca. Javila se s umorom, dispnejom i perifernim edemom, što je dovelo do višestrukih hospitalizacija u regionalnoj bolnici zbog akutnih dekompenzacija. Šest mjeseci nakon pojave simptoma upućena je u Klinički bolnički centar (KBC) radi liječenja uznapredovalog zatajenja srca.

U KBC-u je kardiološka evaluacija otkrila dilatiranu kardiomiopatiju karakteriziranu restriktivnim punjenjem i volumenskim preopterećenjem desne klijetke s istisnom frakcijom lijeve klijetke (LVEF) ispod 40% i simptomima NYHA

klase III, što ukazuje na terminalnu toksičnu kardiomiopatiju (TC). Magnetska rezonancija srca potvrdila je nalaze u skladu s TC, postavljajući konačnu dijagnozu.

Kardiotoksičnost je dobro poznata komplikacija sistemske terapije raka i torakalne radioterapije s varijabilnom incidencijom, reverzibilnošću i kliničkom slikom. Prema trenutnim definicijama, karakterizira se kao smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) za ≥5% do ispod 55% u prisutnosti simptoma zatajenja srca ili asimptomatski pad od ≥10% do ispod 55% (10). Predstavlja drugi vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta među ženama koje su preboljele rak dojke. Ova je pacijentica bila podvrgnuta kemoterapiji, radioterapiji i tamoksifenu što ju je izložilo povećanom riziku od kasne kardiotoksičnosti.

S obzirom na nedavnu malignu bolest, HTx je u početku bio kontraindiciran. Stoga je indicirana trajna mehanička cirkulatorna potpora, a godinu dana nakon pojave simptoma TC-a, pacijentici je implantiran uređaj za potporu lijeve klijetke (LVAD, HeartMate 3) kao privremeno rješenje do transplantacije, u kombinaciji sa zamjenom bikuspidalne atrioventrikularne valvule biološkom protezom. Postupak se zakomplicirao zbog krvarenja tijekom operacije što je zahtijevalo obimnu transfuziju. Ostala je na dugotrajnoj LVAD potpori 6,5 godina, uz redovito kardiološko praćenje i hemodinamsku optimizaciju LVAD postavki.

Nakon pet godina onkološke remisije, postala je prikladna za transplantaciju te je stavljena na listu čekanja Eurotransplanta. Procjena prije transplantacije pokazala je visoke razine panela reaktivnih antitijela (PRA), a iako je bila tri godine na listi, nije bilo dostupnog kompatibilnog donora. Posljedično, primijenjen je pristup desenzibilizacije. Pokušan je početni IA, ali je prekinut zbog nuspojava te je umjesto toga odabran PP.

Nakon identifikacije prikladnog donora s imunološkom neusklađenošću prihvatljivog rizika te negativnom prospektivnom unakrsnom podudarnošću, prvi ciklus PP-a proveden je kao dio neposredne pripreme pred transplantaciju.

Kod ove visoko senzibilizirane pacijentice, strategija prije transplantacije uključivala je standardnu imunosupresiju u kombinaciji sa sedam sesija PP-a. Dodatna terapija sastojala se od intravenskog imunoglobulina (IVIG) i Cytotecta® (humani citomegalovirusni imunoglobulin). U slučaju kliničkih ili histoloških dokaza odbacivanja, kao hitna terapija planiran je eculizumab, inhibitor komplementa.

Nakon indukcijskog protokola, pacijentica je podvrgnuta ortotopskom HTx-u. Međutim, perioperativni tijek bio je kompliciran biventrikularnim zatajenjem presatka, obilnim krvarenjem i potrebom za veno-arterijskom izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (VA-ECMO). Istog dana, nakon prijema na jedinicu intenzivnog liječenja, bila je potrebna kirurška revizija i hemostaza zbog obilne drenaže koja je zahtijevala obimnu transfuziju.

Upotreba VA-ECMO uređaja uspješno je prekinuta drugog postoperativnog dana, a do šestog dana prekinuta je vazoaktivna

i inotropna potpora (adrenalin, milrinon, argipresin). Nakon ukupno 104 sata mehaničke ventilacije, pacijentica je ekstubirana.

Zbog visoke senzibilizacije, ecilizumab je uveden rano u postoperativnom razdoblju uz standardnu imunosupresiju. PP je bio kontraindiciran zbog kontinuiranog krvarenja, dok je IA u početku izbjegavan zbog prethodne nuspojave. Nakon što je krvarenje stavljeno pod kontrolu, naknadni porast razine donor specifičnih antitijela (DSA) potaknuo je početak IA nekoliko dana kasnije uz odgovarajuću premedikaciju. Ukupno je provedeno devet IA sesija koje je pacijentica dobro podnijela bez nuspojava. Dodatni ciklusi IVIG-a primijenjeni su u više navrata. Standardna imunosupresivna terapija sastojala se od tacrolimusa, methylprednisolonea, mycophenolate mofetila i antitimocitnog globulina, dok je ecilizumab primijenjen u devet doza kao dio režima desenzibilizacije.

U kasnom postoperativnom tijeku, pacijentica je razvila obilnu, pretežno seroznu drenažu, inkapsulirani apikalni pleuralni izljev i lijevi pneumotoraks. Do otpusta, pneumotoraks se povukao, a drenaža je bila znatno smanjena.

Ehokardiografija je pokazala očuvan LVEF (65%) bez defekata kontraktilnosti ili valvularnih abnormalnosti. Otpuštena je 72. postoperativnog dana sa stabilnom funkcijom presatka.

ZAKLJUČAK

Ovaj slučaj ističe da se transplantacija srca može uspješno izvesti čak i kod visoko senzibiliziranih pacijenata s početno ograničenim mogućnostima liječenja. Pažljiv odabir pacijenata, pedantno perioperativno liječenje i primjena multimodalnih strategija desenzibilizacije ključni su za postizanje povoljnih ishoda. Iako su strategije desenzibilizacije ključne u prevladavanju imunoloških barijera, još uvijek ne postoji standardizirani pristup za pacijente sa srčanim oboljenjima. Većina režima prilagođena je transplantaciji bubrega što naglašava potrebu za jasnijim dokazima i protokolima specifičnima za srce (5,6). Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se definirali standardizirani protokoli i optimizirala terapija u ovoj složenoj podskupini.

LITERATURA

1. Anwar IJ, Jackson AM, Locke JE, Kwun J. Editorial: Sensitization and Desensitization in Organ Transplantation. *Front Immunol.* 2021;12:784472.
2. Colvin MM, Cook JL, Chang PP, Hsu DT, Kiernan MS, Kobashigawa JA, et al. Sensitization in Heart Transplantation: Emerging Knowledge: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2019 [cited 2025 Sept 24];139(12). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000598>
3. Habal MV. Current Desensitization Strategies in Heart Transplantation. *Front Immunol.* 2021;12:702186.
4. Stern L, Patel J, Kittleson M, Chang D, Patel N, Singer-Englar T, et al. (363) Proceeding with Heart Transplant in Flow Positive Cyto-Negative Prospective Donor-Specific Crossmatch in Highly Sensitized Patients: Saving Lives. *J Heart Lung Transplant.* 2023;42(4):S172–3.
5. Chih S, Patel J. Desensitization strategies in adult heart transplantation—Will persistence pay off? *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(8):962–72.
6. DeFilippis EM, Kransdorf EP, Jaiswal A, Zhang X, Patel J, Kobashigawa JA, et al. Detection and management of HLA sensitization in candidates for adult heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2023;42(4):409–22.
7. DeFilippis EM, Ji Z, Masotti M, Maharaj V, Alexy T, Kittleson MM, et al. Association between calculated panel reactive antibody and waitlist outcomes in the 2018 heart allocation system. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2023;42(10):1469–77.
8. Kransdorf EP, Kittleson MM, Patel JK, Pando MJ, Steidley DE, Kobashigawa JA. Calculated panel-reactive antibody predicts outcomes on the heart transplant waiting list. *J Heart Lung Transplant.* 2017 ;36(7):787–96.
9. Ullah A, AlMeshari K, Ullah A, AlMeshari K. Desensitization in Solid Organ Transplantation. In: *Recent Scientific and Therapeutic Advances in Allograft* [Internet]. IntechOpen; 2023 [cited 2025]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/88675>
10. Fernández' Alberto Esteban. Chemotherapy-induced dysfunction [Internet]. [cited 2025 Sept 25]. Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/Chemotherapy-induced-dysfunction#>
11. Dorst J, Fangerau T, Taranu D, Eichele P, Dreyhaupt J, Michels S, et al. Safety and efficacy of immunoadsorption versus plasma exchange in steroid-refractory relapse of multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A randomised, parallel-group, controlled trial. *eClinicalMedicine.* 2019;16:98–106.