

MONITORIZAREA COMPLICAȚIILOR POSTTRANSPLANT LEGATE DE TRATAMENTUL IMUNOSUPRESOR ȘI A LEZIUNILOR NELEGATE DE RESPINGERE

Doctorand : Costel Dumitru

Conducator de Doctorat : Prof.univ.dr. Anca Ileana Sin

Transplantul cardiac a devenit o opțiune terapeutică viabilă și constituie astăzi tratamentul de elecție pentru pacienții diagnosticați cu insuficiență cardiacă în fază terminală, fără această intervenție managementul medical al acestor pacienți având un prognostic slab. Astfel, la pacienții diagnosticați cu cardiomiopatie dilatativă și boală coronariană în stadiu final, transplantul cardiac a dovedit o rată de supraviețuire excelentă pe termen lung. Cercetările din cadrul Tezei de Doctorat au fost realizate în cadrul Institutului de Urgență pentru Boli Cardiovasculare și Transplant Târgu Mureș, pe un număr de 53 de pacienți, supuși intervenției de transplant de inimă, în perioada 2000-2017.

Cercetarea a inclus studii transversale, studii descriptive, dar și analize statistice ale datelor cumulate, iar variabilele colectate au fost multiple, reprezentate de: vârsta la care a survenit transplantul, sexul și mediul de proveniență al pacienților, diagnosticul la internare, comorbidități, virusologie pre și post-operator, analize de laborator pre și post-operator, aspecte de ecocardiografie pre și post-operator, infecții post-transplant, complicații și tratament. Un capitol important al cercetării noastre a fost dedicat cuantificărilor lezionale pe biopsie, conform clasificării ISHLT, analize efectuate în cadrul Catedrei de Biologie Celulară de la UMFST Târgu Mureș. În cadrul tezei am evidențiat imunosupresoarele folosite în protocoalele standard, utilizate în prezent în țară și în marile Centre de transplant din lume, cu indicații, mecanism de acțiune (farmacocinetică și farmacodinamică), cu efectele adverse. Cercetarea noastră a inclus, de asemenea, schemele de tratament imunosupresor imediat posttransplant, precum și cele din perioada medie și tardivă, dar și cele utilizate în momentul apariției rejetului acut.

Cercetarea noastră a urmărit trei direcții distincte, prin care s-au urmărit îndeplinirea obiectivelor propuse:

1. Analiza apariției și frecvenței complicațiilor post-transplant cardiac, legate de tratamentul imunosupresor
2. Un bilanț pre-și post-operator, o analiză comparativă a rezultatelor de laborator și a celor ecocardiografice pre și post operatorii, la pacienții care au suferit un transplant cardiac
3. Evidențierea celor mai importante aspecte ale diagnosticului histologic și ale diagnosticului diferențial al leziunilor miocardice postoperatorii, asociate sau fără legătură cu respingerea în transplantul de inimă, care reprezintă un pas semnificativ în monitorizarea pacienților cu transplant cardiac și are o influență majoră asupra ajustării tratamentului imunosupresor.

Primul studiu a urmărit frecvența apariției unor complicații posttransplant cardiac, fără legătură cu respingerea, în relație directă cu medicația imunosupresoare și a fost un studiu statistic și descriptiv. Rezultatele studiului ne-au aratat că, deși patologia primară a unui pacient cu insuficiență cardiacă este îmbunătățită inițial prin transplant, o serie de potențiale patologii pot apărea în urma transplantului cardiac, care sunt direct legate de efectele imunosupresiei cronice, respectiv: complicații infecțioase (bacteriene și virale), diabetul zaharat, disfuncție renală, hiperlipidemie, malignități, patologie tiroidiană.

Al doilea studiu a vizat evaluarea pre- și postoperatorie a pacienților cu insuficiență cardiacă în stadiu final, supus unui transplant cardiac și a fost un studiu descriptiv. Rezultatele acestui studiu au evidențiat următoarele aspecte: serologia virală și bacteriană a fost pozitivă numai pentru anticorpii anti-Toxoplasma Gondii și anticorpii IgG anticitomegalovirus, atât în evaluarea pre- cât și postoperatorie, nivelurile de creatinină

și enzime hepatice au scăzut semnificativ după transplantul cardiac, datorită îmbunătățirii funcției cardiace și a congestiei hepatice, precum și unei perfuzii renale mai bune după intervenția chirurgicală, datorată unei funcții sistolice a ventriculului stâng îmbunătățit, examenul ecocardiografic a relevat o fracție de ejeție a ventriculului stâng semnificativ mai bună în inima transplantată, precum și diametre semnificativ mai mici ale camerelor cardiace stânga și dreapta și o presiune arterială pulmonară sistolică mai mică; ca și medicamente antirespingere, micofenolatul de mofetil și tacrolimus au fost administrate în majoritatea cazurilor, așa cum se recomandă în ghidurile actuale, infecțiile posttransplant au fost raportate într-un procent de 13,21%, iar 5 din 16 decese au apărut intraoperator.

Ultimul studiu a scos în evidență noțiuni esențiale privind diagnosticul leziunilor miocardice postoperatorii similare sau fără legătură cu respingerea, la pacienții cu transplant de inimă.

Pacienții au fost observați în mod regulat în conformitate cu un protocol prestabilit, monitorizat prin cuantificarea leziunilor biopsiilor endomiocardice (EMB). Biopsia endomiocardică a fost efectuată în conformitate cu ghidurile internaționale pentru practica medicală în domeniul transplanturilor. Diagnosticul leziunilor a fost stabilit pe baza evaluării materialului obținut din EMB, efectuat conform protocolului clinicii în perioada posttransplant precoce, precum și în perioada medie și târzie. Toate cazurile cu efect Quilty au fost analizate atât histologic cât și imunohistochimic, la nivel endocardic și subendocardic la nivelul miocitului. Au fost analizate toate biopsiile cu adipocite, cu sau fără mezoteliu, identificându-se perforația ventriculară atunci când a fost evidentă. În timpul analizei histologice, s-au evidențiat și cazurile de fibroză perimiocitară, cicatrici fibrotice, hipertrofie miocardică și prezența granuloamelor citomegalovirusului (CMV).

Rezultatele acestui studiu au arătat următoarele: nu au existat fragmente de cordaje tendinoase sau valvă tricuspidă în niciunul dintre cazuri. Miocitele cu necroză de coagulare au fost găsite în special pe zonele subendocardice restrânse - aceste leziuni au fost reduse la biopsia inițială și mai numeroase la materialul de biopsie obținut în perioadele medii și târzii după transplant. În trei cazuri, în jurul zonei afectate au fost raportate micro-infarcte posttransplant cu zone mici de neovascularizație și țesut conjunctiv lax; ischemia și leziunile de reperfuzie au fost diagnosticate la toate biopsiile efectuate în primele 6 săptămâni posttransplant. În cazul unui diagnostic clar al leziunilor cauzate de ischemie și reperfuzie, a fost observată necroza de coagulare subendocardică a mai multor miocite, precum și un număr mic de monocite și chiar neutrofile rare; biopsiile obținute între 6 și 8 săptămâni posttransplant au arătat zone de necroză cu apariția microinfarctelor în procesul de organizare, cu dispariția miocitelor necrotice și proliferarea țesutului conjunctiv; în secțiunile de parafină examinate, au fost identificate 9 cazuri de efect Quilty, prezentând aspectul specific al unui infiltrat limfocitar dens endocardic care, în majoritatea cazurilor, s-a extins la miocardul de bază. Gradul de extindere a variat de la caz la caz și în două cazuri conglomeratul limfocitar a afectat doar endocardul. Trei dintre cazuri au prezentat vase capilare cu lumen dilatat; în 26 dintre cazurile supuse biopsiei am observat prezența celulelor adipoase în număr mic sau chiar sub formă de fragmente de țesut adipos; un număr semnificativ de pacienți transplantați au prezentat citomegalovirus, care a fost dificil de diagnosticat pe biopsii endomiocardice. Pentru anticorpii anti-CMV IgM, pre-operator au existat rezultate negative la toți cei 45 de pacienți examinați, în timp ce postoperator au fost 43 pacienți (95,56%) cu rezultate negative și 2 pacienți (4,44%) cu rezultate pozitive pentru același anticorp. Doar în patru cazuri s-a observat granulomul CMV, cu zone de necroză miocitară, infiltrat inflamator polimorf și celule mari, cu incluziuni caracteristice de Cowdry.

În concluzie, cercetările efectuate în cadrul tezei de doctorat s-au finalizat cu următoarele realizări, care constituie și elementele de originalitate a tezei: studiul aduce contribuții notabile în domeniul transplantului cardiac, în ceea ce privește tratamentul imunosupresiv administrat, comorbiditățile pacienților sau alte riscuri apărute în timpul intervenției chirurgicale sau postoperator, iar cercetările imunohistologice, efectuate pentru prima dată la IUBCVT din Târgu Mureș, aduc contribuții importante privind evaluarea pacienților posttransplant cardiac.

