

## TERAPIA PE TERMEN LUNG A PACIENTULUI CU TRANSPLANT DE CORD

ANCA SGLIMBEA<sup>1</sup>, MARIA MIHAELA OPRIS<sup>2</sup>, MIHAELA ISPAS<sup>3</sup>, LILIANA GOZAR<sup>4</sup>,  
HORAȚIU SUCIU<sup>5</sup>

<sup>1,2,4,5</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș, <sup>3</sup>Clinica de Cardiologie Tîrgu-Mureș

**Cuvinte cheie:** *transplant cardiac, copil, follow-up* **Rezumat:** *Transplantul cardiac, ca terapie finală în managementul pacientului cu insuficiență cardiacă intratabilă, și-a dovedit cu prisosință eficiența, atât în ceea ce privește supraviețuirea, cât și referitor la calitatea vieții. Cu toate acestea, pacientul transplantat devine un "pacient veșnic", având în vedere necesitatea supravegherii clinice și monitorizării de laborator a la long. Autorii prezintă experiența personală referitoare la îngrijirea pe termen lung a singurului copil mic beneficiar de transplant de cord din România. Follow-up-ul se extinde pe perioada de la externare până la 21 de luni posttransplant și prezintă în dinamică evoluția clinică, datele biologice și de laborator, precum și reflecția acestora în ajustarea medicației. În final, autorii propun un protocol de urmărire a pacientului cu această patologie, care să includă toate aspectele vieții unui copil de această vârstă: regim de viață și activitate, profilaxie activă și pasivă, medicație etc.*

**Keywords:** *cardiac transplantation, child, follow-up* **Abstract:** *Cardiac transplantation has completely demonstrated its efficacy as a final therapy for the patient with intractable heart failure, regarding both survival and quality of life. Nevertheless, the transplanted patient turns into an "eternal patient", due to the necessity of clinical and laboratory follow-up on a long term basis. The authors are presenting their personal experience concerning long time follow-up of the only small child in Romania receiving a transplanted heart. Follow-up period extends from the discharge from the hospital over 21 months posttransplantation and refers to the dynamic of the clinical and biological evolution and their impact on medication. Finally, the authors propose a follow-up protocol for the patient with this type of pathology, which includes all aspects of the day-to-day life of a child in this age group: life and activity behaviour, active and passive prophylaxis, medication etc.*

Transplantul cardiac, ca ultimă terapie în insuficiența cardiacă terminală, este în ziua de azi, un tratament cu eficiență și rezultate bine stabilite, atât pe termen scurt, cât și lung. În același timp, copilul transplantat devine "pacient pe termen lung", având în vedere necesitatea supravegherii îndeaproape și adecvate, datorită terapiei postoperatorii. Această îngrijire postoperatorie joacă un rol vital în prognosticul pe termen lung al acestor pacienți.

Scopul acestui articol este de a prezenta experiența autorilor în legătură cu managementul postoperator și evoluția primului, și, până în prezent, singurului copil mic beneficiar de transplant cardiac din România.

Pacienta noastră, o fetiță în vârstă de 3 ani și jumătate, cu insuficiență cardiacă severă (clasa IV NYHA), secundară unei cardiomiopatii dilatative idiopatice, a fost transplantată în ianuarie 2011, când a primit un cord izogrup- izoRh. Evoluția intraspitalicească intra- și postoperatorie a fost pozitivă, cu excepția dezvoltării unui tromb intraatrial stâng, care a fost tratat inițial cu heparină, apoi cu clopidogrel timp de 6 săptămâni, cu rezoluție completă a trombului. S-a pus problema diagnosticului diferențial cu linia de sutură chirurgicală din atriu stâng, dar modificarea în timp a aspectului ecocardiografic a structurii bănuite a fi tromb ne-a determinat să concluzionăm că acea structură era cu adevărat un tromb. Pacienta a fost cateterizată la 5 săptămâni posttransplant, rezultatul arătând ISHLT gradul 0 (adică absența semnelor de rejet). A fost externată la 6

săptămâni posttransplant, având greutatea de 10 kg, un examen clinic normal, frecvența cardiacă 120/min, tensiune arterială 110/70 mmHg (sub tratament). Terapia la externare a inclus trei imunosupresoare administrate oral: Tacrolimus 2x1 mg (tacrolimenie la externare= 8 ng/ml), Myfortic 2x230 mg (număr absolut de limfocite la externare= 2400/mm<sup>3</sup>) și Prednisone.

Terapia a mai inclus: profilaxia față de pneumocystis carinii cu Biseptol 2x7.5 mg po, profilaxia împotriva cytomegalovirus cu Valganciclovir (Valcyte) 1x225 mg po, profilaxia antifungică cu Diflucan 1x50 mg po, alături de profilaxia ulcerului gastric cu Nexium 1x10 mg po.

Perioada de urmărire include 21 de luni, timp în care s-au efectuat controale periodice programate lunare în primul an și la 3 luni ulterior. Fiecare control a inclus examen clinic complet, analize de sânge (hemoleucograma, frotiu sangvin, proteina C reactivă, uree, creatinină, enzime hepatice, colesterol, trigliceride, acid uric, glicemie, ioni sangvini, gaze sangvine, tacrolinemie, BNP), examen de urină, EKG și ecocardiografie. Examenul clinic a fost normal, cu excepția semnelor evidente de infecție în episoadele descrise mai jos.

Frecvența cardiacă a fost cuprinsă între 100 - 120/min. Tensiunea arterială fost menținută în limite normale cu ajutorul unei asocieri medicamentoase de Diltiazem și Captopril; Captoprilul a putut fi sistat la 10 luni posttransplant. Parametrii de creștere au demonstrat o creștere în greutate de 6- 6.5 kg în 21 de luni, crescând de la valori sub percentila 5 pentru vârstă la

<sup>1</sup>Autor corespondent: Mihaela Opris, Str. Dr. Victor Babeș, Nr. 12/14, Tîrgu-Mureș, România, E-mail: m\_opris2000@yahoo.com, Tel: +0744 626571  
Articol intrat în redacție în 16.11.2012 și acceptat spre publicare în 12.12.2012  
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2013;2(1):63-65

## ASPECTE CLINICE

momentul transplantului (10 kg), la percentile 40 pentru vârstă la 21 de luni posttransplant. Determinările de laborator nu au pus în evidență semne de leziune de organ. RFG nu a putut fi efectuată datorită limitelor laboratorului. Pe EKG au fost monitorizate: prezența aritmiilor, modificări de fază terminală, modificări de amplitudine ale undelor R și S. Nu s-au înregistrat modificări de acest tip pe perioada menționată. Ecocardiografia a inclus: măsurători uzuale ale structurilor cardiace în M mod, evaluarea funcției sistolice biventriculare prin determinarea fracției de ejeție și scurtarea și a MAPSE și TAPSE, evaluarea funcției diastolice biventriculare în 2 D și TDI, urmărirea modificărilor de structură miocardică, lichid pericardic, trombi, presiunea estimată în artera pulmonară și orice alte modificări de structură sau funcție cardiacă. Nu s-au înregistrat modificări ecocardiografice, cu excepția celor determinate de creșterea normală a copilului.

Imunosupresia a fost continuată cu aceeași asociere de 3 medicamente timp de 7 luni. După acest interval, de-a lungul căruia doza de Prednison s-a redus continuu, acesta a fost oprit. Planul original a fost să oprim Prednisonul după 6 luni, însă asocierea unei infecții severe de tract respirator superior ne-a împiedicat să realizăm acest deziderat. Doza de Tacrolimus a fost ajustată în vederea menținerii unei tacrolinemii cuprinse între 8- 12 ng/ml în primele 6 luni, pentru că, pentru perioada următoare nivelul țintă să fie de 5-8 ng/ml. În fapt, nivelele ei serice au fost mai puțin stabile în primele 7 luni (cuprinse între 6 și 12 ng/ml) și mult mai stabile ulterior în jur de 5-6 ng/ml. Myfortic-ul, inițial la o doză de 2x230 mg/zi, pentru un număr absolut de limfocite de sub 2500/mm<sup>3</sup>, a necesitat reducerea dozei după o gastroenterită severă, doza ulterioară fiind de 2x180mg/zi, care a fost menținută la acest nivel, cu un număr absolut de limfocite cuprins între 1700 și 2500/mm<sup>3</sup>.

Biseptolul a fost sistat la 6 luni posttransplant. Valcitolul s-a sistat odată cu oprirea Prednisonului, la 7 luni posttransplant. De-a lungul primelor 3 luni posttransplant s-au administrat imunoglobuline lunare. În acest interval, pacienta a contactat varicelă, dar, având în vedere că abia primise doza lunară de imunoglobuline, precum și datorită unei presupuse infecții cu varicelă în copilăria mică, nu au fost luate alte măsuri terapeutice.

De-a lungul perioadei de urmărire de 21 de luni, fetița a dezvoltat doar două infecții mai severe, alături de alte câteva infecții banale de căi respiratorii superioare, acestea din urmă fiind tratate la domiciliu. La o lună de la externarea posttransplant a făcut o infecție de căi respiratorii superioare cu evoluție prelungită, cu secreții nazale care au persistat luni de zile după rezolvarea infecției. Nu s-a izolat un germeni din culturile prelevate, însă hemoleucograma, PCR și frotiul sangvin sugerau o infecție virală supraînfectată bacterian.

Terapia a constat în antibiotic și medicație simptomatică, alături de Osetron pentru controlul vărsăturilor cauzate de cantitatea mare de secreții nazale și traheale, astfel încât terapia imunosupresoare a putut fi administrată în continuare oral în dozele necesare. Nu s-au evidențiat modificări cardiace cu ocazia acestei infecții. Cea de a doua infecție a fost un episod de gastroenterită cu scaune modificate și vărsături, probabil de etiologie virală. Terapia a fost simptomatică, dar evoluția prelungită și vărsăturile au necesitat trecerea la tratamentul iv cu Metilprednisolon pentru 3 zile, alături de ajustarea dozei de Myfortic.

La 21 de luni posttransplant, terapia include: Tacrolimus 1.5-0-1 mg, alternativ cu 1.5-0-1.5 mg, Myfortic 2x180 mg și Diltiazem 2x5 mg.

### Discuții

Există două obiective majore de urmărit în terapia pe termen lung a pacientului cu transplant de cord:

- a) menținerea unei imunosupresii eficiente, pentru a evita episoadele de rejeț;
- b) reducerea efectelor secundare ale medicației imunosupresoare la minimum.

A) Majoritatea schemelor de imunosupresoare recomandate în terapia a la long a pacientului cu cord transplantat constau dintr-o combinație de agenți care acționează pe diferite căi ale activării limfocitelor T.

Există diverse combinații care sunt utilizate în diverse centre, în funcție de experiență. Majoritatea centrelor utilizează la început o triplă combinație: Prednison + Ciclosporină sau Tacrolimus + Azathioprina sau Mycofenolat.

La externarea din spital posttransplant prednisonul este de obicei administrat oral, în doză de 0.8 mg/kg/zi o dată pe zi. Această doză este sevrată pe o perioadă de 6 luni, în etape de scădere de 0.1mg/kg/3săptămâni. Există centre care opresc Prednisonul mult mai devreme, la 2 luni (Giessen), motivul fiind acela că steroizii sunt responsabili de apariția vasculopatiei coronariene.

Ciclosporina (Sandimmun) se administrează oral, în 2 sau 3 doze, în funcție de vârstă, țelul fiind atingerea și menținerea unui nivel seric de 200 - 300 ng/ml în lunile 1-6 și 100 - 200 ng/ml în lunile 7 - 24. Obiectivul major al acestei terapii este continuitatea în administrarea orală a medicației, chiar și în timpul tulburărilor gastro-intestinale, deoarece este extrem de dificil de atins din nou nivelele serice eficiente după oprirea medicației. Piatra de hotar a terapiei este menținerea unei stări de hidratare adecvată. Efectele secundare includ: hiperplazia gingiilor (este extrem de importantă menținerea unei igiene dentare adecvate), neurodermita, creșterea acidului uric, psihoze. Trebuie cunoscute interacțiunile diverselor medicament cu Ciclosporina. (ex: macrolidele se administrează doar la 10% din doză dacă se asociază cu ciclosporină).

Alternativa pentru Ciclosporină este Tacrolimus (prograf). Nivelele serice țintă sunt 8- 12 ng/ml în primele 6 luni și 5-8 ng/ml ulterior. Dacă nivelele serice depășesc 24 ng/ml se sare o doză. În comparație cu ciclosporina, Tacrolimus-ul produce o incidență mai crescută de efecte secundare neurologice, hiperglicemie (în 30% din cazuri poate să apară diabet zaharat ireversibil), alopecie, efecte gastrointestinale, în timp ce Ciclosporina determină mai des hipertensiune arterială hiperlipemie, hipertrichoză, hiperplazia gingiilor. Incidența insuficienței renale, hiperpotasemiei și a hipomagneziemiei sunt relativ egal determinate de ambele tipuri de medicamente.

Azathioprina (Imurek) este dozată pentru a reduce numărul absolut de limfocite sub 2500/mm<sup>3</sup>. Dacă nu se poate atinge acest nivel, doza poate fi crescută până la 10mg/kg, și dacă nici aceasta nu își atinge scopul, recomandarea este să se treacă la Micofenolat. Doza uzuală este de 1-2 mg/kg/zi. Dacă apare neutropenie sub 1000/mm<sup>3</sup>, se reduce doza. Pare că există în populație două răspunsuri diferite în ceea ce privește metabolismul Azathioprinei: unii pacienți au nevoie de doze de 1-2 mg/kg/zi, în timp ce alții ating nivelul dorit doar la doze de 8- 10mg/kg/zi.

Micofenolat-ul (Cellcept) poate fi utilizat ca alternativă la Azathioprină. Efectul dorit este același: număr absolut de limfocite sub 2500/mm<sup>3</sup>. Efectele secundare sunt: gastrointestinale, febră, scăderea poftei de mâncare. Este posibilă determinarea nivelului seric, însă nu extrem de utilă.

Dacă problemele gastrointestinale sunt severe, doza totală poate fi administrată în 3 prize. O alternativă la Micofenolat este Myfortic-ul (360 mg Myfortic sunt egale cu 500 mg Cellcept).

Imunosupresoarele noi, cum ar fi Everolimus și Sirolimus sunt mai puțin nefrotocice și au efecte antiproliferative, ceea ce reduce riscul de rejecție cronică.

## ASPECTE CLINICE

- B) Efectele secundare ale medicației imunosupresoare
1. Profilaxia infecțiilor:
    - a. Pentru infecțiile bacteriene: se recomandă Cefazolin perioperator.
    - b. Terapia profilactică anti cytomegalovirus (CMV) se administrează dacă donatorul și/sau receptorul sunt CMV pozitivi sau status-ul donatorului este incert (cum se întâmplă cel mai adesea în România). Medicamentul utilizat este Vanganciclovir oral. PCR pentru CMV trebuie efectuat o dată pe săptămână și dacă apare reactivarea, este necesar să se ceară consult de boli infecțioase.
    - c. Profilaxia pentru pneumocystis carinii se face cu Biseptol, în scheme diferite: Zurich-ul recomandă 30 mg/kg/zi în două prize trei zile consecutive din săptămână, până când doza de Prednison scade sub 0.5 mg/kg/zi și celule T în FACS < 200/microl (ceea ce nu s-a putut efectua în laboratoarele noastre).
    - d. Profilaxia antifungică se efectuează cu Amfotericină B suspensie 10% 4x1 ml/zi. Dacă în mediul copilului se efectuează lucrări de construcții se recomandă sirop de Itraconazol 5 mg/kg/zi în 1 priză.
    - e. Trebuie administrate imunoglobuline în doză de 0.4 g/kg/zi în perfuzii cu durată de 3 ore o dată pe lună timp de 3-6 luni.
    - f. Dacă copilul este contact de varicelă sau rujeolă se recomandă imunoglobuline specifice în primele 96 de ore de la contact, în afara situației în care pacientul nu a primit recent perfuzia de imunoglobuline uzuală.
    - g. Vaccinările cu vaccinuri inactivate pot fi efectuate începând cu 6 luni posttransplant. Se efectuează control prin determinarea titrului la 2-3 luni. După sistarea steroizilor se pot administra și vaccinurile activate.
    - h. Igiena: se recomandă izolare completă până la externarea din spital posttransplant (minimum 4 săptămâni singur în cameră, cu mască facială și haine de protecție). Se acceptă doar vizita părinților. Acasă nu se recomandă protecție facială, dar până la 6 luni posttransplant (sau până la o doză de steroizi sub 0.1 mg/kg/zi) este necesar a se purta mască facială afară. Nu se acceptă joaca în groapa cu nisip sau cu pământ, ca și înotul în piscine publice sau accesul în mulțimi mari. Întotdeauna este necesară dezinfectia mâinilor.
  2. Recomandări specifice
    - alimentația: în primele 6 luni posttransplant se recomandă alimente cu conținut redus de bacterii, crescut de fibre, scăzut în colesterol și lipide. După 7 luni accesul la alimente este liber, cu excepția unor tipuri de brânză, carne sau ouă nepreparate termic și suc de grapefruit.
    - profilaxia ulcerului gastric se recomandă a se face cu Omeprazol pe durată terapiei cu Prednison > 0.5 mg/kg/zi.
    - profilaxia osteoporozei se face cu Calciu oral (500 mg/zi) și vitamina D (Colecalciferol 400U/zi).
    - igiena dentară este importantă în prevenția infecțiilor și a hiperplaziei dentare.

- anticoagularea se recomandă doar în prezența unui atriu stâng extrem de dilatat; o opțiune în caz de scleroză de artere coronare este Aspirina.
- reabilitarea este recomandată pentru întreaga familie în centre adaptate vârstei copilului.
- protecția solară se face cu haine adecvate și blocanți solari.
- discuțiile de rutină și explicațiile adecvate se recomandă a se face cu/pentru părinți, dar și întreaga familie.

Urmărirea periodică este necesară în scopul diagnosticării la vreme a rejetului sau a altor efecte secundare ale medicației cronice. Examinările periodice includ examen clinic, analize de laborator, EKG și ecocardiografie.

Diagnosticul rejetului se bazează pe semne clinice (febră, stare de rău, iritabilitate, modificarea hemodinamicii, aritmii), modificări ecocardiografice (creșterea dimensiunilor pereților cardiaci, creșterea heterogenității miocardului, lichid pericardic). Semne EKG (creșterea amplitudinii și modificări de repolarizare- unde T negative în V5 și V6, creșterea nivelului de troponină serică și a subpopulațiilor limfocitare active, semne relevante la nivel de biopsie miocardică (inflamație). Biopsia miocardică se recomandă a fi efectuată înaintea inițierii terapiei pentru rejet, dar în unele centre, sugarii sunt exceptați de la acest protocol. Terapia se bazează pe severitatea rejecției, conform clasificării ISHLT: de la gradul 0 (absența rejetului), trecând prin gradele 1A, 1B, 2, 3A, 3B, 4. Gradele 0 și 1 nu necesită tratament, gradul 2 doar creșterea dozei medicației imunosupresoare, în timp ce gradele 3 și 4 necesită tratament cu steroizi și creșterea imunosupresoarelor.

Tumorile și bolile limfoproliferative trebuie căutate activ.

Vasculopatia arterelor coronare este asociată cu factori de risc cunoscuți: rejet subclinic, hiperlipidemie, infecție cu CMV, anomalii de absorbție a lipidelor (rar), care trebuie diagnosticate și tratate corect.

Terapia unui copil purtător al unui cord transplantat este o muncă de echipă cu scopuri stabilite pe termen lung, sprijinită de un laborator performant. Motivul este acela că scopul tratamentului este asigurarea unei vieți normale pentru pacientul copil, de-a lungul unei vieți cu o durată normală.

### Notă:

*Această lucrare este elaborată în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU), finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POS DRU/89/1.5/S/60782.*

### BIBLIOGRAFIE

1. Pediatric Heart transplantation protocol. June 2002- <http://lomalindahealth.org/common/legacy/ih/pedproto.pdf>
2. The ISHLT Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients. J Heart Lung Transplant. 2012;29(8):914-956.
3. Pietra BA, Boucek MM. Immunosuppression for pediatric heart transplantation in the modern era. Progress in Pediatric Cardiology. 2005;11:115-129.