

Multiviscerální transplantace a transplanatace břišní stěny - následná MTVx re-transplantace

Petr Wohl, Michal Kudla, Jiří Froněk Bohumila Heřmanová
a minimálně 20 dalších vyčerpaných kolegů

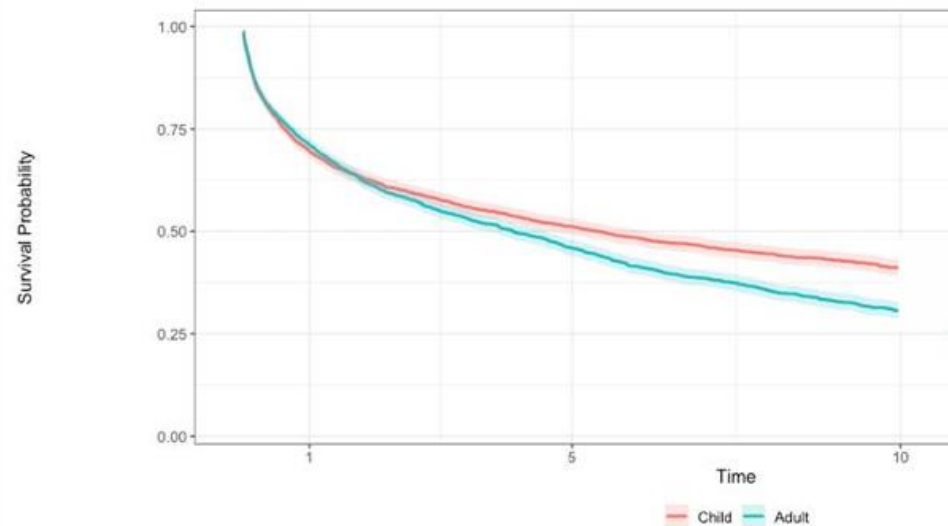
DPV IKEM

KTCH IKEM a KARIP IKEM

Indikace k transplantaci střeva

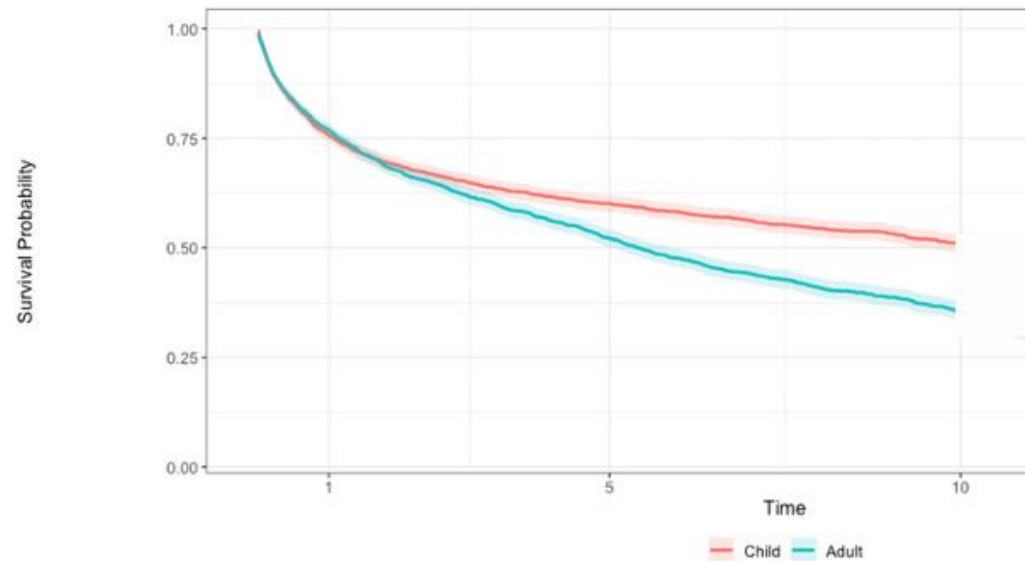
nemocní s vysokou pravděpodobností úmrtí	selhání parenterální výživy	pacienti s neřešitelnými viscer. patologiemi
ultrakrátké střevo ($\leq 20\text{cm}$ dospělí, $\leq 10\text{cm}$ děti)	seps (>2 bakter.sepse s MOF,ARDS, fungální sepse)	rozsáhlé desmoidy
závažné poruchy motility	ztráta hlavních cévních vstupů ($>3\text{do}$, $>2\text{dě}$)	FAP, Gardnerův sy
microvillus inclusion disease	PNALD/IFALD, cirhosa jater	portomezenterická trombosa
	časté epizody závažné dehydratace	těžká poradiační enteritida
	neochota přijmout PV	autoimunitní enteropatie

Přežívání štěpů (1985-2025)



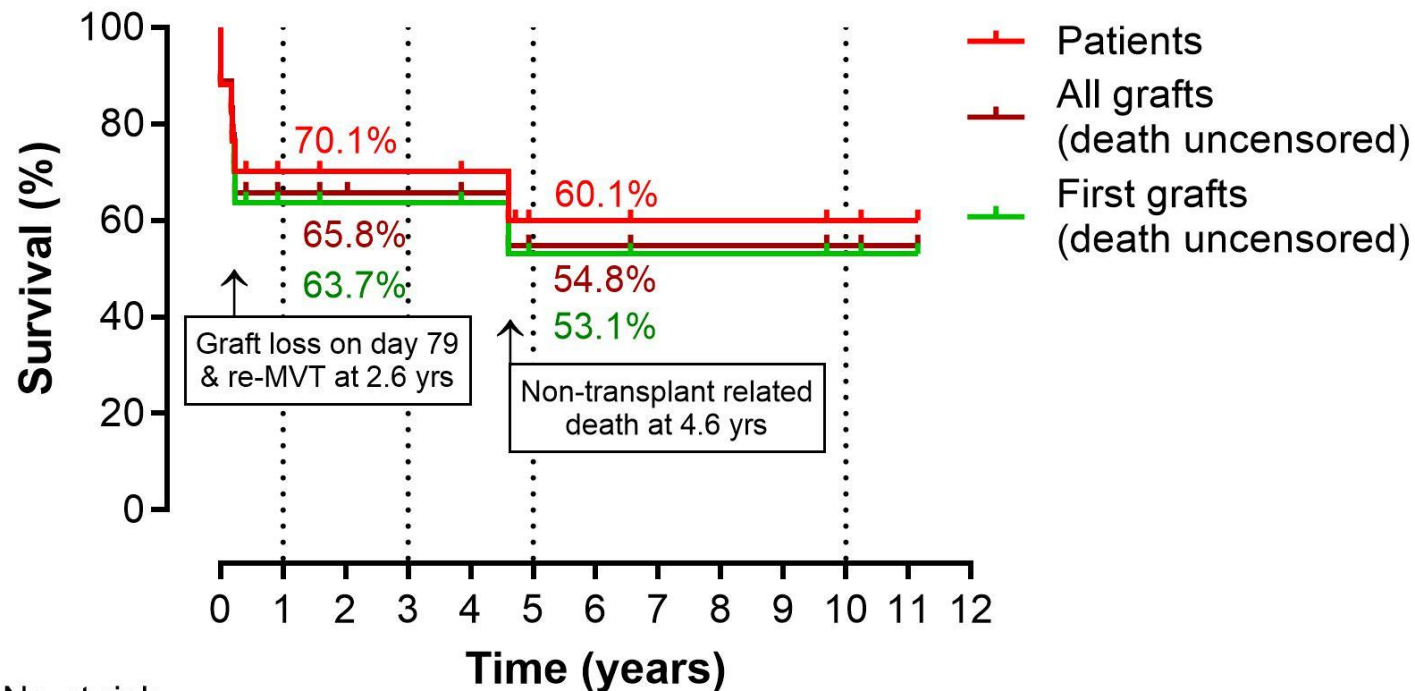
Survival	1- year	5-year
Pediatric	70%	51%
Adult	71%	46%

Přežívání pacientů (1985-2025)



Survival	1- year	5-year
Pediatric	76%	60%
Adult	77%	52%

Survival of Patients and Grafts (SBTx/MVTx)



	No at risk	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Patients	17	10	9	5							3		
All grafts	18	10	8	5							3		
First grafts	17	9	8	5							3		

* 17 pacientů , 18 štěpů (2014-2026)

* 6 úmrtí (5 časně ≤ 3měsíce)

* 11 přežívajících pacientů:

follow up (roky) 0,17-11,33

3< 1rok, 7>2 roky

1x re – MVTx

2x Tx břišní stěny

nutriční autonomie

* 1-roční přežití pacientů a štěpů
70,1% / 65,8% (n=10)

* 5-leté přežití pacientů a štěpů

60,1% / 54,8% (n=5)

Výsledky IKEM

Co je nového
v programu
transplantace
střeva v IKEM

Transplantace břišní stěny

1. multiviscerální retransplantace

Součástí transplantátu je i tlusté střevo

Využití VR

Odložená splenektomie

desmoid

- DT je vzácný nádor s celosvětovou incidencí **2–6 případů na milion obyvatel za rok**
- Desmoidní tumory jsou **mezenchymální novotvary**, které jsou **lokálně invazivní, ale nemetastazují**.
 - Jsou také označovány jako **agresivní fibromatóza, hluboká fibromatóza, muskuloaponeurotická fibromatóza**.
 - Přestože nemetastazují, jsou : lokálně invazivní a způsobují **významnou morbiditu i mortalitu**.
 - Nejvyšší výskyt je ve věku **30–40 let**.

Častěji se vyskytují u **žen než u mužů** a nejčastěji mezi **15–60 lety**.

- **USA: ~ 1000 případů/rok** (populace: 331 449 284)
- **ČR: DT – přibližně 10–30 případů/rok** (populace: 10 860 000)
- **Asociace s FAP (familiární adenomatózní polypóza): 3–30 %**

DT

Typ léčby	Popis
Aktivní sledování ("watchful waiting")	<p>První volba u většiny pacientů, zejména pokud nádor není symptomatický nebo není lokalizován v rizikové oblasti.</p> <p>Doporučuje se pravidelné sledování pomocí MRI nebo CT v intervalech 3–6 měsíců.</p> <p>Až 20–30 % DT spontánně regreduje, a proto se vyčkávací přístup považuje za bezpečný u vybraných pacientů.</p>
Systémová terapie	<p>Používá se u symptomatických, progresivních nebo život ohrožujících nádorů.</p> <p>Zahrnuje:</p> <ul style="list-style-type: none">Hormonální terapii (např. tamoxifen)Nesteroidní antiflogistika (NSAID) (např. sulindak)Chemoterapii (např. metotrexát + vinblastin)Low-dose chemotherapy: metotrexát + vinorelbin (u dětí či dlouhodobé léčby) <p>Cílená biologická léčba:</p> <ul style="list-style-type: none">Tyrosinkinázové inhibitory: sorafenib, pazopanib, imatinibGamma-secretase inhibitory: nirogacestat
Chirurgická léčba	<p>Není první volbou kvůli vysokému riziku recidivy (až 30–70 %) a možné morbiditě.</p> <p>Zvažuje se pouze u vysoce symptomatických nádorů, kde jiná léčba selhává nebo je kontraindikována.</p> <p>Důležitý je multidisciplinární přístup.</p>
Lokoregionální terapie	<p>Radioterapie: může být zvážena v případech, kdy chirurgie není možná a systémová léčba není účinná.</p> <p>Ablativní techniky (např. HIFU nebo kryoterapie): experimentální nebo u vybraných pacientů.</p>

Transplantace střeva nebo multiviscerální transplantace střeva je u agresivních intraabdominálních forem DT indikována v těchto případech:

- **Desmoidní tumor mezenteria** (v oblasti střevního závěsu) způsobuje závažnou obstrukci, ischemii nebo poruchu vstřebávání, které nelze vyřešit jinak
- Pacient má za sebou **opakované operace a trpí SBS** a je závislý na DPV
- Dochází k **intestinálnímu selhání**, které nelze zvládnout konzervativně.
- Desmoidní tumor zasahuje mezenterické cévy nebo centrální břišní struktury, což **znemožňuje další chirurgické zásahy**.

Popis případu

RA. otec + Ca tl. Střeva

OA: **Gardnerův syndrom**

- 2015 subtotální kolektomie s ileorektoanastomozou
- Progrese adenomů duodena,
- 1/2019 extenzivní výkon (resekce duodena, ilea, CHCE, exstirpace **desmoidních tu břišní stěny**, mesenteria a fibromatoza pánve) s komplikovaným průběhem a četnými revizemi, **ponecháno 180cm tenké střevo a 9cm rektum.**
- **SBS 2. typu, pro malnutrici parenterální výživa cestou Broviac katetru.**
- Expanze pravé nadledviny : v.s. adenom bez aktivity
- mnohočetné osteomy lebky i čelisti (při GS)
- Stp. exstirpaci benigního chrupavčitého útvaru sternu
- Abusus: nekouří, alkohol příležitostně
Alergie PNC.

2019-2020

DPV

SBS 2. typu

2/20 diagnostikována recidiva desmoidů v břišní stěně s progresí růstu.

Úvaha o MVTx, přijat k dovyšetření.

Před operací
- desmoid



1. MTVx

19.5.2021 10:30 - 19:19

transplantatio multivisceralis
transplantatio parietis abdominis
open abdomen

Po transplantaci....IBW +
MTVX
3x revize
stent do ureteru



6-7/2021

9/6.2021 - Vysoké odpady do
stomie

Vzestup zánětu

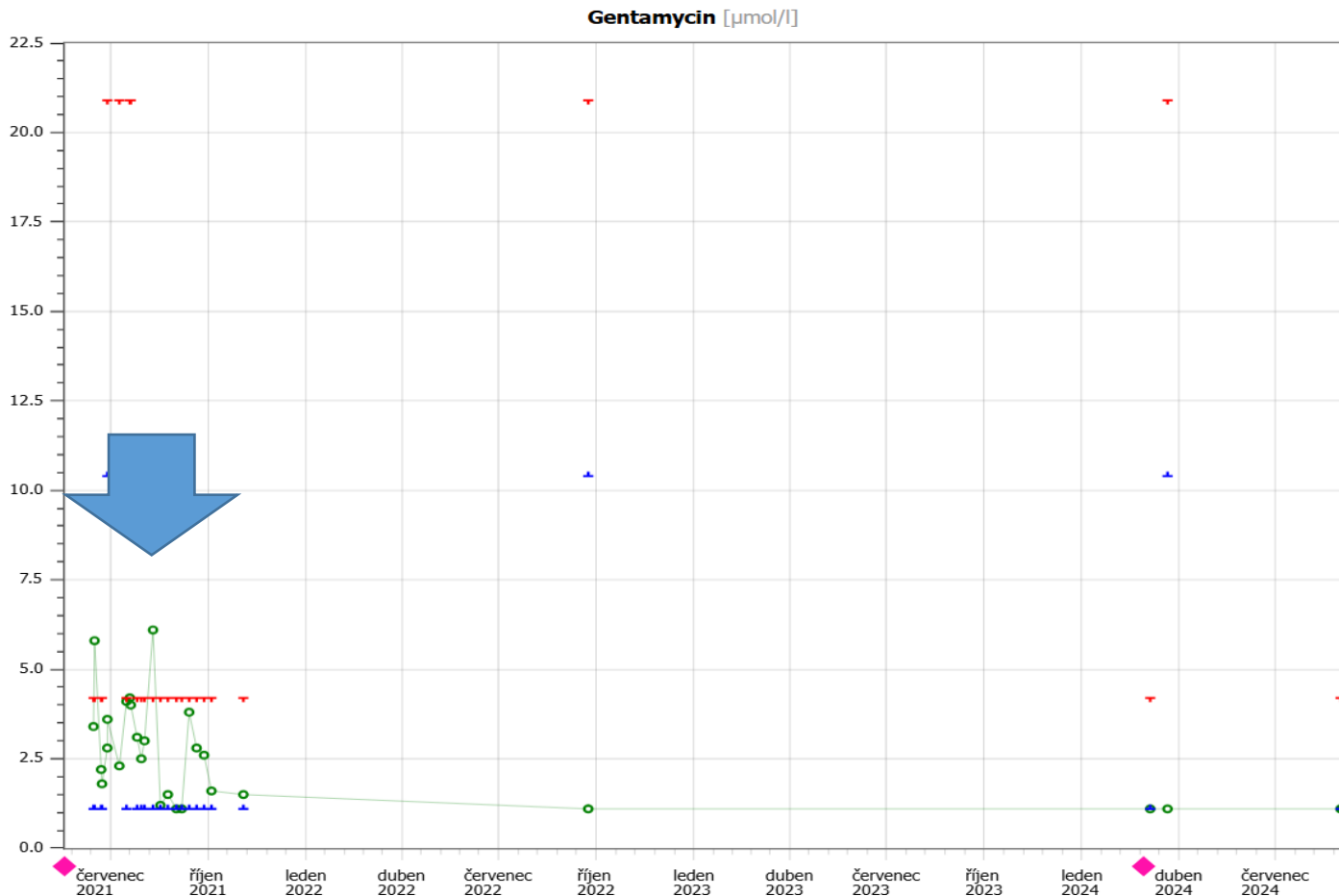
Dif dg rejekce vs infekce vs jiná
etiologie

10/6/2021 mírná AC Rejekce - Solumedrol - 3 G

Těžká rejekce
intestinálního graftu
14.6/2021



Hladina perorálního gentamicinu (80mg 120 min)



Propustnost střeva

Proto SDD i SOD

Přechod jen na TPN

ATB

Léčba rejekce 14 dávek

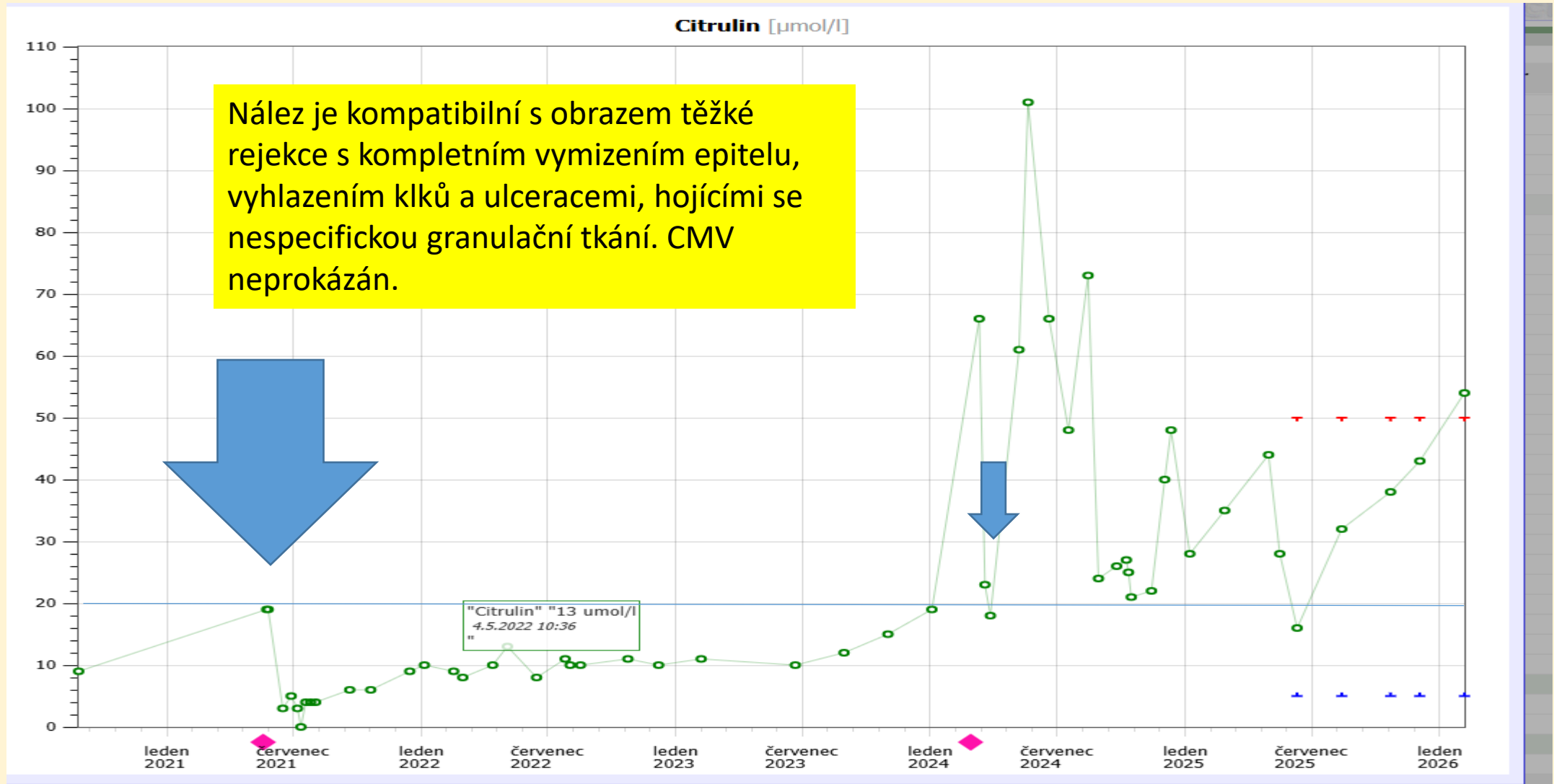
Antithymocytární globulin

Citrulin

Stav	Hladina citrulinu ($\mu\text{mol/l}$)	Význam
Normální funkce střeva	20–40 $\mu\text{mol/l}$	Standardní rozmezí, zachovaná funkční kapacita
Snížená funkční kapacita	10–20 $\mu\text{mol/l}$	Částečné poškození enterocytů
Střevní selhání	<10 $\mu\text{mol/l}$	Těžké poškození, potřeba parenterální výživy

Klinicky je významná i relativní změna

Citrulin



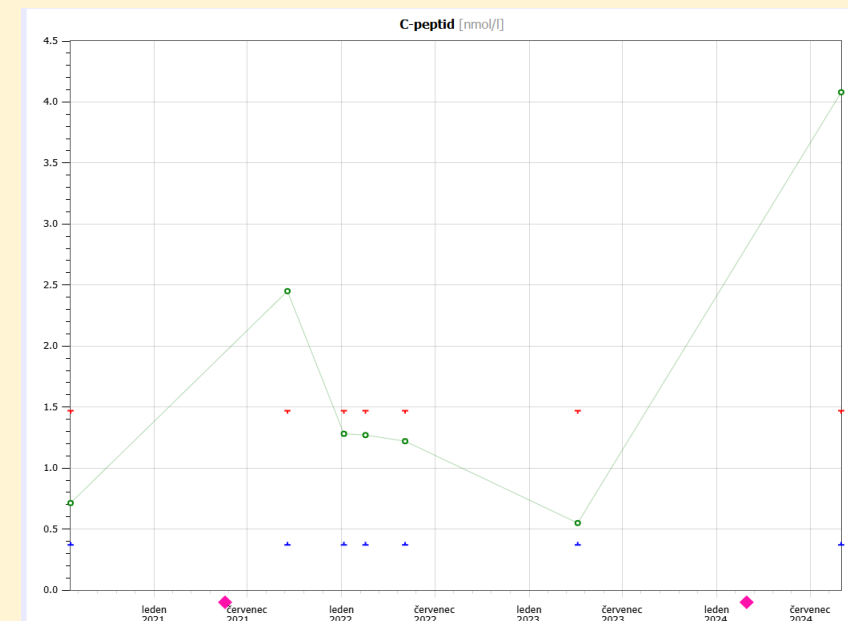
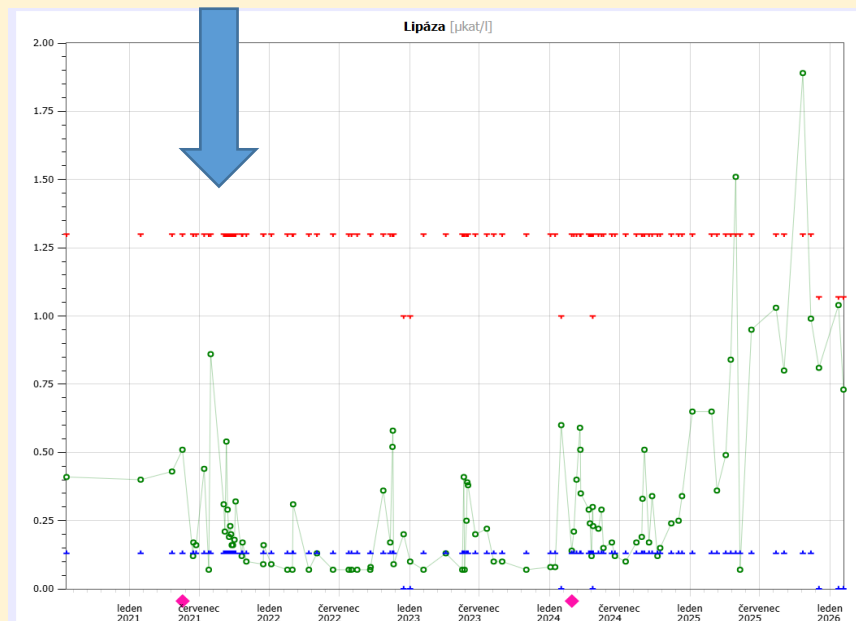
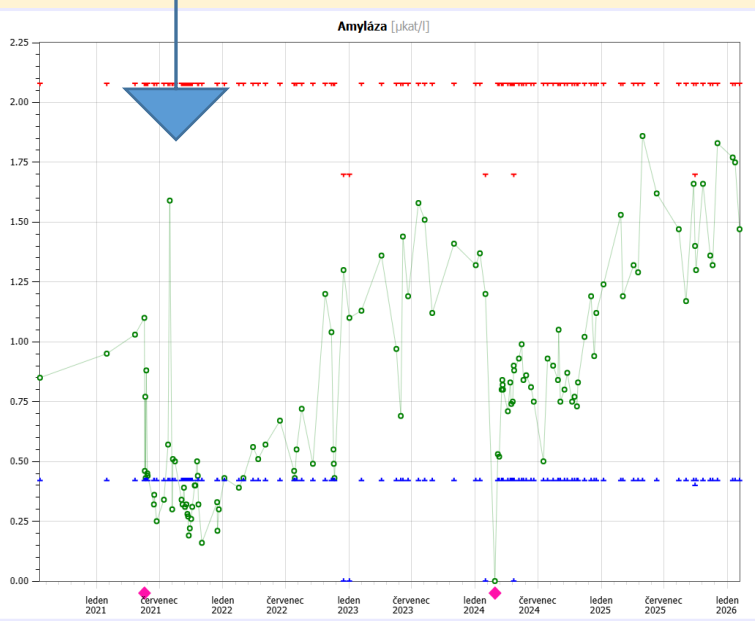
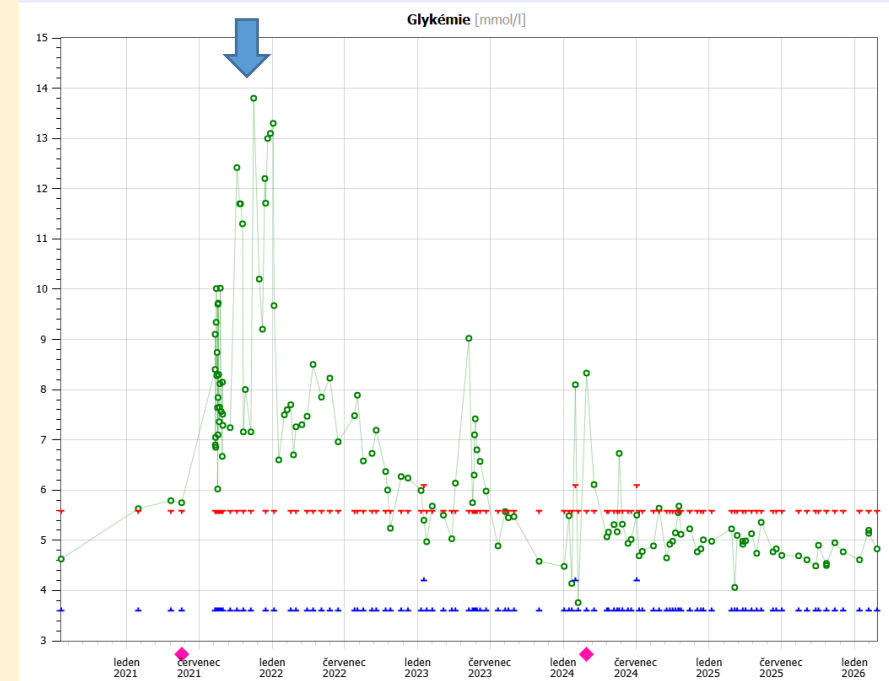
Funkce pankreatického štěpu

Pankreatitida štěpu

Rejckce štěpu....

Hyperglykémie - TAC , kortikoidy..atp.

Léčba insulinem – zde do AIO vaku + prandiální krytí





Léčba rejekce


- **14/6/2021 těžká ACR** - změna v lumenexu nárůst MFI + HLA 1 i 2 třídy
- **KORTIKOREZISTENTNÍ REJEKCE - INDIKACE K ATG**
- IS: nadále i.vtacrolimus i.v hladina 20-23 ng/l
- AZA 50 mg iv. (dle farmakologického doporučení)steroidy dle protokolu i.v
- **23/6/2021 PABLÁNY, DESTRUKCE KRYPT, ZÁNĚT V LAMINA PROPRIA, TĚŽKÁ ACR**
- ad IS: nadále i.vtacrolimus i.v hladina 17-20 ng/l
- AZA 30 mg iv. (dle farmakologického doporučení) snížení 22.6 . tč. stále vysoká efektivní hladina metabolitů
- ATG - 1,5mg/kg (celkově 14 dávek)
- **VEDOLIZUMAB (SPECIFICKÉ PRO STŘEVU, MIGRACE T-LYMF.) DOPORUČENO Z LEUVEN, ZVÁŽÍME (2/72021)** - + doporučen vedolizumab (specifické pro střevu, migrace T-lymf.) .. podáno 2,7,; další cca 16.7.
- ATG do 14 dávek, poslední 10.7.
- 5/8 - nyní již bez rejekce opakovaně, ale bez tendence k hojení.
- Pro vysoké zánětlivé parametry - vysazení Takrolimu - nasazení Hydrokortison 100mg a24hod.

- **6/08/2021 exfoliativní rejekce, bez známek regenerace** - **pozitivita C4d, HUMORÁLNÍ REJEKCE**

Explantace štěpu střeva- z důvodů neřešitelné úplné dysfunkce štěpu po ACR- s přechodem do chronického a toxického stavu + flegmona břišní stěny + vzestup JT (biopsie neprovedena –pokles po ATG)

6.8.2021 19:59 - 22:25

EXPLANTACE intestinálního štěpu



revisio
adhesiolysis abdominis subcompleta
resectio graftis int. ten.
re-ileostomia
open abdomen

Po explantaci afunkční SBS 1. typu intestinální selhání

- Ponechán 100 cm poškozeného střeva s odpadem cca 3000-5000 ml/den
- SBS - utrakrátké a nefunkční SBS : bilance tekutin !!!
- Nastavena parenterální výživa a individuální režim v UL
- IS: přechodně jen hydrorkotizon
- vak AIO - cca 4000-5000 ml
- cíle udržet bilanci - jejunostomie s odpady 4000-6000 ml
- - zpomalení pasáže nelze - pro riziko perforace
- Farmakologicky: zvažován somatostatin ke snížení sekrece – nepodán
- - GLP-2 nelze, není sliznice.....navíc základní onemocnění

ALE

- Co by čert nechtěl



Kombinace humorální rejekce (20/8/2021)

- Positivní nález stran humorální rejekce z DUODENA

(Pos. B FACS/ pos. C4D + histologický nález + luminex kde i I + II HLA , non HLA, pos. DSA) zde indikace k léčbě s cílem uchování reziduálního tenkého střeva pro portální perfuzi

Realizace plazmaferézy na KN

5PF +5 IVIG

- 1) den PF + pak rituximab 1g + zatím bez SM (premedikace - dithiaden, perflagan/prothiaden)
 - 2) den IVIG 0.5g/kg
 - 3) den PF
 - 4) den IVIG
-obden do 5x PF + 5x IVIG

29.9.2021

- další postup: podle klinického stavu
- Vysoké odpady 5000-6000 ml/den
- Na DPV k anabolické strategii
- tuky 84 g osmolarita 855 mosmol/l aminokyseliny 120 g energie 2595 kcal
celkový dusík 18.99 g objem 5030 ml sacharidy 320 g
- Léčba infekce

**není možné zvládnout DLOUHODOBE konzervativně
úvaha o – retransplantaci**

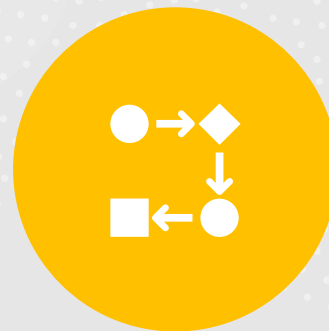
- Nabrán luminex / CDC / PRA/, DSA /
- IS protokol (campath vs basifliximab/infliximab
- zařazení na re-transplantace MTVx
- 30.9.2021 jako neaktivní dokud nebude vyřešena infekce
- IS TAC sublinguálně, AZA i.v steroidy i.v (AZA pak již ukončen dovoz pro i.v. podání), podáváno nadále pak per s
- 10/2024- výměna stentu v žlučových cestách

2022-2024

Relativně stabilní
období

Stabilizace nemocného

Dále.....
Re MTVX ?
re-iTX?



ERCP – PRO OBSTRUKCI
ŽLUČOVÝCH CEST - ZAVEDEN STENT
HYPOTHYREOZA
HYPERTENZE



LÉČBA DEKUBITU



DPV
KOREKCE VYSOKÝCH ODPADŮ A
DEHYDRATACE

Z ambulantního sledování

- Podání i.v. léků + TPN
- 17,00hod - Imurek 10mg/100ml fyziologického roztoku i.v. na 30min.
- 17,30hod - Controloc 40 mg i.v. 1-0-1 (Controloc se naředí do 20ml fyz.roztoku - lze podat jako bolus "z ruky").
- 17,30hod - napojení vaku TPN. - 8,00hod - ukončení vaku TPN + podání Cymevene 75mg/100ml 100ml fyziologického roztoku i.v. na 30min.
- 8,30-9,00hod - podání Hydrocortison 100mg/100ml fyziologického roztoku i.v. na 30min; poté uzavření Broviac katetru.
- 9,00-9,30hod - podání Invanz 1g i.v. na cca 30min.
- 9,30hod - Controloc 40 mg i.v. 1-0-1 (Controloc se naředí do 20ml fyz.roztoku - lze podat jako bolus "z ruky").

DPV režim

Složka	Koncentrace	Objem (ml)	Výpočet	Množství (g)
Glukosa	20 %	1000	20 g × 10	200
Aminoplasmal	15 %	600	15 g × 6	90
Aminoplasmal Hepa	10 %	200	10 g × 2	20
Smoflipid	20 %	300	20 g × 3	60

DPV režim: 7/7

Složení:

- tuky: 60.0 g
- osmolarita: 702 mosmol/l
- aminokyseliny: 110 g
- energie: 1836 kcal
- celkový dusík: 17.46 g
- **objem: 4975 ml** • sacharidy: 200 g

Makronutrient	Množství	
Glukóza	200 g	
Protein (AK)	110 g	
Tuk	60 g	
Zdroj	Výpočet	Energie
Glukóza	200 × 3.4 kcal	680 kcal
Protein	110 × 4 kcal	440 kcal
Tuk	60 × 9 kcal	540 kcal
CELKEM	-	1660 kcal/ 1836 kcal

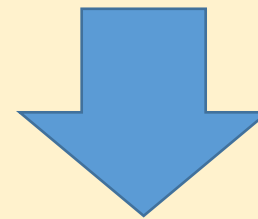
A pak zase nebyl klid.....



CT plic (2023 – únor)

- Ložisko v S10 segmentu pravé plíce (**mykoza**, tumor, lymfom,...)
- **Závěr**
- **Malé ložisko s kavitací v S10 vpravo - podezření na periferní plicní tumor, v dif. dg. mykotická infekce. Bez lymfadenopatie v hilech či mediastinu. Malý fluidothorax vlevo s kompresivními atelektatickými změnami v přilehlé plíci.**

- **Ad plicní chirurgie :FN MOTOL**
- **Pro podezření na mykotickou infekci – cresemba (isavukonazol) vysoce. pos. BD glukan**



- St.p. klínovité resekci dolního laloku P plíce 7/2023, + **2x revize pro krvácení (S10 segment) histologicky nesp. zánětlivé změny, ale **nebylo nalezeno tu postižení ani mykotické agens****

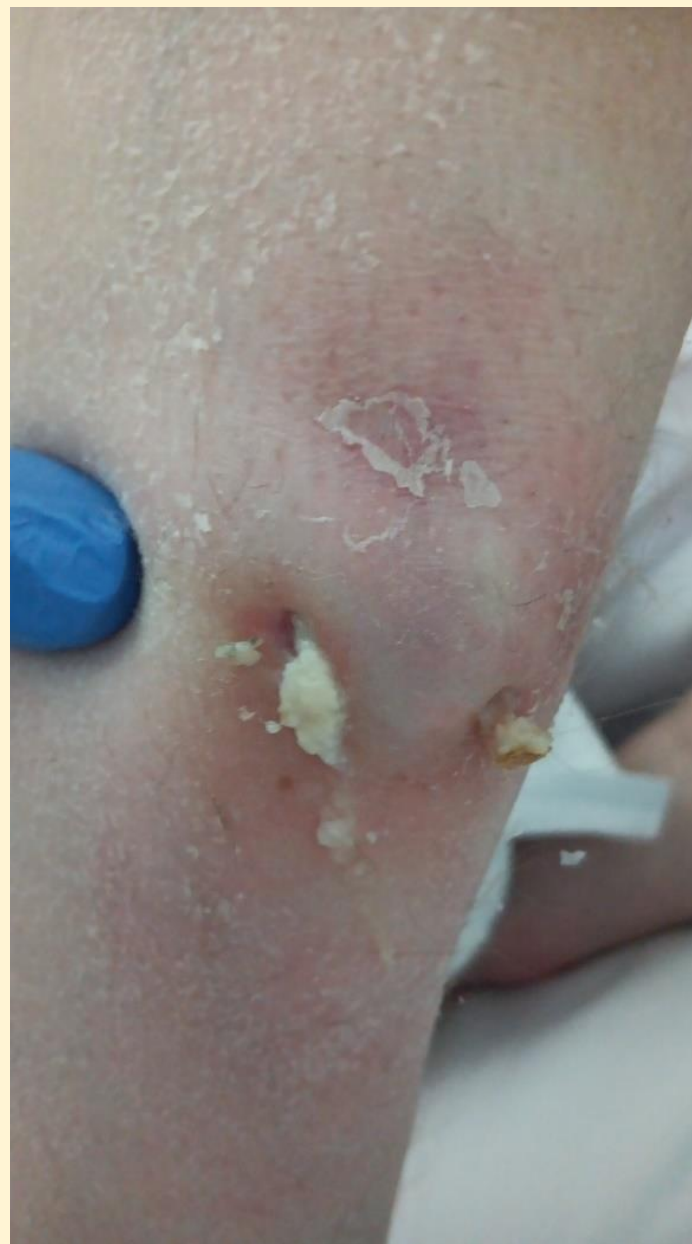
?????



**stp. radikální excizi invazivního dlaždicobuněčným karcinomu
kůže levého lýtku 07/2024,**

plastica autoTx cutis DE mesh

?????



Stále problémy

- NODAT: vyšší HBA1c ??? glykémie - DM - steroidy/TAC /NODAT/ - přechodně insulin jen při podání parenterální výživy redukce dávky glukózy
- Atd atd
- Absces stehna....drenáž, ATB ...
- ERCP...opakovaně
- Mykotická infekce candida glabrata – Ecalta v moči....

Atd. atd.....



St.p. klínovité resekci dolního laloku P plíce 7/2023, + **2x revize pro krvácení** (S10 segment) histologicky nesp. zánětlivé změny, ale nebylo nalezeno tu postižení ani mykotické agens



Pankreatoprivní diabetes mellitus, po re-MTx 2/2024 normoglykemie, bez terapie, přechodně insulin do vaku (15-20 j actrapidu do 5000 ml/den) do re-MTVx



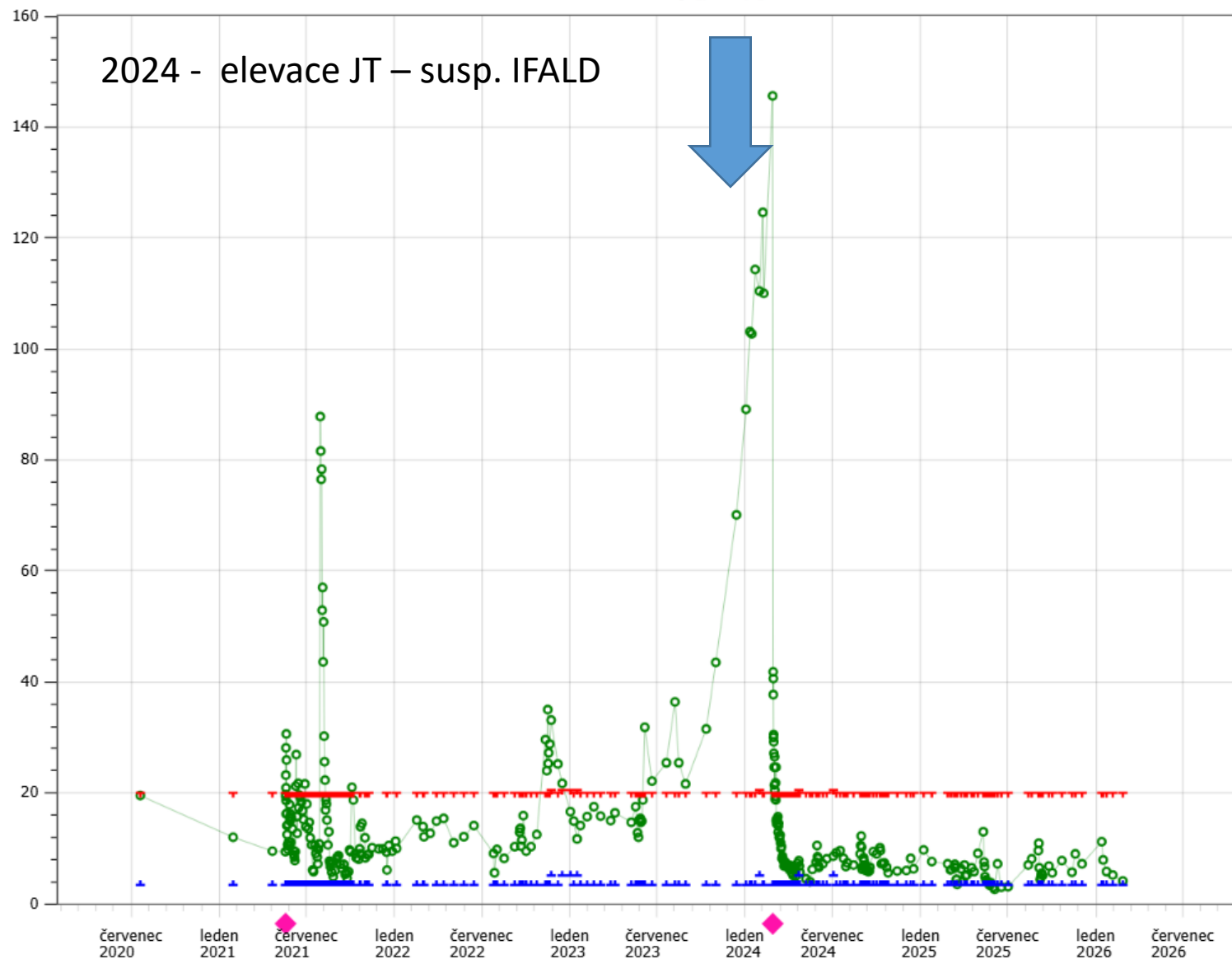
Progrese dilatace dutého systému levé ledviny. Indikováno zavedení JJ stentu vlevo.



stp. radikální excizi invazivního dlaždicobuněčným karcinomem kůže levého lýtka 07/2024, plastica autoTx cutis DE mesh

Bilirubin celkový [μmol/l]

2024 - elevace JT – susp. IFALD



Rejekce jater.....dif dg

- Punkce štěpu jater:
- Dominují známky hepatokanalikulární cholestázy s biliárními infarkty, s alterací a zánikem 45 % portálních žlučovodů.
Ložiskový velmi mírný porto-lobulární zánět.
Hepatocelulární a mezenchymální hemosideróza (grade 2-3).
Alterace vaskulární architektiky jater se známkami ložiskové nodulární regenerativní hyperplazie.
Periportální až septální porto-portální a nerovnoměrně distribuovaná perisinusoidální fibróza.

Na morfologii změn se může podílet více etiologických faktorů: kromě dominující jaterní léze asociované s parenterální výživou (IFALD/PNALD) nelze spolehlivě vyloučit ani spolupodíl **CHRONICKÉ REJEKČNÍ CHOLANGIOPATIE**, příp. **portální biliopatie** – nezbytná je korelace s klinikou a výsledky příslušných laboratorních a zobrazovacích vyšetření (stav vaskulatury jater a žlučového stromu).
- Imunofluorescenční vyšetření: **C4d - pozitivní ve 30 % sinusoid (C4d 2)**

12/2023-
2/2024 –
rejekce jaterní

- Zařazení do WL na Re MTVx

Změna Indukce
aletumzumab
CD 53
T i B lymfocyty
vysoké riziko sepse

28.2.2024 12:41 - 19:07

re-MVTx (žaludek, duodenum a
slinivka, játra a tenké střevo)
Tx sleziny dočasná

Život je boj.....

- Tati, proč se ženich a nevěsta drží za ruce, když jdou k oltáři?”
- „To je takový zvyk, synku. Boxeři před zápasem si taky podávají ruce.”

8/2024 – středně těžká celulární rejekce

- per os nic
TPN vyšší energii a proteinem
plasmalyte 1000 ml kontrola iontů kalemie,
kontrola iontů + ev přidat do vaku nebo do plasmalyte 1000 ml
 - antirejekční léčba: steroidy 1g solumedrol 3 dny (3g) pak 500mg následující 3 dny (1.5g)
 - thymoglobulin 1.5 mg/kg/den v 100 ml FR / 6-8 hodin cca dle stavu a reakce 7-10-14 dnů
 - premedikace :
+ dithiaden 1 amp
+ perfalgan 500 mg i.v
- SDD po dobu podání) nystatin + colomyicin + gentamicin
nabrat ihned luminex. + FACs CM
CDC před podáním ATG (falešná pozitivita)
denně subpopulace lymfocytů + KO (zítra určitě nabrat)
monitorace KO (leu + trombo)
cílová **hladina TAC zvýšit kontrolovat denně (15-20ug/l)**
- ATB
+ meronem
+ vancocin i.v hladina
+ antimykotika : ecalta 100 mg denně
+ cymevene 5mg /kg á 24 hodin i.v.

mikrobiologie
laboratoř
překlad na JIP KTCH

Histologie 8/2024

Endoskopická bs. štěpu tenkého střeva (duodena):
Nález splňuje kriteria pro **středně těžkou (moderate) akutní rejekci**. Ojedinele zachyceny mykotické sferuly.
CMV ani H. pylori neprokázány. IHC průkaz C4d je negat.



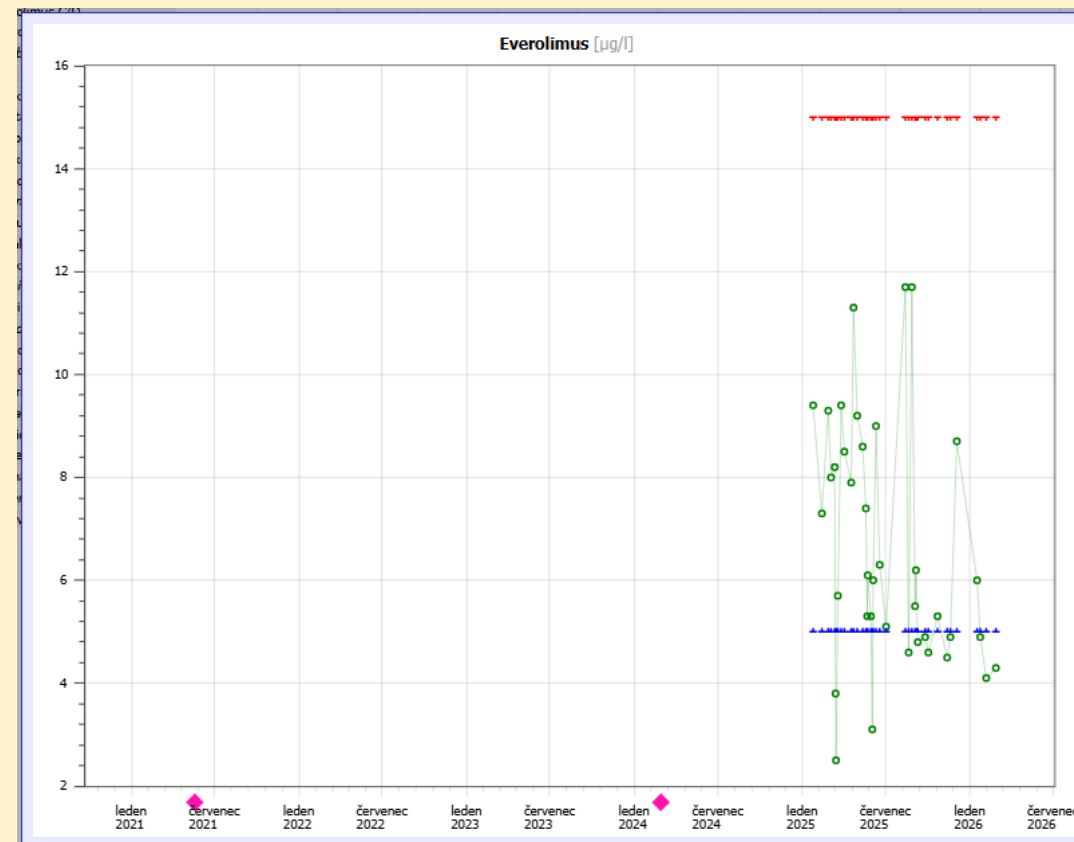
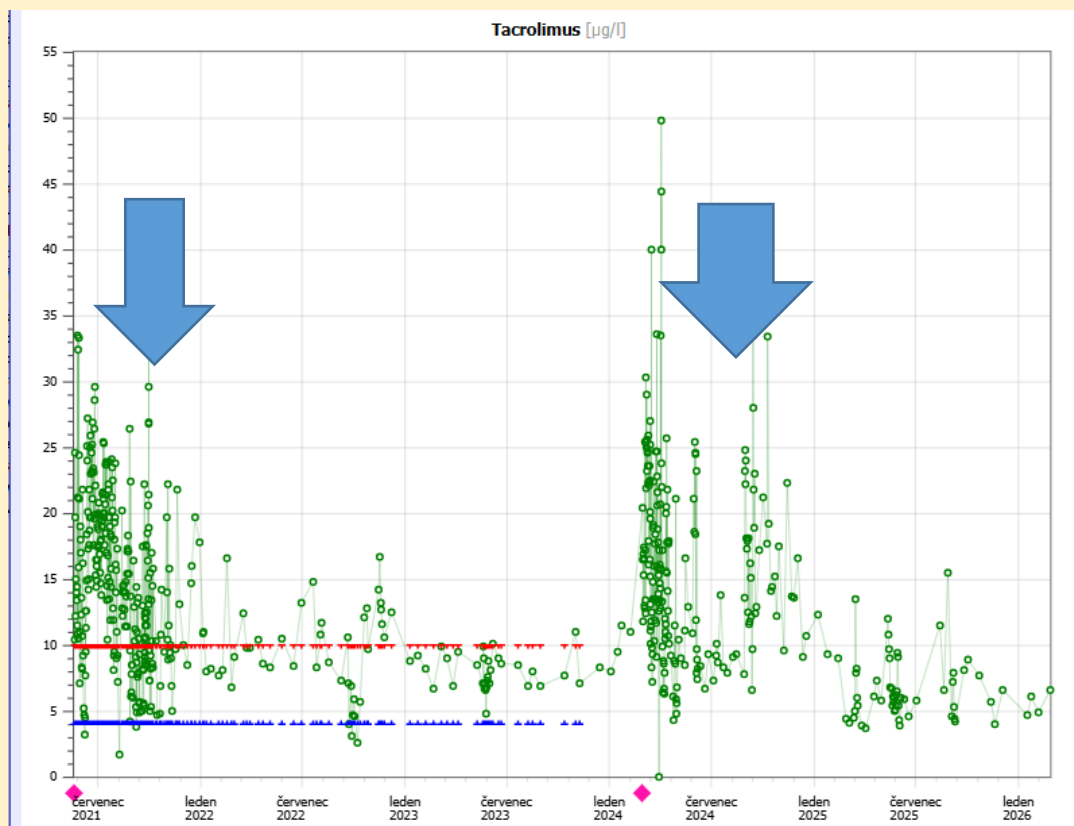
Rejekce úspěšně přeléčena

Přidán místo AZA – mTor Everolimus

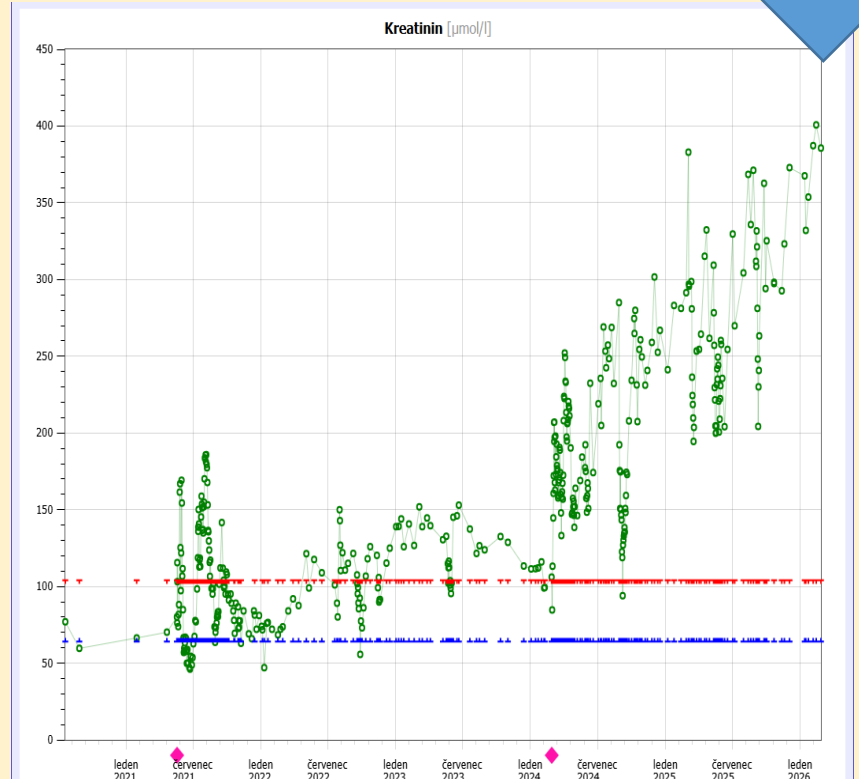
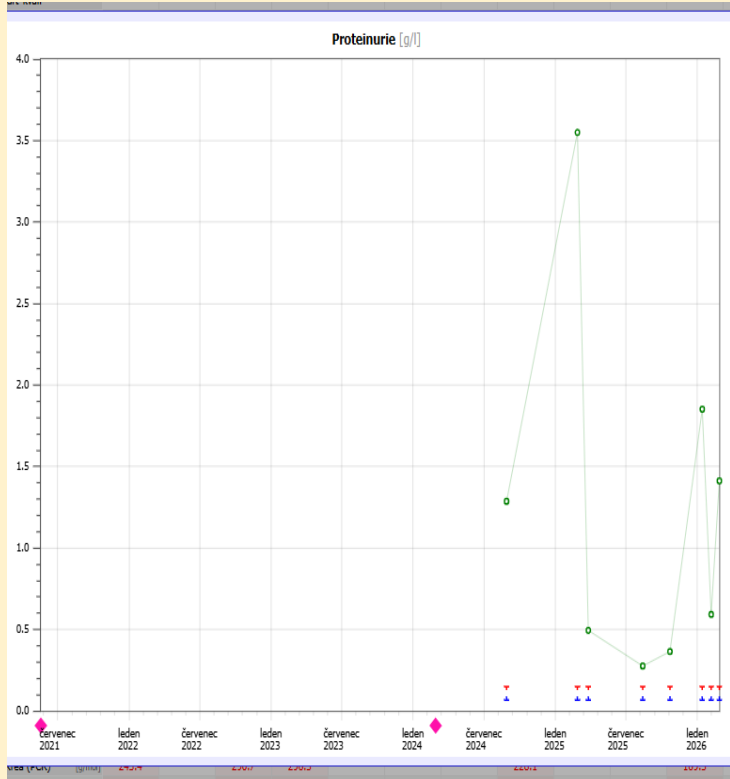
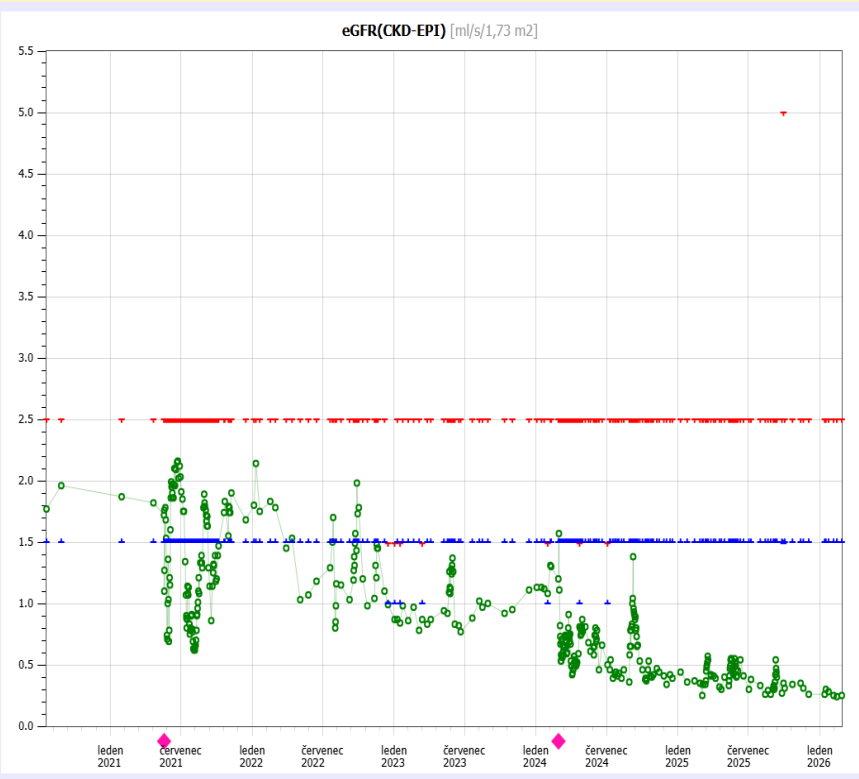
2024-2026

- 2. katerová seps (5/2025- septické plicní embolizace)
- Doplnková hydratace 1000 ml plasmalyte
- Opakovaně leukopenie
- Hyperkalemie
- Mykotické infekce candida lusitania obava z mucormykozy (ORL,CT dutin,kultivace) – vysoký BDG- přechod z flukonazolu na posakonazol s monitorací hladiny – interakce s TAC + následně i pos. Alternarie z ORL steru - ponechán NOXAFIL (Posakonazol dlouhodobě)
- Extrakce low – grade tub.adenomu v rektu, komplikováno závažným krvácením - pobyt na KARIP – kde zvládnuto

Hladina IS v průběhu sledovaného období

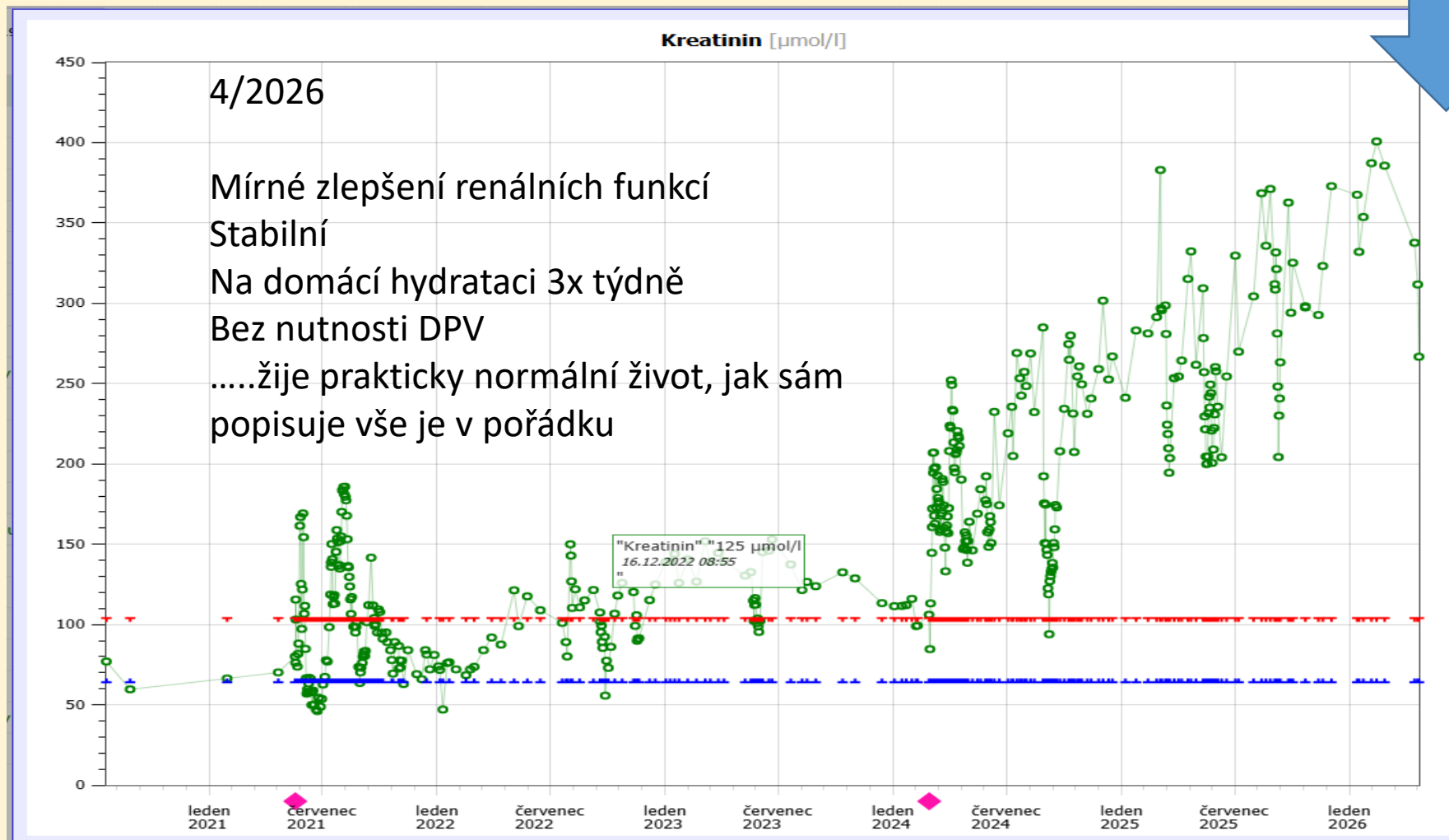


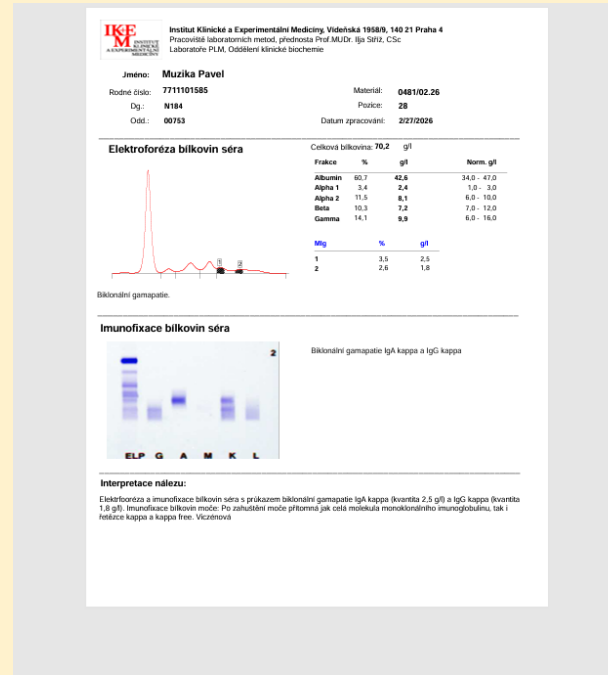
Renální funkce 2025-2026



- Výměna JJ stentu po dvou měsících pro susp. Malfunkci stentu
- Již dlouhodobě úvaha o transplantaci ledviny

ALE





- Elektroforéza a imunofixace bílkovin séra s průkazem biklonální gamapatie IgA kappa (kvantita 2,5 g/l) a IgG kappa (kvantita 1,8 g/l).
- Imunofixace bílkovin moče: Po zahustění moče přítomná jak celá molekula monoklonálního imunoglobulinu, tak i řetězce kappa a kappa free.

A další nález k verifikace patologie

Závěr

- První nemocný s podobným problémem MTVx + AWT ← re MTVx na světě
- Mortalita MTVx retransplantace je více jak 90% - timing, too sick for transplant, infekce, rejekce.....což se nám povedlo zvládnout
- Případ ukazuje co je možné dnes realizovat a jak je těžké získání zkušeností a jak mnoho nebo málo víme.....
- **„Na konci poznávacího procesu nevíme sice nic, ale zato to víme správně.“**

- Dekuji za pozornost

