

TRANSPLANTACE V REKONSTRUKČNÍ CHIRURGII

Edice celoživotního vzdělávání ČLK



Martin Molitor
a kolektiv

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

MUDr. Martin Molitor, Ph.D., a kolektiv

TRANSPLANTACE V REKONSTRUKČNÍ CHIRURGII

Edice celoživotního vzdělávání ČLK

Hlavní autor a editor: MUDr. Martin Molitor, Ph.D.

Kolektiv autorů:

Muayyad Alhefzi, MBBS, Mario A. Aycart, MD, MUDr. Peter Baláž, Ph.D., FEBS, Ericka M., Bueno, PhD, Pierre Delaere, prof., MD, Yannick Diehm, Sebastian Fischer, MD, doc. MUDr. Jiří Froněk, Ph.D., FRCS, FICS, FEBS, MHA, Andrea Grosu-Bularda, MD, MUDr. Ivan Humhej, Takako Kanatani, MD, Nicco Krezdorn, MD, Marco Lanzetta, prof., MD, Stefano Lucchina, MD, doc. MUDr. Mgr. Jiří Minařík, Ph.D., MUDr. Martin Molitor, Ph.D., doc. MUDr. Martin Oliverius, Ph.D., FEBS, Pamela Petruzzo, MD, doc. MUDr. Eva Pokorná, CSc., CETC, Bohdan Pomahac, Assoc. Prof., MD, MUDr. Pavel Trunečka, CSc., Mgr. et Mgr. Marek Orko Vácha, Ph.D., MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D., Dragos Zamfirescu, MD, MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

Recenzenti: prof. MUDr. Pavel Pafko, DrSc., prof. MUDr. Jiří Veselý, CSc.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2017

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2017

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 6778. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Vorlová

Sazba a zlom Jakub David

Obrázky ke kapitole 19 převzaty z Delaere P, Molitor M. Tracheal allotransplantation and regeneration. Acta Chir Plast 2016; 58(1): 29–38; obr. 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 8.1, 13.1a, 13.2a, 13.3, 17.1 až 17.3, 18.1 až 18.3, 21.1, 21.2, 22.1 až 22.5, 24.1 až 24.3, 26.1 až 26.5, 31.1 a 31.2 podle podkladů autorů překreslil Jakub David, ostatní obrázky a fotografie dodali autoři.

Počet stran 304

1. vydání, Praha 2017

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Autoři a nakladatelství děkují společností CAROLLINUM s. r. o., IVOS Zlín, s. r. o. a Adyton s. r. o., Tescoma s. r. o. a Polytech za podporu, která umožnila vydání publikace.

POLYTECH
health & aesthetics 

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o léčích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-0939-5 (ePub)

ISBN 978-80-271-0938-8 (pdf)

ISBN 978-80-247-5546-5 (print)

Hlavní autor a editor



MUDr. Martin Molitor, Ph.D.

Klinika plastické chirurgie, Nemocnice Na Bulovce
Budínova 2, Praha 8
Klinika maxilofaciální chirurgie VFN
U Nemocnice 2, Praha 2
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
Kateřinská 32, Praha 2
Česká republika

Kolektiv autorů



Muayyad Alhefzi, MBBS

Plastic and Reconstructive Surgery Research Fellow
Center for Restorative and Reconstructive Surgery Research
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School, USA
Resident in Plastic Surgery
Jeddah, Saudi Arabia



Mario A. Aycart, MD

Plastic and Reconstructive Surgery Research Fellow
Center for Restorative and Reconstructive Surgery Research
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School, USA
Resident in Surgery
Jeddah, Saudi Arabia



MUDr. Peter Baláž, Ph.D., FEBS
Chirurgická klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 1150/50, Praha 10
Česká republika



Ericka M. Bueno, PhD
Scientific Director of Plastic Surgery Transplantation
Center for Restorative and Reconstructive Surgery Research
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School, USA



Pierre Delaere, Prof., MD
Department of Head and Neck Surgery
University Hospitals Leuven
Herestraat 49, Leuven
Belgium



Yannick Diehm
Student Trainee
Center for Restorative and Reconstructive Surgery Research
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Resident in Surgery, UK



Sebastian Fischer, MD

Plastic and Reconstructive Surgery Research Fellow
Center for Restorative and Reconstructive Surgery Research
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School, USA
Resident in Plastic Surgery
BG Trauma Center Ludwigshafen, Germany



Doc. MUDr. Jiří Froněk, Ph.D., FRCS, FICS, FEBS, MHA

Transplantcentrum
Klinika transplantační chirurgie
Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM)
Videňská 1958/9, Praha 4
Česká republika



Andrea Grosu-Bularda, MD

Romanian Association of Plastic Surgeons, Clinica ZETTA
Street Ghita Pădureanu no. 5, Sector 2, Bucharest, Romania
Carol Davila University of Medicine, Bucharest Emergenci Hospital
37, Dionisie Lupu Street, Bucharest, Romania



MUDr. Ivan Humhej

Neurochirurgická klinika Univerzity J. E. Purkyně
Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.
Krajská zdravotní, a.s.
Sociální péče 3316/12A, Ústí nad Labem
Česká republika



Takako Kanatani, MD

Department of Orthopedic Surgery and Hand Surgery
Rosai Kobe Hospital
Kobe, Japan



Nicco Krezdorn, MD

Plastic and Reconstructive Surgery Research Fellow
Center for Restorative and Reconstructive Surgery Research
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School, USA
Resident in Plastic Surgery
Hannover Medical School, Germany



Marco Lanzetta, Prof., MD

Italian Institute of Hand Surgery
Monza, Italy



Stefano Lucchina, MD

Hand Unit – Surgical Dept
Locarno's Regional Hospital and Locarno Hand Center
Locarno, Switzerland



Doc. MUDr. Mgr. Jiří Minařík, Ph.D.
Hemato-onkologická klinika FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, Olomouc
Česká republika



MUDr. Martin Molitor, Ph.D.
Klinika plastické chirurgie, Nemocnice Na Bulovce
Budínova 2, Praha 8
Klinika maxilofaciální chirurgie VFN
U Nemocnice 2, Praha 2
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
Kateřinská 32, Praha 2
Česká republika



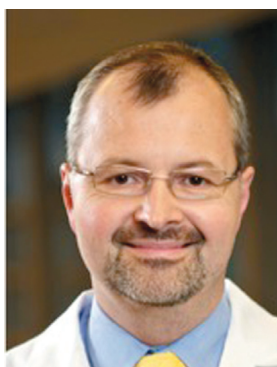
Doc. MUDr. Martin Oliverius, Ph.D., FEBS
Transplantcentrum
Klinika transplantační chirurgie
Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM)
Videňská 1958/9, Praha 4
Česká republika



Pamella Petruzzo, MD
Dept of Surgery, University of Cagliari
Italy
Dept of Transplantation, Hospital Edouard Herriot
Lyon, France



Doc. MUDr. Eva Pokorná, CSc., CETC
Transplantcentrum, Oddělení odběrů orgánů a transplan-
tačních databází
Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM)
Videňská 1958/9, Praha 4
Česká republika



Bohdan Pomahac, Assoc. Prof., MD
Associate Surgeon
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School, UK
Principal Investigator
Center for Restorative and Reconstructive Surgery Research



MUDr. Pavel Trunečka, CSc.
Transplantcentrum
Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM)
Videňská 1958/9, Praha 4
Česká republika



Mgr. et Mgr. Marek Orko Vácha, Ph.D.
Ústav etiky 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 1150/50, Praha 10
Česká republika



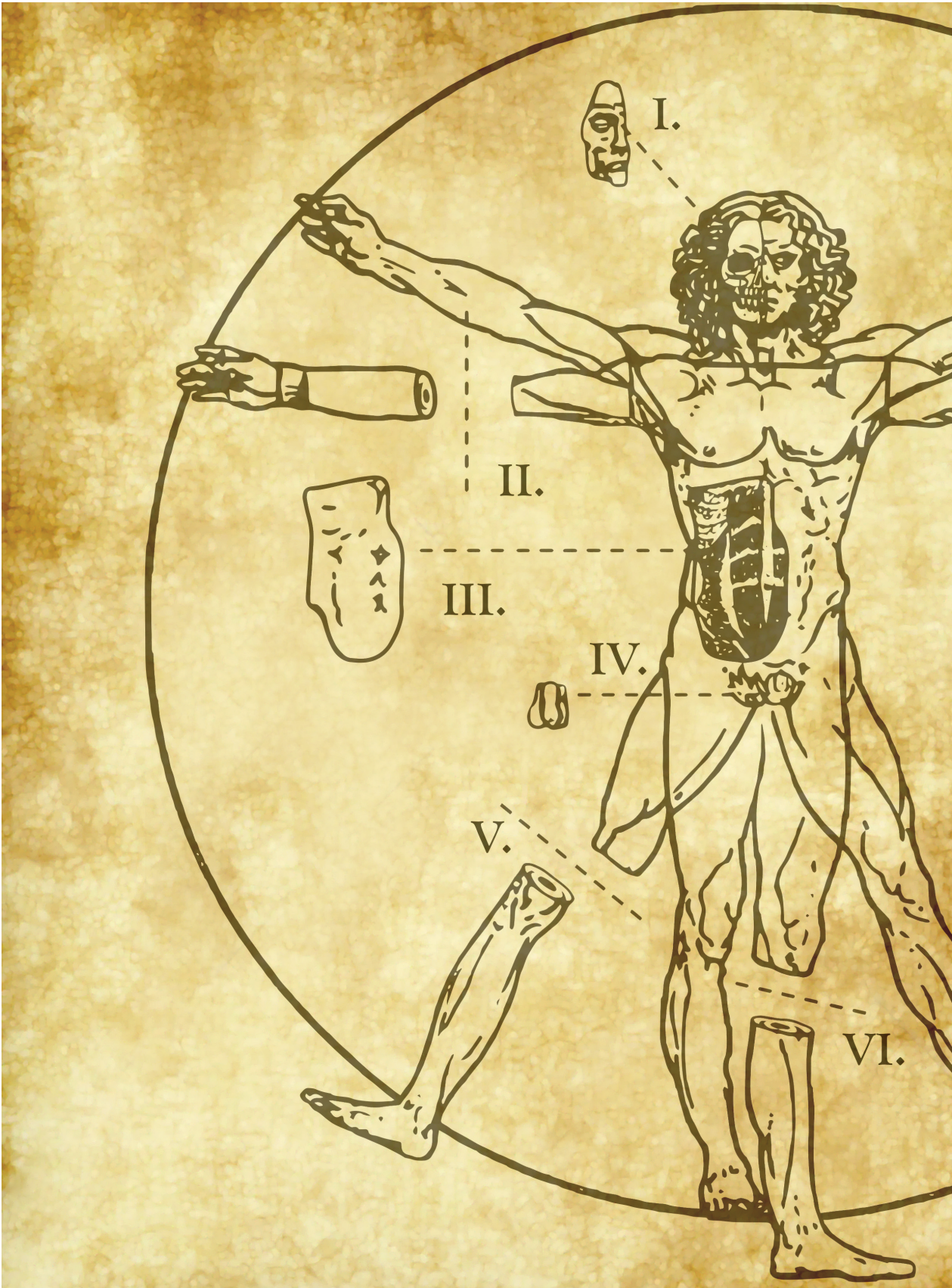
MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D.
Transplantcentrum, Klinika nefrologie
Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM)
Videňská 1958/9, Praha 4
Česká republika



Dragos Zamfirescu, MD
Romanian Association of Plastic Surgeons, Clinica ZETTA
Street Ghita Pădureanu no. 5, Sector 2, Bucharest, Romania
Carol Davila University of Medicine, Bucharest Emergenci
Hospital
37, Dionisie Lupu Street, Bucharest, Romania



MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, Praha 5
Česká republika



Obsah

Seznam zkratk.....	XIX	3.3.2 Nepřímé rozpoznání antigenu.....	18
Předmluva	XXIII	3.3.3 Polopřímé rozpoznání antigenu	18
Úvod.....	XXV	3.4 Rejekce štěpu	18
OBECNÁ ČÁST		3.4.1 Fáze senzibilizace.....	19
1 The history of composite tissue allograft transplation (Stefano Lucchina)	3	3.4.2 Proliferace a diferenciacie T lymfocytů	20
1.1 The ancient history, myths and legends	3	3.4.3 Efektorová fáze alospecifické odpovědi	20
1.2 The „modern“ history of composite tissue transplantation.....	5	3.5 Hyperakutní rejekce.....	21
Conclusion	11	3.6 Akutní rejekce	21
References.....	11	3.6.1 Akutní T buňkami zprostředkovaná rejekce	21
		3.6.2 Akutní protilátkami zprostředkovaná rejekce	22
2 Terminologie a klasifikace transplantací v rekonstrukční chirurgii (Martin Molitor)	13	3.7 Chronická rejekce	22
2.1 Terminologie přenosu tkání v plastické chirurgii	13	3.8 Snižování rizika rejekce.....	22
2.2 Terminologie jedinců podle vztahu k transplantované tkáni	13	Závěr	23
2.3 Terminologie transplantací podle vztahu dárce-příjemce	13	Literatura	23
2.4 Terminologie transplantace tkáňových celků užitých v rekonstrukční chirurgii.....	14	4 Imunosuprese po transplantaci kompozitních vaskularizovaných štěpů (Pavel Trunečka)	25
2.5 Klasifikace vaskularizovaných kompozitních alograftů dle komplexnosti.....	14	4.1 Přehled základních imunosupresiv užívaných při transplantacích VCA.....	25
Závěr	14	4.1.1 Blokátory kalcineurinu	25
Literatura	15	4.1.2 Kortikosteroidy	26
		4.1.3 Antiproliferativní látky	26
3 Transplantační imunologie (Mariana Wohlfahrtová)	17	4.1.4 mTOR inhibitory	26
3.1 Druhy štěpů	17	4.1.5 Antilymfocytární protilátky	27
3.2 Vrozená a získaná imunita.....	17	4.1.6 Imunosupresiva blokující B buněčnou odpověď	27
3.3 Antigeny HLA systému	17	4.2 Strategie preventivní imunosuprese	27
3.3.1 Přímé rozpoznání antigenu.....	18	4.3 Léčba rejekce.....	28
		4.4 Problémy současné imunosuprese.....	29
		Závěr	30
		Literatura	30
		5 Klasifikace a specifika rejekce vaskularizovaných kompozitních alotransplantátů (Martin Molitor)	33
		5.1 Antigenní rozdílnost tkání.....	33

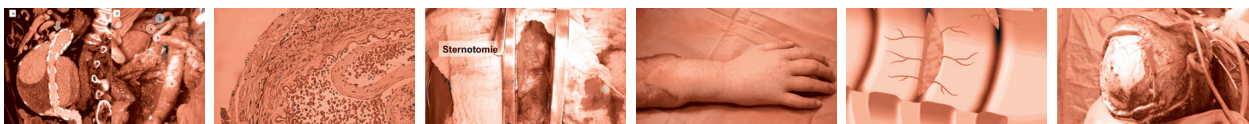
5.2 Vztah mezi objemem transplantované tkáně a rejekcí	34	7.5 Transplantace u nemocných s preexistujícím nádorovým onemocněním	67
5.3 Split tolerance	34	7.6 Léčba nádorů v imunosuprimovaném terénu.....	69
5.4 Vizuální a histologické známky rejekce kůže.....	34	7.7 Onkologické riziko u rekonstrukčních transplantací	69
5.5 Kůže jako marker rejekce jiných tkání nebo orgánů.....	39	Literatura	69
5.6 Akutní rejekce VCA.....	40		
5.7 Chronická rejekce VCA	40		
Literatura	41		
6 Transplantation tolerance (Dragos Zamfirescu, Andreea Grosu-Bularda)	43	8 Etické otázky transplantací medicíny (Marek Orko Vácha).....	73
6.1 Definition of terms.....	43	8.1 Typy transplantátů	73
6.2 Key players of immune response in allotransplantation.....	44	8.2 Odběry orgánů živých dárců pro účely transplantací.....	73
6.2.1 Major histocompatibility complex	44	8.2.1 McFall versus Shimp	73
6.2.2 T-lymphocytes	45	8.2.2 Kompenzace žijících dárců.....	74
6.2.3 Antigen presenting cells.....	45	8.2.3 Renada Daniel-Patterson.....	74
6.2.4 Natural killers cells (NK cells)	45	8.2.4 Etický pohled na evropskou transplantaci legislativu.....	74
6.3 Central and peripheral tolerance	46	8.3 Odběry orgánů z mrtvých pro účely transplantací	75
6.3.1 Central tolerance	46	8.3.1 Smrt.....	75
6.3.2 Peripheral tolerance	46	8.3.2 Dárci s nebijícím srdcem	76
6.4 Strategies for inducing transplant tolerance.....	46	8.3.3 Odběr orgánů z mrtvých	76
6.4.1 Strategies based on T cell depletion	46	8.3.3.1 Opting-in (předpokládaný nesouhlas).....	76
6.4.1.1 The non-selective T cell-depletion.....	47	8.3.3.2 Opting-out (předpokládaný souhlas)	76
6.4.1.2 Selective T cell-depletion.....	47	8.3.3.3 Required request (povinná volba, povinné požádání)	77
6.4.2 Donor-Specific Transfusions.....	48	8.3.3.4 Routine salvaging (rutinní odběr, odběry jako běžná praxe)	77
6.4.3 Targeting of Co-stimulatory Pathways	48	8.4 Česká republika	77
6.4.3.1 The immunoglobulin superfamily	49	8.4.1 Transplantační zákon	77
6.4.3.2 TNF family members	50	8.4.2 Občanský zákoník	78
6.4.3.3 Adhesion molecule blockade	50	8.5 Náboženské perspektivy.....	78
6.5 Cell-base therapies and induction of transplant tolerance	51	8.5.1 Buddhismus.....	78
6.5.1 Chimerism and tolerance	51	8.5.2 Judaismus.....	78
6.5.2 Dendritic cells	53	8.5.2.1 Zemřelí dárci.....	78
6.5.3 T-regulatory cells	54	8.5.2.2 Žijící dárci.....	79
6.5.4 Mesenchymal stem cells	55	8.5.3 Katolická církev	79
6.6 Clinical Immunomodulatory Protocols in VCA	55	Literatura	79
Conclusions.....	56		
References.....	56		
7 Imunosupresivní léčba a onkogeneze (Jiří Minařík)	65	9 Psychologické a sociální aspekty rekonstrukčních transplantací (Martin Molitor).....	81
7.1 Kalcineurinové inhibitory.....	66	9.1 Historie vnímání tělesné dokonalosti.....	81
7.2 mTOR inhibitory.....	66	9.2 Psychologická příprava před transplantací.....	82
7.3 Antimetabolity.....	67	9.3 Psychické zhodnocení benefitu a rizika	82
7.4 Ostatní imunosupresiva	67	9.4 Vnímání exponovanosti transplantovaného orgánu	83
		9.5 Funkce transplantovaného orgánu	83

9.6 Vztah veřejnosti k rekonstrukčním transplantacím	83	11 Transplantace v dětském věku <i>(Jakub Zieg, Martin Molitor)</i>	103
9.7 Tlak masmédií	83	11.1 Imunosupresivní léčba	103
9.8 Psychologické aspekty transplantace ruky.....	84	11.2 Růst dětí po transplantaci solidních orgánů	104
9.9 Psychologické aspekty transplantace obličeje	85	11.3 Psychosociální aspekty transplantací u dětí	104
9.10 Psychologické otázky transplantace reprodukčních orgánů.....	86	11.4 Tranzice – přechod od pediatrické péče k dospělosti.....	104
9.11 Selhání psychologické přípravy před rekonstrukční transplantací	87	11.5 Tolerance po transplantaci – cíl do budoucna	105
Závěr	89	11.6 Vaskularizované kompozitní alotransplantace u dětí	105
Literatura	89	11.7 Etické aspekty transplantace VCA u dětí.....	105
10 Právní aspekty vaskularizovaných kompozitních alograftů a registry <i>(Eva Pokorná, Martin Molitor)</i>	93	11.8 Anatomické aspekty VCA u dětí.....	105
10.1 Současné právní postavení VCA ve světě	93	11.9 Funkce VCA po transplantaci u dětí	106
10.2 Právní a sociální důsledky provádění VCA.....	94	11.10 Růst transplantovaných VCA.....	106
10.3 Právní normy pro odběry orgánů a transplantace v České republice.....	94	11.11 Provedené VCA u dětí	107
10.4 Právní předpisy upravující odběry a transplantace orgánů a tkání	95	Závěr	107
10.5 Diagnostika smrti u dárců orgánů.....	95	Literatura	107
10.5.1 Nevratná zástava krevního oběhu.....	95	12 Vaskularizované kompozitní alotransplantáty – výhled do budoucnosti <i>(Martin Molitor)</i>	109
10.5.2 Smrt mozku.....	98	12.1 Ekonomické faktory	109
10.5.2.1 Podmínky a předpoklady diagnózy smrti mozku	98	12.2 Budování klinických center	109
10.5.2.2 Klinické známky smrti mozku	98	12.3 Výběr dárce.....	110
10.5.2.3 Instrumentální vyšetření smrti mozku.....	98	12.4 Výzkum regenerace nervů a kortikální reintegrace	110
10.6 Právní kontraindikace možného dárce k odběru orgánů.....	98	12.5 Rehabilitace.....	110
10.7 Sdělení předpokládaného odběru osobě blízké.....	99	12.6 Donor specifická tolerance	111
10.8 Odběr orgánů od zemřelého dárce, který je cizinec.....	99	12.7 Simultánní (konkomitantní) transplantace.....	111
10.9 Mezinárodní spolupráce	99	12.8 Registr transplantací.....	112
10.10 Zákaz finančního prospěchu nebo jiných výhod a obchodování s tkáněmi a orgány	99	Literatura	112
10.11 Kontraindikace odběru orgánů z medicínských důvodů	100	13 Odběry orgánů pro účely transplantace <i>(Peter Baláž)</i>	115
10.12 Posuzování zdravotní způsobilosti zemřelého dárce dle právních norem.....	100	13.1 Zemřelí dárce orgánů a tkání.....	115
10.13 Právní aspekty transplantací kompozitních tkání v České republice	100	13.2 Kategorie dárců	115
10.14 Etická komise	101	13.3 Organizace multiorgánového odběru	116
Literatura	101	13.4 Chirurgická technika multiorgánového odběru	116
		13.4.1 Chirurgická technika odběru u HBD.....	116
		13.4.2 Fáze odběru orgánů	116
		13.4.3 Chirurgická technika odběru u NHBD	118
		13.5 Konzervace orgánů	119
		Literatura	119
		14 Experimental vascularized composite allotransplantation <i>(Dragos Zamfirescu, Takako Kanatani, Martin Molitor,</i>	

<i>Andreea Grosu-Bularda, Mihail Climov, Andrei Stefanescu, Launa Lazarescu</i>).....	121	15.6 Outcomes.....	143
14.1 Vascularised composite allotransplantation....	121	Conclusions.....	144
14.2 Microsurgical models for vascularized composite allotransplantation.....	122	References.....	145
14.3 VCA experimental models in rats	122	16 Face transplantation (<i>Nicco Krezdorn, Mario A. Aycart, Muayyad Alhefzi, Sebastian Fischer, Yannick Diehm, Ericka M. Bueno, Bohdan Pomahac</i>).....	147
14.3.1 Hind limb transplantation in rats	123	16.1 Indications and patient selection.....	147
14.3.2 Orthotopic hind limb allogeneic transplantation on rats	123	16.2 Principles and procedural details.....	147
14.3.3 Heterotopic hind limb allogeneic transplantation on rats at knee level....	125	16.3 Functional outcomes	150
14.3.4 Heterotopic hind limb isogeneic transplantation on rats	126	16.3.1 Immunological aspects.....	151
14.3.5 Heterotopic femoral osteomyocutaneous allogeneic transplantation on rats.....	126	16.4 Complications	152
14.3.6 Heterotopic knee allogeneic transplantation on rats	127	16.5 Revisions	152
14.3.7 Heterotopic calf osteomyocutaneous composite graft allogeneic transplantation on rats	128	16.6 Future directions.....	153
14.3.8 Simultaneous hind limb and femur osteomyocutaneous composite graft allogeneic transplantation on rats – combined orthotopic (hind limb) and heterotopic (femur) positioning.....	128	16.6.1 Graft preservation	153
14.3.9 Heterotopic tail allogeneic transplantation on rats	129	16.6.2 Donor pool expansion	153
14.3.10 Heterotopic toe-to-thumb allogeneic transplantation on rats.....	131	16.6.3 Optimization of immunosuppression	153
14.3.11 Orthotopic hemiface allogeneic transplantation on rats.....	133	16.6.4 Graft monitoring and diagnosis of rejection.....	153
14.3.12 Heterotopic sternal allogeneic transplantation on rats.....	134	16.6.5 Outcomes reporting.....	153
14.3.13 Orthotopic ear allogeneic transplantation on rats	135	References.....	154
14.4 Immunosuppressive therapy	136	17 Transplantace jazyka (<i>Martin Molitor</i>)	157
14.5 Tolerance induction.....	136	17.1 Replantace jazyka.....	157
Conclusion	136	17.2 Transplantace jazyka v experimentu	158
References.....	136	17.3 Transplantace jazyka v klinické praxi	158
SPECIÁLNÍ ČÁST		Závěr	160
15 Hand transplantation – the present and the future (<i>Palmina Petruzzo, Marco Lanzetta</i>)	141	Literatura	160
15.1 History and definition.....	141	18 Transplantace laryngu (<i>Martin Molitor</i>).....	161
15.2 Selection of candidates.....	141	18.1 Transplantace laryngu v experimentu.....	161
15.3 Surgical procedure and rehabilitation program.....	141	18.2 Klinická transplantace laryngu	164
15.4 Immunosuppression.....	142	18.3 Výběr dárce k transplantaci laryngu.....	166
15.5 Patient and graft survival	143	Závěr	167
		Literatura	167
		19 Transplantace trachey (<i>Martin Molitor, Pierre Delaere</i>)	171
		19.1 Transplantace trachey v experimentu	171
		19.2 Klinická transplantace trachey.....	173
		19.3 Kombinace alogenní transplantace trachey a tkáňového inženýrství	177
		Závěr	178
		Literatura	178
		20 Transplantace v oblasti skalpu (<i>Martin Molitor</i>)	181
		20.1 Sygenní transplantace skalpu.....	181
		20.2 Alogenní transplantace v oblasti skalpu	182

Závěr	187	25.5 Experimental human research	219
Literatura	187	25.6 Transplantation of human uterus in clinical practice.....	220
21 Transplantace krku (Martin Molitor).....	189	25.7 The Czech uterus transplant trial.....	224
Literatura	190	Conclusion	226
		Reference	226
22 Transplantace břišní stěny (Martin Molitor, Martin Oliverius)	191	26 Transplantace penisu (Martin Molitor).....	231
22.1 Anatomické poznámky	191	26.1 Replantace penisu	231
22.2 Výběr dárce břišní stěny	192	26.2 Anatomické poznámky	231
22.3 Transplantace břišní stěny v experimentu	192	26.3 Imunosupresivní terapie u transplantace penisu	233
22.4 Transplantace břišní stěny v klinické praxi	193	26.4 Transplantace penisu v experimentu.....	233
22.5 Rejekce břišní stěny	198	26.5 Klinická transplantace penisu	234
22.6 Syngenní transplantace oboustranného DIEP laloku	199	Závěr	236
Závěr	199	Literatura	237
Literatura	200		
23 Transplantace kostí a kloubů (Martin Molitor)	203	27 Transplantace šlach (Martin Molitor)	239
23.1 Transplantace kloubů a kostí v experimentu.....	203	27.1 Imunologické vlastnosti šlach	239
23.2 Transplantace nevaskularizovaných osteocondrálních alogenních štěpů v klinické praxi	204	27.2 Hojení a inkorporace šlachových alotransplantátů	239
23.3 Transplantace alogenních nevaskularizovaných malých kloubů v klinické praxi	205	27.3 Indikace ke šlachové alotransplantaci	240
23.4 Transplantace vaskularizovaných osteocondrálních alogenních segmentů v klinické praxi	206	27.4 Transplantace šlach v experimentu	240
23.5 Klinická transplantace kryoprezervovaných vaskularizovaných kostních segmentů.....	207	27.5 Klinické využití alogenních šlachových štěpů.....	242
Závěr	207	Závěr	243
Literatura	208	Literatura	244
24 Transplantace dolní končetiny (Martin Molitor)	211	28 Transplantace nervů (Martin Molitor, Ivan Humhej).....	247
24.1 Transplantace dolní končetiny v experimentu	211	28.1 Transplantace alogenních nervových štěpů.....	250
24.2 Transplantace dolní končetiny v klinické praxi.....	211	28.2 Odběr nervových štěpů.....	251
Závěr	214	28.3 Rejekce nervového alogenního štěpu	251
Literatura	214	28.4 Imunosupresivní terapie při použití alogenních nervových štěpů.....	251
25 Uterus transplantation (Jiří Fronek, Martin Molitor).....	215	28.5 Neuroregenerační efekt tacrolimu	251
25.1 The concept of uterus transplantation.....	216	28.6 Regenerace nervů v rámci vaskularizovaných kompozitních alotransplantátů	252
25.2 Ethical issues of uterus transplantation	216	28.7 Transplantace nervů v experimentu.....	252
25.3 The uterus transplant graft donor	217	28.8 Transplantace nervů v klinické praxi	253
25.4 Transplantation of the uterus in an experiment.....	218	28.9 Klinické využití decelularizovaných nervových štěpů	254
		Závěr	256
		Literatura	256
		29 Transplantace cévních alogenních štěpů (Peter Baláž)	261
		29.1 Indikace k použití cévních alogenních štěpů.....	261

29.2 Rozdělení cévních alograftů	261	Literatura	267
29.3 Legislativa odběru cévních alograftů.....	262		
29.4 Odběr a konzervace cévních alograftů.....	262		
29.5 Imunosupresivní léčba po implantaci cévního alograftu	263		
Literatura	263		
30 Anorektální transplantace <i>(Martin Molitor)</i>	265		
30.1 Experimentální animální modely anorektální transplantace	265		
30.2 Experimentální humánní anorektální transplantace	266		
30.3 Klinická transplantace anorektálního komplexu	266		
Závěr	266		
		31 Komplexní raritní transplantace vaskularizovaných kompozitních tkání <i>(Martin Molitor)</i>	269
		31.1 Transplantace horní končetiny mezi dvojčaty	269
		31.2 Transplantace dolní končetiny mezi siamskými dvojčaty	271
		Literatura	272
		Rejstřík	273
		Souhrn	277
		Summary	278

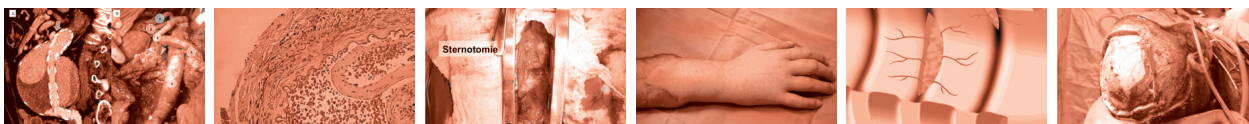


Seznam zkratek

a	arteria
AD	Asystolic Donor
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrom
AMR	Antibody Mediated Rejection
AP-1	Activating Protein 1
APC	Antigen Presenting Cell
ATG A	anti-thymocyte Globulin
AUFI	Absolute Uterine Factor Infertility
BM	bone marrow
BMC	bone marrow concentrate
BMI	body mass index
BWH	Brigham and Women's Hospital
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Complement Dependent Cytotoxicity
CMV	cytomegalovirus
CNI	Calcineurin Inhibitors
CNS	Central Nervous System
COT	Clinical Operational Tolerance
CS	Cold Storage
CsA	cyklosporin A
CT	Computed Tomography
CTA	Composite Tissue Allotransplantation
CTLA	Cytotoxic T-lymphocyte Antigen
CTT	Composite Tissue Transplantation
ČSARIM	Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
ČSIM	Česká společnost intenzivní medicíny
ČTS	Česká transplantologická společnost
DASH	Disabilities of the Arm Shoulder and Hand
DBD	Donor after Brain Death
DBTL	Double-Ballon Tripple-Lumen
DC	Dendritic Cells
DCD	Donor after Cardiac Death
DHODH	dihydroorotatdehydrogenasis
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DSA	Donor Specific Antibodies
DST	Donor Specific Tolerance
DST	Donor Specific Transfusion
E-E	end-to-end

E-S	end-to-side
EBV	Epstein-Barr virus
EC	Euro-Collins
ET	embryotransfer
EU	European Union
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Federation International of Gynaecology and Obstetrics
FT	Facial Transplantation
FXCM	Flow Cytometry Cross-Match
Gdf	gene Differentiation Factor
GITR	Glucocorticoid-Induced TNF Receptor
GVHD	Graft Versus Host Disease
HBD	Heart Beating Donor
HbSAg	Hepatitis B Surface Antigen
HCV	Hepatitis C virus
HHV	Human Herpes Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HMP	Hypothermic Machine Perfusion
HPV	Human Papilloma Virus
HSV	Herpes Simplex Virus
HTK	Histidin-Tryptofan-Ketoglutarat
HTSS	Hand Transplant Score System
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
IFN	interferon
Ig	immunoglobulin
IL	interleukin
IMPDH	inosinmonophosphatdehydrogenasis
IRHCTT	International Registry of Hand and Composite Tissue Transplantation
IS	immunosuppression
ISHCTAS	International Hand and Composite Tissue Allotransplantation Society
IVF	in vitro fertilisation
IVFP	in vitro fertilisation programme
JAK	Janus Kinase
JIP	jednotka intenzivní péče
KPR	kardiopulmonální resuscitace
KST	Koordinační středisko transplantací
LFA	Lymphocyte Function-Associated Antigen
MCPV	Merkell Cells Polyoma Virus
MGH	Massachusetts General Hospital
MHC	Major Histocompatibility Complex
MICA	Minor Histocompatibility Antigen
MMF	Mycophenolate mofetil
MOO	Multiorgan Obtaining Organisation
MPA	mycophenol acid
MRI	Magnetic Resonance Imaging
mRNA	mitochondric ribonucleic acid
mTOR	mammalian Target OF Rapamycine
MZ ČR	Ministerstvo zdravotnictví České republiky
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NF-κB	Nuclear Factor B

NFAT	Nuclear Factor Activated T-cells
NHBD	Non-Heart Beating Donor
NHS	National Health System
non-HLA	Non-Human Leukocyte Antigen
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
PI-3K	phosphoinositid 3-kinase
PN	peripheral nerve
PRA	Panel Reactive Antibody
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disease
RNA	ribonucleic acid
RTG	rentgen
SMAS	Superficial Musculo-Aponeurotic System
SOT	Solid Organs Transplantation
Tac	tacrolimus
TBI	total body irradiation
TCMR	T-cell Mediated Rejection
TCR	T-cell's Receptor
TGF	Tumor Growth Factor
TLR	Toll-like receptor
TNF	Tumor Necrosis Factor
Tregs	T-regulatory Cells
UK	United Kingdom
UNOS	United Network for Organ Sharing
USA	United States of America
USD	United States Dollar
UV	ultraviolet
UVA	ultraviolet A
UW	University of Wisconsin
v	vena
VBMT	Vascularized Bone Marrow Transplantation
VCA	Vascularized Composite tissue Allograft
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VRAM	Vertical Rectus Abdominis Muscle
WHO	World Health Organisation



Předmluva

Vážená čtenářko, vážený čtenáři,

v ruce držíte unikátní knihu. Transplantační medicína je typickým příkladem multioborové medicíny a dát dohromady tak široký kolektiv těch nejlepších autorů z dané oblasti je malý zázrak. V případě této knihy se podařilo dát dohromady dokonce mezinárodní tým předních odborníků v oblasti transplantační medicíny.

Kniha je rozdělena do dvou částí. V první – obecné, jsou probírány nové poznatky z transplantační imunologie a z dalších souvisejících oborů. V části speciální jsou poté probírány některé nové a vzácné transplantace. O transplantacích ledvin, srdce, jater a slinivky bylo napsáno velké množství knih a je proto správné, že o těchto transplantacích autoři nepíší.

Mezi ty vzácné patří zcela jistě transplantace v oblasti hlavy, ať obličej, nebo vlasaté části, transplantace krku, trachey, ale i břišní stěny. Dalšími příklady těchto transplantací je například transplantace dělohy, penisu či anorektální oblasti. K problematice, kterou se já zabývám, jsou nejbližší práce o použití cévních štěpů.

Myslím si, že se jedná o knihu, která by neměla scházet v knihovně žádného odborníka zabývajícího se transplantační medicínou a měla by být v každé nemocniční knihovně, protože s pacienty, u kterých by byla některá vzácnější transplantace indikována, se budou v budoucnu nepochybně setkávat i lékaři všech nemocničních zařízení.

Kniha má tak veliký seznam citací, že si neumím komplexněji ani představit.

Závěrem bych chtěl říci, že kniha je zcela jistě významným přínosem poznání pokroku v této krásné oblasti medicíny.

prof. MUDr. Jan Pirk, DrSc.

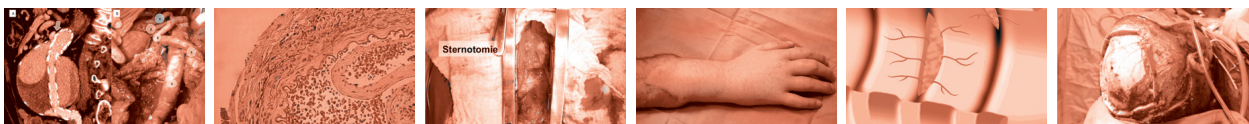
Kolektiv autorů plastického chirurga MUDr. Martina Molitora si předsevzal shrnout současný pohled a zkušenosti v oblasti transplantací tkáňových celků v rekonstrukční chirurgii. Dosud nebyla tato problematika v české literatuře komplexně tímto způsobem zpracována. Podrobně a přitom přehledně jsou probírány mechanismy transplantační imunologie, od kterých se odvíjí pochopení základních principů transplantací. Díky mravenčímu úsilí autorů je k dispozici přehledná historie transplantační chirurgie včetně popisů prvních klinických případů.

Z více úhlů pohledů jsou diskutované etické a psychologické otázky, které s sebou přenosy tkání z jiného těla přinášejí.

V dnešní době patří transplantace viscerálních orgánů mezi složité, ale již standardizované operace, jejichž množství rok od roku narůstá. S pacienty po transplantacích se stále častěji setkávají lékaři z jiných specializací, kteří musejí reagovat a přizpůsobovat svoji léčbu pacientů vzhledem ke specifickým jejich následné imunosupresivní terapie a s nimi souvisejícími vedlejšími zdravotními nálezy.

Kniha svým širokým záběrem je tak určena nejen specialistům podílejících se na transplantačních programech, ale i všem ostatním, kteří chtějí získat ucelený přehled v této problematice. Zkušenosti a výsledky získané z transplantací jednotlivých orgánů otevřely v poslední době nové možnosti v rekonstrukční plastické chirurgii. Transplantace obličej, ruky, břišní stěny, penisu a dalších oblastí zatím nepatří mezi rutinní výkony, jejich výsledky ale ukazují v budoucnu směr i naději pro řadu jinak neřešitelných stavů pacientů.

doc. MUDr. Andrej Sukop, Ph.D.



Úvod

„Operace, kterých cílem je napravit deformace, představují nejbrilantnější triumf chirurgie.“ (Alfred A. L. M. Velpeau, 1795–1867)

Transplantovat křídla orlů na tělo lva s obličejem a myslí lidské bytosti není začátek chimérismu. Je to základní filozofie plastické chirurgie – kreativita. (John M. Converse, 1980)

Nemocnému muži zbývalo pouze pár hodin života. Nemoc mu zachvátla celou pravou nohu a on už jen čekal na smrt, která pro něho bude vysvobozením, protože nesmírně trpěl. Muž byl obyčejným člověkem, kostelníkem římské baziliky zasvěcené svatému Kosmovi a Damiánovi (dvěma bratřím lékařům, kteří podstoupili mučednickou smrt stětím, jelikož se nechtěli vzdát víry a byli později prohlášeni za svaté). V posledních hodinách svého života se na ně nemocný obracel ve svých modlitbách a prosil je o pomoc. Nakonec upadl do hlubokého spánku a zdál se mu sen o svatých bratřích. Jeden držel v ruce nůž a druhý podnos s různými mastmi.

„Kde vezmeme zdravou nohu, kterou bychom mohli nahradit tuhle těžce nemocnou?“ zeptal se jeden z nich. „Na hřbitově svatého Petra byl dnes pochován jeden Etiopan,“ odpověděl druhý. „Vezmeme nohu jemu a dejme ji tomuto zbožnému trpícímu, jenž nás tolik prosil o pomoc.“ Za několik hodin se muž probudil a měl dojem, že je po smrti. Krutá bolest, která mu předtím pronikala celou končetinou, byla pryč. Ohromeně se na svou nohu podíval – byla naprosto zdravá. Byla však úplně černá, jako by ji někdo natřel smolou.

Uvedený příběh je součástí sbírky životopisů světců s názvem *Legenda Aurea*, pocházející z roku 1260 od italského dominikánského mnicha Jakuba de Voragine. Událost se měla stát 348 let po Kristu. Jen těžko lze předpokládat, že k uvedenému skutku reálně

došlo, je však vidět, že možnost náhrady nemocných či chybějících částí těla stejnou částí od jiného jedince se v myslích lidí objevuje před mnoha staletími.

Náhrada podobného podobným, obnovení vzhledu a funkce je základním kamenem rekonstrukční chirurgie. V případě, že nelze využít tkáně dostupné u stejného jedince, se logicky nabízí myšlenka využití tkání od jedinců jiných. Transplantace kompozitních tkání, nebo také vaskularizované kompozitní alotransplantace, jsou novou rozvíjející se oblastí transplantáční medicíny a rekonstrukční chirurgie, která nabízí léčebnou možnost pro komplexní tkáňové defekty obnovou struktury, tvaru a funkce.

Můj zájem pro využití konceptu transplantace vaskularizovaných kompozitních alograftů se naplno rozvinul v době mého ročního působení v *The Microsearch Foundation of Australia* v Sydney pod vedením prof. E. Owena a prof. M. Lanzetty. Tito dva obdivuhodní lékaři, vědci a nadšenci byli členy přípravného i operačního týmu první úspěšné transplantace ruky v roce 1998 a vedli první krůčky této léčebné metody od experimentu ke klinickému využití. Bylo mi velkou ctí je osobně poznat a pracovat pod jejich vedením a zůstává to pro mě velkou inspirací pro celý zbytek života (**obr. 1**).

Možnosti rekonstrukčních transplantací jsou nesmírné. Jsou však v povědomí laické, ale i odborné veřejnosti v ústraní a povědomí o jejich indikacích, provádění i celkovému smyslu je velmi neuspořádané.

Dovolujeme si proto předložit ucelenou publikaci o této problematice. Monografie zahrnuje širokou škálu rekonstrukčních transplantací, jejichž cílem je náhrada chybějící funkce, která není nutná pro přežití organismu jako fyzické jednotky. Smyslem těchto operací je rekonstrukce funkce a/nebo tvaru s cílem zlepšit kvalitu života, navrátit životu jedince plnost a často i smysl. Samotný pojem rekonstrukční transplantace se v literatuře neobjevuje a používáme



Obr. 1 *S profesorem Earl Owenem před The Microsearch Foundation of Australia (z archivu autora)*

ho zde právě z důvodu zdůraznění hlavní idey těchto operací, kterou není „záchrana života“ ale „rekonstrukce života“.

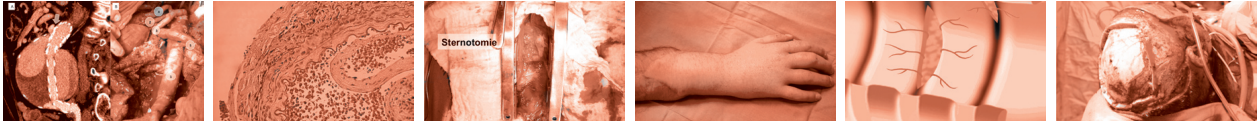
Publikace vznikla spoluprací širokého týmu autorů, kterým byl ponechán prostor pro prezentování vlastní filozofie při psaní příslušné kapitoly. Proto se členění i celkový koncept jednotlivých kapitol mohou lišit. Domníváme se však, že to odborné stránce neškodí a publikaci jako celek spíše obohacuje. Omlouváme se zde i za různou terminologii, která není jednotná v odborných publikacích ve světovém měřítku. Setkáte se zde s různými pojmy označujícími stejný výkon (alotransplantace – homotransplan-

tace, composite tissue transplantation-vascularized composite allotransplant apod.). Jsme však přesvědčeni, že lidé srozumění s problematikou se budou orientovat dobře, a pro ty, kteří se transplantacemi nezabývají, jsou pojmy v kapitolách vysvětleny a užity srozumitelným způsobem.

Nakonec bychom rádi upozornili na to, že čas rychle plyne. V době, kdy budete číst tuto knihu, budou už některé informace zastaralé či neúplné. Je to bohužel údělem všech publikací z oblasti medicíny, ale i z jiných, rychle se rozvíjejících oborů.

MUDr. Martin Molitor, Ph.D.

Obecná část



The history of composite tissue allograft transplantation

Stefano Lucchina

1.1 The ancient history, myths and legends

Previous reports say that transplantation as a surgical procedure dates as far back into human history as cave paintings. However there is no solid evidence from the archaeological records from the Bronze Age that skulls from this time were subjected to trephination with the aim to relieve intracranial pressure (a disc of bone removed and later replaced as an orthotics autograft). And in spite of previous reports about myths and legends from Egypt, India, China, and early Christendom there is no solid evidence that ancient civilizations performed surgery on living humans and certainly nothing, mythological or otherwise, in the way of transplantation. In ancient

India as far as 3000 years BC there is description of nose reconstruction in written hymn Rig Veda. The second episode of Indian encyclopaedia Ayurveda – Sushruta Samhita reported that in 800 BC the surgeon grafted a new nose from skin flaps.

From the earliest time physicians have sought divine help in their healing endeavours. In the early Christian era there were four patron saints of medicine, all from Asia and all educated in the Greek medical tradition. They were the apostle Luke, saints Cosmas and Damian and saint Pantelemon. Through the centuries they have served as worthy role models for the physicians who have invoked their aid. The first reference of a transplanted extremity dates back to 348 AD and the sainted twins Cosmas and



Fig. 1.1 *Sts. Cosmas and Damian* (cca 1370–1375), Master of the Rinuccini Chapel (Matteo di Pacino) (Italian, active 1350–1375), tempera and gold leaf on panel. North Carolina Museum of Art, Raleigh, gift of the Samuel H. Kress Foundation

Damian. It is described in „Legenda Aurea“ – a collection of biographies of saints coming from Italian Dominican monk Jacob de Voragine. According to sources a physician, St. Cosmas, and a surgeon, St. Damian, removed the gangrenous leg of a sleeping man, and replaced it with that of a recently deceased Ethiopian Moor. While one brother removed the dead leg with a saw, the other went to the pagan gladiator graveyard on Vatican Hill at the Circus of Nero and exhumed the body of the buried Ethiopian man, harvested his legs and returned to the church. The saints joined the Ethiopian’s leg to the dying man’s stump. On awakening the man discovered that his ill-looking and very painful leg was amputated and he had a new one that was perfectly healthy, in spite of being black (Fig. 1.1). From that time on various types of „ancestral“ transplants persisted in following centuries.

In the 16th century Italian Gaspare Tagliacozzi, the father of Plastic Surgery (Fig. 1.2), took a flap of tissue of a forearm slave to reconstruct a nose of a man pre-



Fig. 1.2 Gaspare Tagliacozzi (1545–1599), considered the father of plastic surgery

viously severed during a swordplay. The reconstructed allogeneic nose survived for 3 years until it rejected suddenly. According to the story, the slave who donated the tissue from his arm for the surgery died at the same time as the rejected graft. Tagliacozzi concluded that the allograft was rejected as a result of difficulties in „binding“ tissues together from two disparate individuals for an adequate amount of time (Fig. 1.3).

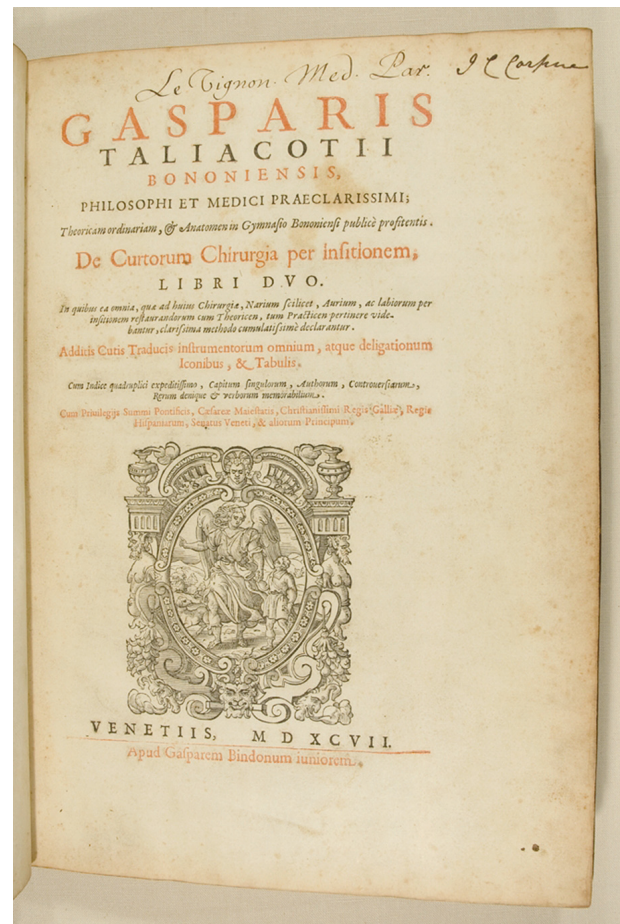


Fig. 1.3 Gaspare Tagliacozzi in Venice in 1597 published the book „De curtorum chirurgia per insitionem“ (surgical care of mutilations with grafts), the first technical description of an operation of plastic surgery

But only a couple of centuries later successful allografts (transplants from one human individual to another) or xenografts (from animals to humans) were carried out: in 1668 van Meeneren performed the first successful bone graft, i.e. bone from a dog’s skull was used to repair a defect of in a human head.

But in reality, ancient transplantation attempts all failed and success existed only in myth and misrepresentations until 50 years ago.

1.2 The „modern“ history of composite tissue transplantation

At the beginning of the 20th century, advances in vascular surgery served as stimulus for early transplantation experiments. In 1906 the first corneal transplant by the Austrian ophthalmologist Dr. Edward Zim was performed, followed in 1908 by the first skin allograft by a Swiss surgeon, Dr. Jacques Louis Reverdin. In the same year Dr. Alexis Carrel described successful avascular orthotopic hind-limb transplantation in dogs and in humans Dr. H. Judet and Dr. E. Lexer described the first whole-joint transplantation. No immunosuppression was used.

However the modern field of transplantation biology began during the Second World War, aimed at allografting skin and composite tissue for the reconstruction of severe burn deformities suffered by Allied sailors. To pursue these goals, biologist Sir Peter B. Medawar joined plastic surgeon Dr. Thomas Gibson in pioneering experiments of skin allograft immunology in Scotland where war victims were treated. Repeated failure in experimental skin allotransplantation turned the efforts towards other possibilities.

After the discovery of immunosuppressive drugs in '60s, clinical advancement of Composite Tissue Allotransplantation (CTA) transplantation seemed to be more realistic. In 1954 Dr. Joseph E. Murray in Boston performed the first successful human organ isograft, a kidney donated between identical twins. The recipient had normal kidney function for eight years.

The first successful human allograft followed 3 years later. It was also the first CTA, an „en-bloc“ digital flexor tendon mechanism made by Dr. Erle E. Peacock Jr. in 1957. His flexor tendon mechanism grafts from cadavers were done without immunosuppression and were vascularized by inosculation. The significant element transplanted was the gliding space created by the synovial membrane lining the sublimis and profundus tendons, the collagenous pulleys and sheath, the vascular vincula and the attached volar plates. The technique was later replaced by introduction of silicone rods, which allowed reconstruction by pulley autografts and silicone-rod

generated pseudosheaths followed by staged tendon autografts.

In 1959 Dr. J. E. Murray (Fig. 1.4) accomplished the first successful organ allograft, with renal grafts between fraternal twins using total body irradiation. The first successful kidney transplant from cadaver was performed in 1962 by Murray as well. The patient had normal kidney function for 21 months.

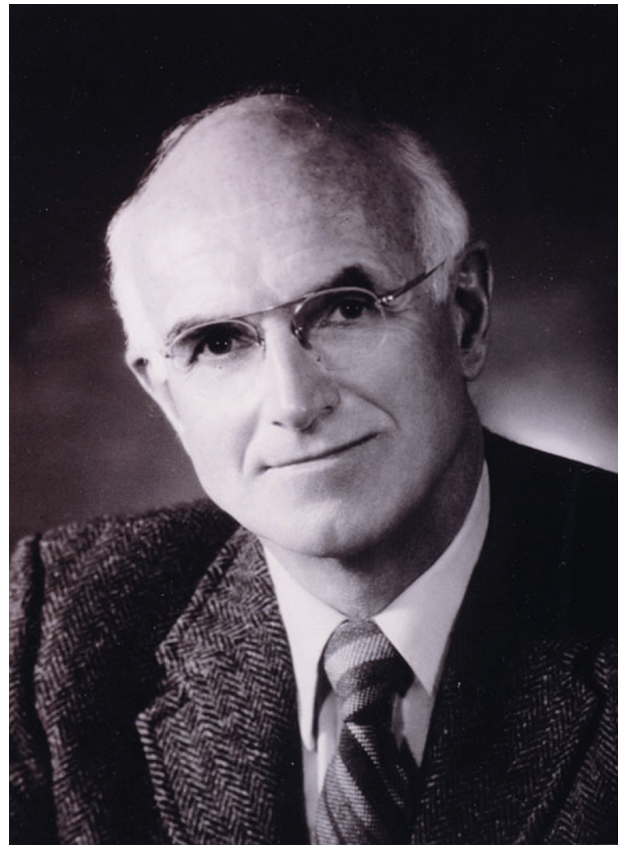


Fig. 1.4 Joseph Murray (1919–2012). As an American surgeon in 1990 won the Nobel prize for medicine for “the discovers related to cells and organ transplantation for the treatment of human pathologies”. In December, 1954 in Boston at the Peter Pickle Bent Brigham Hospital Murray performed the first successful human organ isograft, a kidney donated between identical twins. In 1959 Murray accomplished the first successful organ allograft, with renal grafts between fraternal twins using total body irradiation. The first successful kidney transplant from cadaver was performed in 1962 by Murray as well. He died at 93 at the Boston’s hospital where the pioneering surgery was performed. He loved the word „curious“.

In 1963 the first lung transplant was performed by Dr. James Hardy at the University of Mississippi Medical Center; also in 1963 the first successful liver transplant was performed by Dr. Thomas Starzl on a 3-year-old child in Denver (U.S.A.). In 1967 the first successful heart transplant was performed by Dr. Christian Bernard at Groote Shure Hospital, South Africa. The recipient had normal heart function for 19 months. In the same year the first successful pancreas transplant was performed by Dr. Richard C. Lillehei at the University of Minnesota (U.S.A.). In 1981 the first simultaneous heart and lung transplantation was carried out by Dr. Norman Shumway at Stanford University Medical Center, Stanford, CA (U.S.A.). In 1988 Prof. E. Deltz and coworkers in Kiel, Germany, performed what is considered to be the first successful intestinal transplant.

Many investigators used immunosuppressive drugs, such as Azathioprine, 6-mercaptopurine and corticosteroids and reported successful extension of allografts survival. The toxicity related to these drugs, however, were substantial and often fatal.

During the last third of 20th century liver, heart, lung, pancreas and small bowel allotransplantation were all realized as drug regimens improved. Renal allograft success led to the first human hand transplant, reported by Dr. Robert Gilbert in Ecuador in 1964 in a bilateral amputee (Fig. 1.5).



Fig. 1.5 First modern hand transplantation was performed in Ecuador in 1964. It was briefly reported in *Medical Tribune* on Monday, March the 9th, 1964 under the title „Transplant is Successful With a Cadaver Forearm“

Despite the use of systemic steroids, Azathioprine and irradiation the hand had to be amputated by 3 weeks. This outcome, plus total failures in experimental trials led all to conclude that skin and skin-bearing structures were too antigenic for transplantation. Clinical efforts were abandoned and more than 30 years passed before performing of any successful skin-bearing CTAs.

Shortly after Dr. R. Gilbert's failed hand CTA, Dr. E. Peacock and associate Dr. John W. Madden in North Carolina nearly succeeded with a hand transplant between identical twins. One sister was on life support with an irreversible brain injury, and the other had a burn equivalent of amputation at the wrist level. Skin grafts were successfully exchanged, but the recipient called off the transplant at the last moment because of psychologic stress from contemplation of „wearing“ her sister's hand.

The discovery of cyclosporine A (CsA) by Dr. Jean-Francois Borel in the early '70s opened a new era in both solid organ and consequently CTA transplantation. Dr. C. W. Hewitt and Dr. K. S. Black reported initial studies with cyclosporine and limb allografts in 1980, reporting indefinite survival under chronic cyclosporine administration in rat hind-limb allografts. Clinical peripheral nerve allografting has been done since the late 19th century, with a long history largely characterized by failure. Experimental studies on nerve allografts using modern immunosuppressants were done by Dr. S. Mackinnon and co-workers in St. Louis on patients with massive peripheral nerve deficits and reporting their results in 1992.

In the same year D. J. C. Guimberteau transplanted the digital flexor tendon system based on ulnar artery in 2 cases with substantial improvement in range of motion without rejection at the price of temporary immunosuppression. No advantages were shown over Peacock's original CTA technique, or its successor, the silicone rod „pseudosheath“ and tendon autograft. In 1997 Dr. G. O. Hofmann and Dr. M. H. Kirschner performed the first clinical vascularized femoral diaphysis allotransplant by using an immunosuppression regimen similar to solid-organ transplantation. In 1998 they reported the first allogenic vascularized knee joint transplantation with partially successful technical results.

In 1998 a muscle allograft was done to cover a large defect in the scalp of a renal transplant patient without the need for additional immunosuppression.

In the same year Dr. M. Strome and co-workers performed the first total human laryngeal transplant including the thyroid gland, the parathyroids, the pharynx and 5 rings of trachea in a patient suffering traumatic laryngeal loss 20 years earlier. The patient could speak and sing but after 14 years of immunosuppression the larynx was explanted.

This experience has been expanded substantially by Dr. L. Tintinago and co-workers in Medellin, Columbia, who had performed more than 18 clinical laryngotracheal CTAs by late 2007. One of these also included the first oesophageal CTA as a component. Dr. L. Tintinago report high-quality functional outcomes; over 70% of recipients achieved tracheostomy closure. Two grafts were lost to rejection, one of these due to nonavailability of immunosuppressive drugs. The sum of these experiences makes laryngotracheal CTAs the most frequent indication outside the upper extremity.

Based on a detailed basic research made by two microsurgions of the team, Dr. Earl Owen from Australia (Fig. 1.6) and Dr. Marco Lanzetta from Italy (Fig. 1.7), the first hand transplantation was performed in Lyon in 1998. The procedure, performed by an International team (France, Italy, UK and Australia) led by Dr. J. M. Dubernard in Lyon went well, but the recipient prematurely left the care of his physicians against advice. He abandoned rehabilitation, and took immunosuppressive drugs in an irregular and unmonitored fashion. As a result, he never acquired more than minimal motor function or range of motion, and progressive rejection and withering over several months resulted (Fig. 1.8 a,b). Two years after transplantation, he requested amputation from members of the original team. This outcome reinforced early controversy surrounding these CTAs.

In January 2000, the first bilateral hand CTA was done also by dr. J. M. Dubernard and co-workers in Lyon (Fig. 1.9a,b). This first transplantation was followed by hand transplants performed in the United States, 5 different sites in China, Malaysia and six different countries in Europe. Over 100 clinical CTAs in 22 centres have been done since the mid 1990s, in addition to the 40 or 50 earlier flexor tendon mechanisms. For different reasons some grafts were lost in Western countries as well as in China. Several patients however died for sepsis, pulmonary oedema or cerebral anoxia.

In April 2000, a first uterine transplantation was done by Dr. W. Fageeh and co-workers in Saudi Ara-

bia on a 26-year-old female who had lost her uterus 6 years earlier due to post-partum haemorrhage. The second uterus allotransplantation was performed from a deceased donor in Turkey in 2012. The recipient was a 21-yo female with uterus aplasia. Nine Swedish women have received new wombs. In a recent article by Tzakis several live birth has been reported after uterus transplantation.

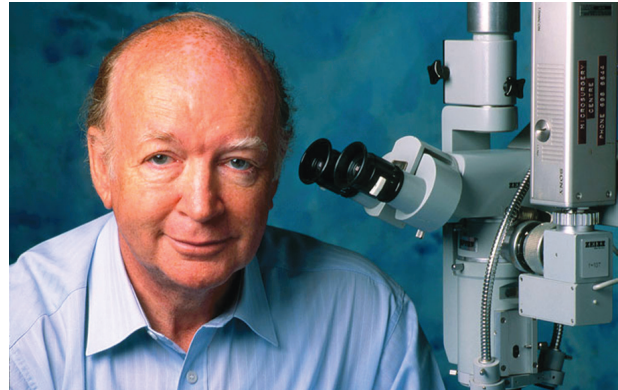


Fig. 1.6 Earl Owen (1934–2014). One earliest and most enterprising pioneers in the field of microsurgery. He caused considerable controversy after conducting the world's first successful finger replacement on a child, and was subsequently discharged from the Sydney Children's Hospital. Later, he co-led the first successful hand transplant, trained the team that completed the first double-hand transplant, and completed the first reverse vasectomy and complete fallopian tube ligation.



Fig. 1.7 Marco Lanzetta (1961). Hand surgeon and microsurgeon, was part of the world's first hand transplant team in 1998 in Lyon, France, first double hand transplantation in 2000 in Lyon, France and leading-team surgeon performing the first single Italian hand transplant in 2000 in Monza, Italy.



Fig. 1.8a *The first human hand transplantation was performed in Lyon on Sep, 23 1998 on a 48-year-old New Zealander man who had lost his hand in an accident while in prison 14 years before. After the operation, the patient wasn't comfortable with the idea of his transplanted hand and failed to follow the prescribed post-operative drug and physiotherapy (Courtesy of Prof. M. Lanzetta).*



Fig. 1.8b *The transplanted hand was removed at his request by a member-team surgeon in UK on February 2, 2001 following another episode of rejection*

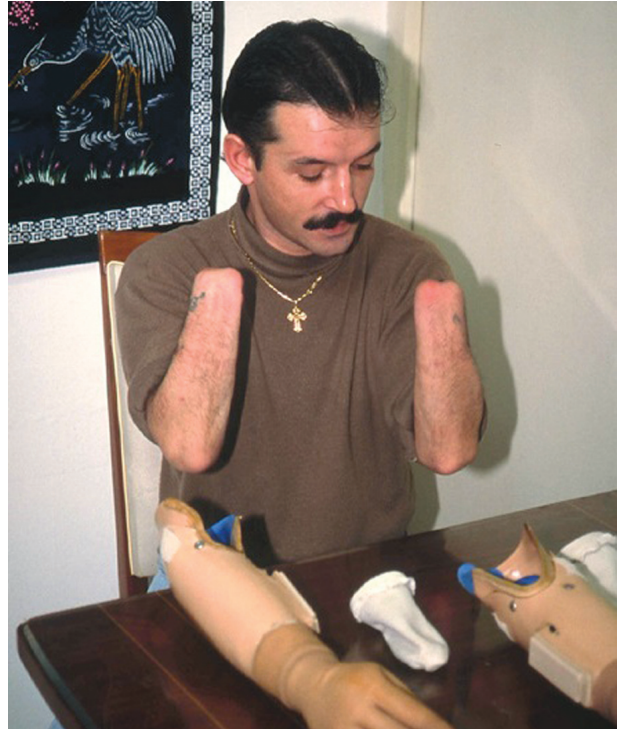


Fig. 1.9a *The first bilateral human hand transplantation was performed in Lyon in 2000 on a 33-year-old French man whose hands were blown off by a homemade model rocket. a – see the amputation stumps with the uncomfortable prosthetic devices (Courtesy of Prof. P. Petruzzo)*



Fig. 1.9b *The first bilateral hand transplantation – immediate post-operative care. b – the functional recovery after a long-lasting and intensive hand therapy (Courtesy of Prof. P. Petruzzo)*

The first facial CTA was done by Dr. B. Devauchelle and co-workers in November 2005, in Amiens, France. The recipient suffered loss of all lip tissues, nose, and central cheeks from a severe dog bite. Lip

sensation and motor function returned over the first 6 months, with subsequent gradual improvement to produce high-quality functional and aesthetic results. The rejection of the transplanted part of face requested heavy immunosuppressive treatment but finally patient dies due to duplex cancer 11 years after surgery. A second facial CTA was done in April 2006 by Dr. G. Shuzhong and co-workers in Xian, China, for a recipient who lost the right side of his face in a bear attack. Progressive functional return over the first 6 months produced a good aesthetic result with a minor revision at 6 months. However the patient died several years later as he had stopped taking immunosuppressant drugs in favour of herbal medication. The third facial CTA was done by Prof. L. Lantieri and co-workers in Paris in January 2007 for an exceptionally deforming, advanced neurofibromatosis, which massively enlarged the lower face, and destroyed all lip and cheek function bilaterally. All soft tissues below the zygomas and inferior orbital rims were replaced, with a substantial aesthetic improvement. As of late 2008, these initial experiences have been assessed favorably, another face CTAs has been performed by Dr. M. Siemionow and co-workers in Cleveland, Dr. B. Pomahač in Boston and other centres in U.S.A. In the period 2005–2013 a total of 27 face transplantation were performed in 7 countries, being the majority of them performed in France, US and Turkey with a considerable increase since 2008. Other countries performing face transplantation were Spain, Poland and China. The mid-term outcomes following face transplantation have confirmed satisfactory restoration of both form and function. In 2012 the most extensive facial allotransplantation was performed by Dr. E. Rodriguez and co-workers at the R. Adams Cowley Shock Trauma Center at the University of Maryland Medical Center in Baltimore, Maryland that included all facial skin, mimetic muscles, the tongue, the midface and the mandible. The surgery took 36 hours. The patient was a 37-year-old male who suffered a shotgun wound to his midface. At one-year post-operatively, the patient is noted to have intelligible speech.

Abdominal wall CTAs based on the rectus abdominus myofasciocutaneous unit with a femoral/inferior epigastric vascular pedicle were introduced in 2003 by Dr. D. M. Levi and co-workers in Miami, Florida. Many recipients had substantial loss of the abdominal domain, which left exposed visceral grafts. Abdominal wall transplantation has been uti-

lized to reconstitute the abdominal domain of adult and pediatric small bowel and multivisceral organ recipients. Forty percent of patients required complex or staged closure. Abdominal wall transplantation differs from the other CTAs because it is performed as secondary procedure for coverage purposes after a life-saving transplantation, such as intestinal transplant. The primary importance is to preserve intestinal or multivisceral graft. The recipients required immunosuppression for their simultaneous intestinal or multivisceral grafts; no alteration of that drug regimen was needed. 18 abdominal wall CTAs in 17 recipients were performed in Miami and Italy; 1 graft was redone after a technical failure. 23.5% were children.

In 2003, a total tongue CTA was performed at the time of tongue carcinoma resection by Dr. R. Ewers and co-workers in Vienna, Austria. The recipient was a 42-years-old man with tongue cancer (squamous cell carcinoma). The surgical procedure started with the recipient total glossectomy, neck dissection, resection of the floor of the mouth and hemi-mandibulectomy followed by transplantation of the harvested tongue. Technical success was later followed by death from tumour recurrence and generalisation one year later.

The first successful lower extremity transplantation was performed in 2003 in Toronto (Canada) when a functioning limb for one ischiopagus twin with a lethal cardiac anomaly was transplanted to the other. The results are encouraging although the transplanted extremity is 6.5 cm shorter compared to the other one. The patient is mobilizing well and engaging in sporting activities with her peers in a mainstream school.

In 2004, bilateral ears joined by a pedicle of cephalocervical scalp skin was transplanted by Dr. H Q. Jiang and co-workers in Nanjing, China, for a recipient after surgical resection of advanced melanoma. The tumour carried a poor prognosis. The initial technical success was followed by reports of the recipient's death.

In September 2006, a penis allotransplantation was done by Dr. W. Hu and co-workers in Guangzhou, China, after traumatic amputation. The recipient was a 44-year-old man who has sustained the loss of most his penis (1 cm long stump) in an accident. Urination became difficult and a sexual intercourse impossible. His quality of life was dramatically severed. The graft harvested from a brain-dead

Composite Tissue Allotransplantation History Timeline

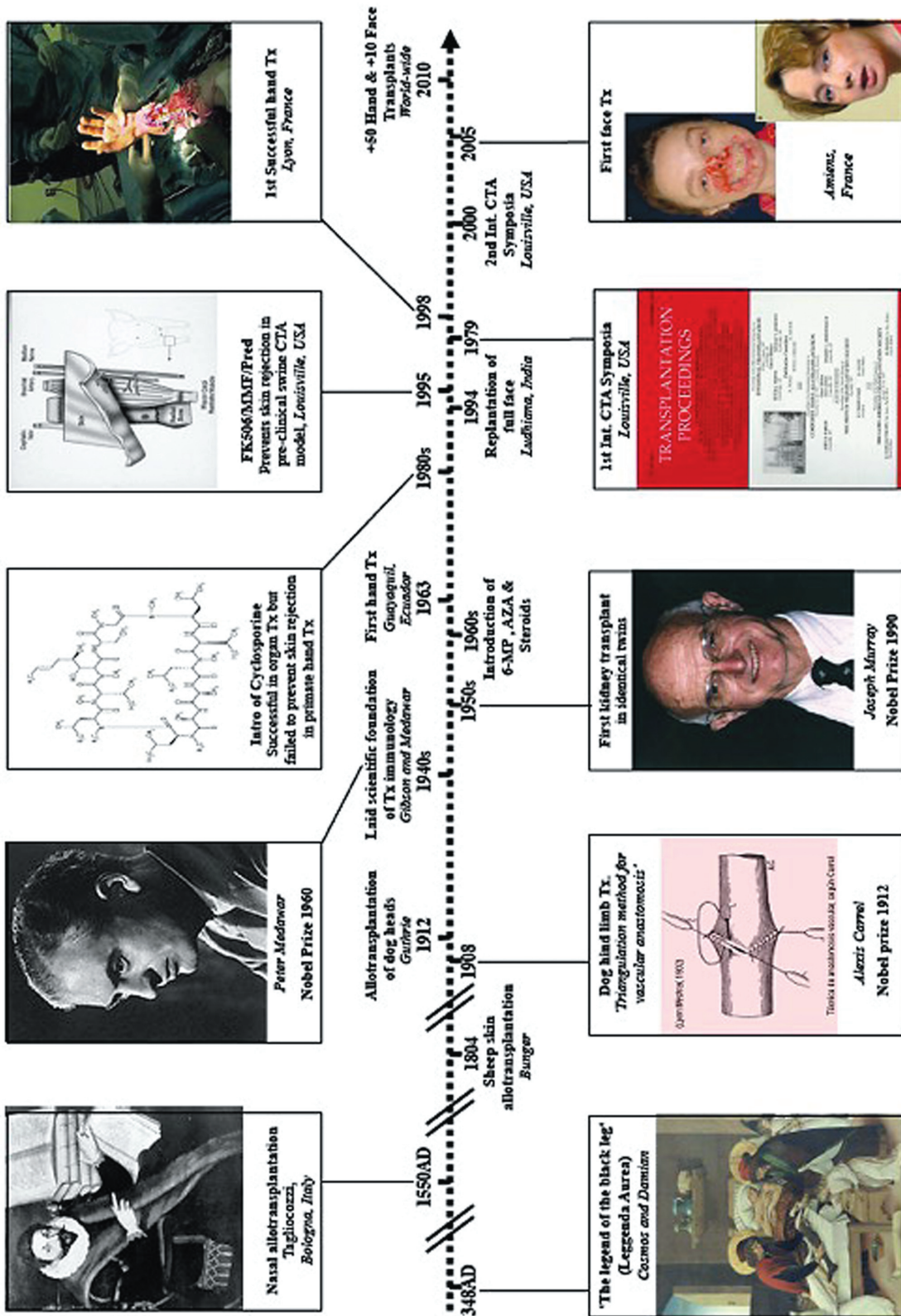


Fig. 1.10 Composite tissue transplantation history timetable

22-year-old man, was initially successful restoring normal urination, but the recipient and wife experienced severe psychological stress postoperatively, and demanded elective removal after 2 weeks.

In 2011 a bilateral lower extremity transplantation was performed in a 22 year recipient (traumatic amputation) in Valencia, Spain by Dr. P. Cavadas. At one year after transplantation the patient showed Tinel's sign at malleolar level; active knee extension and active plantar flexion; he was able to walk between parallel bars. The immunosuppression was the same used in hand allotransplantation. One episode of acute rejection occurred 3 months after transplantation. Re-amputation in February 2013 after post-transplant lymphoproliferative disease was performed.

Conclusion

The emerging field of reconstructive transplantation offers a chance to significantly alter the current paradigm for the reconstruction of complex defects. The development of protocols and the medical infrastructure are constantly being refined as we learn from the transplants performed thus far.

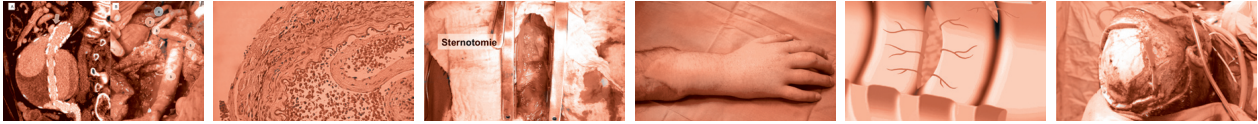
While the current guidelines and ethical considerations are based on data from solid organ transplantation, new data from those patients who have undergone CTA continues to lead to refinements and alterations in strategy. While CTA is successful with current immunosuppressive therapies, the widespread application and acceptance of this emerging field will likely depend on future scientific discoveries that will allow for the reduction or elimination of chronic immunosuppression.

„The past was great, future will be even more exciting.“ Dr. Joseph Edward Murray, an American plastic surgeon and pioneer of modern allotransplantation (Fig. 1.10).

References

1. available from <http://www.handregistry.com>
2. Birchall M. Tongue transplantation. *Lancet* 2004; 22; 363(9422): 1663.
3. Birchall MA, Lorenz RR, Berke GS, Genden EM, Haughey BH, Siemionow M, Strome M. Laryngeal transplantation in 2005: a review. *Am J Transplant* 2006; 6(1): 20–26.
4. Carty MJ, Hivelin M, Dumontier C, Talbot SG, Benjoar MD, Pribaz JJ, Lantieri L, Pomahac B. Lessons learned from simultaneous face and bilateral hand allotransplantation. *Plast Reconstr Surg* 2013; 132(2): 423–432.
5. Casoli V, Rousvoal A, Zirak C, Bakhach J, Guimberteau JC. Composite digital allotransplants: surgical technique and different applications. *Ann Chir Plast Esthet* 2007; 52(5): 459–466.
6. Conolly B, Benanzio M. Cosmas and Damian revisited. In Lanzetta M, Dubernard J-M, Petruzzo P. (eds.) *Hand Transplantation*. Milan: Springer 2007.
7. Devauchelle B, Badet L, Lengelé B, Morelon E, Testelin S, Michallet M, D'Hauthuille C, Dubernard JM. First human face allograft: early report. *Lancet* 2006; 368(9531): 203–209.
8. Diaz-Siso JR, Parker M, Bueno EM, Sisk GC, Pribaz JJ, Eriksson E, Annino D, Tullius SG, Pomahac B. Facial allotransplantation: a 3-year follow-up report. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013; 66(11): 1458–1463.
9. Diefenbeck M, Wagner F, Kirschner MH, Nerlich A, Mückley T, Hofmann GO. Outcome of allogeneic vascularized knee transplants. *Transpl Int* 2007; 20(5): 410–418.
10. Dubernard JM, Lengelé B, Morelon E, Testelin S, Badet L, Moure C, Beziat JL, Dakpé S, Kani-takis J, D'Hauthuille C, El Jaafari A, Petruzzo P, Lefrancois N, Taha F, Sirigu A, Di Marco G, Carmi E, Bachmann D, Cremades S, Giroux P, Burloux G, Hequet O, Parquet N, Francès C, Michallet M, Martin X, Devauchelle B. Outcomes months after the first human partial face transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357(24): 2451–2460.
11. Gordon CR, Siemionow M, Zins J. Composite tissue allotransplantation: a proposed classification system based on relative complexity. *Transplant Proc* 2009; 41(2): 481–484.
12. Gordon CR, Siemionow M, Papay F, Pryor L, Gatherwright J, Kodish E, Paradis C, Coffman K, Mathes D, Schneeberger S, Losee J, Serletti JM, Hivelin M, Lantieri L, Zins JE. The world's experience with facial transplantation: what have we learned thus far? *Ann Plast Surg* 2009; 63(5): 572–578.
13. Hofmann GO, Kirschner MH, Wagner FD, Brauns L, Gonschorek O, Bühren V. Allogeneic vascularized grafting of human knee joints un-

- der postoperative immunosuppression of the recipient. *World J Surg* 1998; 22(8): 818–823.
14. Hofmann GO, Kirschner MH, Wagner FD, Brauns L, Gonschorek O, Bühren V. Allogeneic vascularized transplantation of human femoral diaphyses and total knee joints—first clinical experiences. *Transplant Proc* 1998; 30(6): 2754–2761.
 15. Hu W, Lu J, Zhang L, Wu W, Nie H, Zhu Y, Deng Z, Zhao Y, Sheng W, Chao Q, Qiu X, Yang J, Bai Y. A preliminary report of penile transplantation. *Eur Urol* 2006; 50(4): 851–853.
 16. Hui-Chou HG, Nam AJ, Rodriguez ED. Clinical facial composite tissue allotransplantation: a review of the first four global experiences and future implications. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125(2): 538–546.
 17. Landin L, Bonastre J, Casado-Sanchez C, Diez J, Ninkovic M, Lanzetta M, del Bene M, Schneeberger S, Hautz T, Lovic A, Leyva F, García-de-Lorenzo A, Casado-Perez C. Outcomes with respect to disabilities of the upper limb after hand allograft transplantation: a systematic review. *Transpl Int* 2012; 25(4): 424–432.
 18. Lanzetta M, Petruzzo P, Margreiter R, Dubernard JM, Schuind F, Breidenbach W, Lucchina S, Schneeberger S, van Holder C, Granger D, Pei G, Zhao J, Zhang X. The International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation. *Transplantation* 2005; 79(9): 1210–1214.
 19. Lanzetta M, Petruzzo P, Dubernard JM, Margreiter R, Schuind F, Breidenbach W, Noll R, Schneeberger S, van Holder C, Gorantla VS, Pei G, Zhao J, Zhang X. Second report (1998–2006) of the International Registry of Hand and Composite Tissue Transplantation. *Transpl Immunol* 2007; 18(1): 1–6.
 20. Levi DM, Tzakis AG, Kato T, Madariaga J, Mittal NK, Nery J, Nishida S, Ruiz P. Transplantation of the abdominal wall. *Lancet* 2003; 361(9376): 2173–2176.
 21. Lorenz RR, Strome M. Total laryngeal transplant explanted: 14 years of lessons learned. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 150(4): 509–511.
 22. Mackinnon SE, Doolabh VB, Novak CB, Trulock EP. Clinical outcome following nerve allograft transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107(6): 1419–1429.
 23. Petit F. Tongue, trachea, abdominal wall, uterus, and penis allografts. More details on some other clinical applications of vascularized composite tissue allotransplantation. *Ann Chir Plast Esthet* 2007; 52(5): 498–501.
 24. Petruzzo P, Lanzetta M, Dubernard JM, Landin L, Cavadas P, Margreiter R, Schneeberger S, Breidenbach W, Kaufman C, Jablecki J, Schuind F, Dumontier C. The International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation. *Transplantation* 2010; 90(12): 1590–1594.
 25. Petruzzo P, Kanitakis J, Badet L, Pialat JB, Boutroy S, Charpulat R, Mouly J, Gazarian A, Lanzetta M, Brunet M, Devauchelle B, Testelin S, Martin X, Dubernard JM, Morelon E. Long-term follow-up in composite tissue allotransplantation: in-depth study of five (hand and face) recipients. *Am J Transplant* 2011; 11(4): 808–816.
 26. Siemionow M, Ozer K. Advances in composite tissue allograft transplantation as related to the hand and upper extremity. *J Hand Surg Am* 2002; 27(4): 565–580.
 27. Siemionow M, Agaoglu G. Controversies following the report on transplantation of cephalocervical skin flap. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118(1): 268–270.
 28. Siemionow M, Bozkurt M, Kulahci Y. Current status of composite tissue allotransplantation. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2007; 39(3): 145–155.
 29. Siemionow M. Face transplantation: a leading surgeon's perspective. *Transplant Proc* 2011; 43(8): 2850–2852.
 30. Siemionow M, Ozturk C. Face transplantation: outcomes, concerns, controversies, and future directions. *J Craniofac Surg* 2012; 23(1): 254–259.
 31. Siemionow M. Impact of reconstructive transplantation on the future of plastic and reconstructive surgery. *Clin Plast Surg* 2012; 39(4): 425–434.
 32. Siemionow M, Gharb BB, Rampazzo A. Successes and lessons learned after more than a decade of upper extremity and face transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18(6): 633–639.
 33. Tobin GR, Breidenbach WC 3rd, Ildstad ST, Marvin MM, Buell JF, Ravindra KV. The history of human composite tissue allotransplantation. *Transplant Proc* 2009; 41(2): 466–471.



Terminologie a klasifikace transplantací v rekonstrukční chirurgii

Martin Molitor

2.1 Terminologie přenosu tkání v plastické chirurgii

V plastické chirurgii je u tkání přenášených na jiné místo dlouhodobě uznáváno názvosloví založené na prokrvení a jeho zdroji. V zásadě jsou dvě možnosti:

1. **štěp (graft)**: Přenášená tkáň nemá vlastní cévní zásobení. Je vložena na příjmové místo jako tkáň avitální. První dny je štěp živý difúzí a postupně do něj prorůstají cévy. U kožního štěpu lze za optimálních podmínek pozorovat napojení cév lůžka na cévy štěpu s průtokem krve jeho kapilárami 72 hodin po transplantaci. Název pochází z 16. století z dánského slova „gryft“, což znamená výhonek vložený do štěrbin v jiném kmeni s obnovením toku mízy.

2. **lalok (flap)**: Na rozdíl od štěpu má lalok zachované cévní zásobení (cirkulaci krve v cévách). Krevní oběh je zajištěn cévami ve stopce a laloku. Tímto způsobem lze přenášet větší tkáňové celky, které by bez cévního zásobení nekrotizovaly. Název pochází rovněž ze 16. století z dánského slova „flappe“, což znamená cokoliv visícího a volného, připojeného jen na jedné straně. Název lalok se v plastické chirurgii užívá převážně pro přenos kůže s přilehlými tkáněmi. Pro přenosy jiných tkání se užívá spíše názvu vaskularizovaná kost, nerv, šlacha apod.

V klasické transplantační chirurgii je terminologie rozdílná. Transplantované tkáně mají vždy název štěp, ať už se jedná o jakoukoliv tkáň nebo orgán. Ve vztahu k alogenním transplantacím se plastická rekonstrukční chirurgie přiklání spíše k nomenklatuře zaužívané v transplantační medicíně. Název lalok užitý pro přenos například trachey, kloubu, břišní stěny apod. by byl pro většinu lékařů účastníků

se transplantačního procesu (imunology, internisty a jiné) nesrozumitelný a vnášel by do terminologie zbytečný chaos.

2.2 Terminologie jedinců podle vztahu k transplantované tkáni

1. **dárce (donor)** – jedinec, od kterého jsou získány tkáně použité k transplantaci

- žijící dárce
 - příbuzný
 - nepříbuzný
- nežijící dárce

– s bijícím srdcem (Heart Beating Donor – HBD). Synonymem užívaným hlavně ve Spojených státech amerických je dárce po smrti mozku (Donor After Brain Death – DBD)

– s nebijícím srdcem (Non-Heart Beating Donor – NHBD). Synonymem, užívaným hlavně ve Spojených státech amerických je dárce po smrti srdce (Donor After Cardiac Death – DCD). Ve Velké Británii se NHBD někdy označuje jako asystolický dárce (Asystolic Donor – AD).

2. **příjemce (recipient)** – jedinec přijímající transplantovanou tkáň

2.3 Terminologie transplantací podle vztahu dárce-příjemce

Podle interakcí mezi dárce a příjemcem a jejich imunitními systémy rozlišujeme tyto typy transplantací:

1. **autotransplantace** (autogenní transplantace, autologní transplantace) – přenos tkání mezi různými

místy stejného jedince (kůže, šlachy, nervy, cévy, prst z nohy na ruku apod.)

2. **alotransplantace** (homotransplantace) – přenos tkání mezi jedinci stejného živočišného druhu (člověk – člověk)

- příbuzenské transplantace
- nepříbuzenské transplantace

3. **izotransplantace** (izogenní transplantace, syngenní transplantace) – přenos tkání mezi geneticky identickými nebo téměř identickými jedinci (jednovaječná dvojčata, experimentální zvířata apod.)

- příbuzenské transplantace
- nepříbuzenské transplantace

4. **heterotransplantace** (heterogenní transplantace, xenotransplantace) – přenos tkání mezi jedinci různého živočišného druhu (klinicky je známá dočasná xenotransplantace prasečího kruponu při léčbě popálenin u lidí)

- konkordantní (člověk – primát)
- diskordantní (člověk – jiné)

2.4 Terminologie transplantace tkáňových celků užitých v rekonstrukční chirurgii

Název „kompozitní tkáň“ (Composite Tissue Transplantation – CTT) vznikl v počátcích experimentů s transplantací končetin z důvodu odlišení od transplantací orgánů. Tento název měl zdůraznit, že na rozdíl od solidních orgánů je transplantovaná část těla složena z různých druhů tkání, jako jsou kosti a kostní dřev, chrupavky, šlachy, vazy, svaly, nervy, cévy, tuk, kůže a adnexa, synovie, lymfatické tkáně, žlázy apod. Oponenti tohoto názvu zdůrazňují, že ani solidní orgány neobsahují pouze jeden typ tkáně, ale vždy obsahují vazivo, cévy, nervy a jiné.

V současnosti se název CTT kříží s názvem, který se považuje za vhodnější, a sice transplantace vaskularizovaných kompozitních alograftů (Vascularized Composite Allografts – VCA), který přesněji definuje, že se jedná o alogenní transplantaci vaskularizovaného kompozitního bloku tkání.

Ve Spojených státech amerických byly v roce 2014 tyto výkony oficiálně uznány a registrovány v United Network for Organ Sharing (UNOS) pod názvem VCA.

2.5 Klasifikace vaskularizovaných kompozitních alograftů dle komplexnosti

Transplantace v rekonstrukční chirurgii mají různý stupeň technické, imunologické i pooperační náročnosti. Jen těžko lze srovnávat celkovou zátěž lékařského týmu, pacienta a dosažené výsledky mezi transplantací celého obličeje a nevaskularizovaného nervového štěpu. Proto byla vytvořena klasifikace, která zohledňuje tyto faktory. Ta se s uváděním nových typů transplantací dynamicky mění. Uvádíme modifikovanou Gordonovu klasifikaci, která pracuje se čtyřmi stupni komplexnosti výkonu:

1. **nízká komplexnost:** vaskularizované a nevaskularizované šlachy a nervy, jazyk, děloha – štěpy neobsahují kůži, je redukována antigenicita, není nutná komplexnější rehabilitace

2. **střední komplexnost:** břišní stěna, část obličeje, skalp, vaskularizovaný kloub penis, larynx, trachea – štěpy obsahují kůži nebo sliznici, není nutná komplexnější rehabilitace

3. **vysoká komplexnost:** horní končetina, obličej – štěpy obsahují kůži nebo sliznici nebo obojí, výkon provádí komplexnější multidisciplinární tým, je nutná složitá a dlouhodobá rehabilitace a komplikovaná kortikální reintegrace

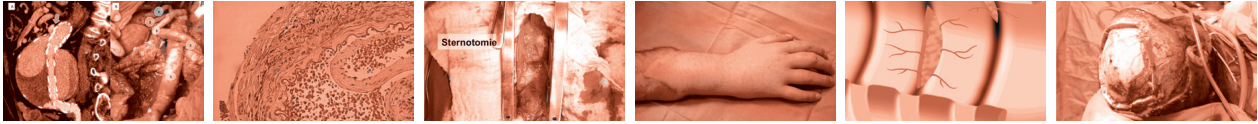
4. **maximální komplexnost:** konkomitantní transplantace (simultánně obličej a ruce, nebo čtyři končetiny apod.) – jako u stupně 3 s tím, že je přidružené vysoké riziko komplikací a mortality složitá a dlouhodobá

Závěr

V rekonstrukční chirurgii se v současnosti transplantují orgány složité (ruka, obličej) i jednodušší a složením v podstatě identické se solidními orgány (klouby, trachea, děloha) nebo dokonce tkáně nevaskularizované (kosti, šlachy, nervy apod.). Ne na všechny tyto transplantáty lze aplikovat uznanou nomenklaturu (CTT, VCA) a termín, který by vyhovoval u všech přenášených celků, neexistuje. Je ale otázkou, zda je vůbec potřebné vymezovat pro nové druhy transplantátů novou terminologii. Nabízí se úvaha, zda není vhodnější přidržovat se všeobecného názvosloví orgán, tkáň a štěp, a je možné, že s větším rozvojem na poli rekonstrukčních transplantací se nakonec k této jednoduché a desetiletí užívané terminologii všichni přikloní.

Literatura

1. Alcorn JB. Memorandum: Use of VCA Grafts to Reconstruct the Abdominal Wall. Dostupné na: http://optn.transplant.hrsa.gov/media/1159/vca_abdominal_wall_memo.pdf
2. Baláž P. Transplantace v experimentu. Praha: Galén 2006.
3. Gordon CR, Semionow MZ, Coffman K, Alam D, Eghtesad B, Zins JE, Bernard S, Fung J, Pryor L, Papay F. The Cleveland Clinic FACES score: A preliminary assessment tool for identifying the optimal face transplant candidate. *J Craniofac Surg* 2009; 20: 1969–1974.
4. Semionow MZ, Fatih Z, Gordon CR. Face, upper extremity, and concomitant transplantation: potential concerns and challenges ahead. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126(1): 308–315.
5. Třeška V. Transplantologie pro mediky. Praha: Karolinum 2002.
6. Vokurka M, Hugo J. Praktický slovník medicíny. 6. rozšířené vydání. Praha: Maxdorf 2000.



Transplantační imunologie

Mariana Wohlfahrtová

Transplantace je přenos tkáně nebo orgánů od dárce příjemci. Imunitní systém příjemce je vyzbrojen komplexními a účinnými mechanismy, kterými rozpoznává dárcovský orgán jako cizí a je vůči němu schopen navodit imunitní odpověď – **reakci**.

3.1 Druhy štěpů

Rozsah imunitní odpovědi závisí na míře genetických rozdílů mezi dárce a příjemcem. Xenotransplantace představuje největší genetickou rozdílnost, vyvolává silnou imunitní odpověď a vede k rychlé a závažné reakci. Autotransplantace, přenos štěpu z jedné části těla na jinou, nepředstavuje pro hostitelský organismus cizí tkáň, nevede k reakci, a proto nevyžaduje imunopresivní terapii. Podobně to platí pro izotransplantaci, tedy transplantaci mezi geneticky identickými jedinci (např. jednovaječnými dvojčaty).

Alotransplantace představuje nejčastější formu transplantací. Riziko reakce u alotransplantací závisí na míře shody – histokompatibility – mezi dárce a příjemcem.

Stupeň a typ imunitní odpovědi také závisí na typu transplantátu. Některé orgány jako oko nebo mozek, jsou imunologicky privilegované, tj., obsahují minimální nebo nulový počet imunokompetentních buněk a dokážou tolerovat i neshodný štěp. U jiných štěpů, které nejsou iniciálně vaskularizované (např. nevaskularizovaných kožních), hrozí reakce až po vyvinutí krevního zásobení. Po transplantaci vysoce vaskularizovaných orgánů (ruka, obličej, ledviny, srdce apod.) je imunita dárce schopna okamžitě vyvinout intenzivní odpověď a vést k reakci.

3.2 Vrozená a získaná imunita

Ke správnému pochopení imunitní odpovědi je zapotřebí porozumět základům imunitní odpovědi.

Vrozená (přirozená, nespecifická) imunita je součástí staršího nespecifického imunitního systému, který zahrnuje makrofágy, neutrofil, přirozené zabíječe (NK buňky), cytokiny, buněčné receptory a komplement. Poškození nebo infekce dokáže spustit řadu zánětlivých procesů, které nevyžadují rozpoznání specifického antigenu, a přesto dokážou indukovat silnou zánětlivou odpověď.

Získaná (adaptivní, specifická) imunita zahrnuje T a B lymfocyty, které jsou schopny rozpoznat specifický antigen a navodit imunologickou paměť. T lymfocyty rozpoznávají antigen ve formě peptidu navázaného na proteiny hlavního histokompatibilního systému (MHC). B lymfocyty mají imunoglobulinové receptory, kterými rozpoznávají antigenní částí intaktních molekul. Vrozená a získaná imunita jsou úzce propojeny. Aktivace T lymfocytů vede k produkci a sekreci cytokinů a chemokinů, které dále přitahují komponenty vrozené imunity a spouštějí specifické mechanismy: produkci protilátek a CD8+ zprostředkovanou cytotoxicitu. Obráceně, pro aktivaci T lymfocytů specifickým antigenem je nevyhnutelná lokální aktivace komplementu, nespecifické složky imunity.

3.3 Antigeny HLA systému

Za reakci geneticky odlišných tkání jsou odpovědné antigeny histokompatibilního systému, převážně antigeny hlavního histokompatibilního komplexu (MHC – Major Histocompatibility Complex). U lidí se MHC antigeny nazývají antigeny HLA systému

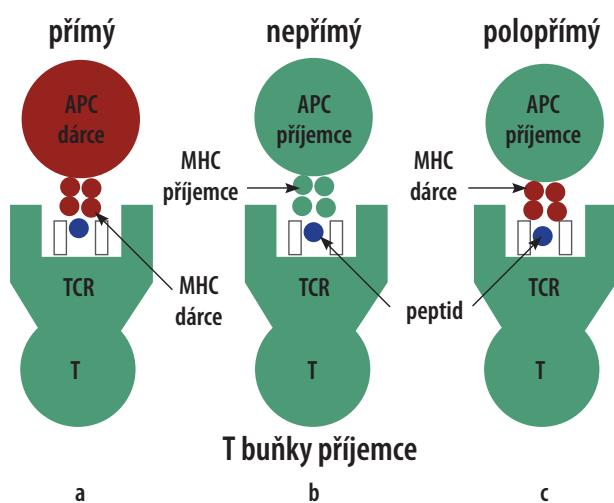
(Human Leukocyte Antigen). Ostatní antigeny (minoritní, non-HLA) způsobují obecně slabší rejekci. HLA antigeny jsou exprimovány kodominantně, což znamená, že každý jedinec exprimuje na buněčném povrchu obě rodičovské alely pro tyto geny. Dědí se v haplotypech, neboli v polovičních sadách (po jedné od každého z rodičů). Proto je člověk v MHC komplexu z poloviny identický s rodičem.

HLA antigeny se dělí do dvou skupin: Antigeny I. třídy (HLA-A, B, C) se vyskytují prakticky na všech jaderných buňkách, zatímco antigeny II. třídy (HLA-DR, DQ, DP) se za normálních okolností exprimují pouze na profesionálních antigen prezentujících buňkách (dendritické buňky, aktivované makrofágy, B lymfocyty). T lymfocyty dokážou rozpoznat antigen, pouze pokud je prezentován v komplexu s HLA molekulou na antigen prezentující buňce. HLA molekuly I. třídy jsou zodpovědné za prezentaci peptidů endogenních antigenů (např. intracelulárních virů, nádorových elementů, autoantigenů) CD8⁺ T lymfocytům, zatímco HLA molekuly II. třídy prezentují peptidy exogenních proteinů (extracelulární bakterie) CD4⁺ T lymfocytům.

T lymfocyty příjemce dokážou rozpoznat HLA antigeny prostřednictvím tří hlavních mechanismů (obr. 3.1).

3.3.1 Přímé rozpoznání antigenu

Při přímém způsobu (obr. 3.1a) rozeznávají T lymfocyty příjemce intaktní HLA antigeny exprimované



Obr. 3.1a–c Hlavní mechanismy rozpoznání antigenů dárce (dle Benichou et al.)

na dárcovských antigen prezentujících buňkách, převážně intersticiálních dendritických buňkách přenesených transplantovaným orgánem od dárce. HLA antigeny I. třídy jsou rozeznávány prostřednictvím receptoru (TCR) CD8⁺ T lymfocytů, zatímco HLA antigeny II. třídy jsou rozeznávány pomocí TCR na CD4⁺ T lymfocytech. Přímý způsob rozpoznání aloantigeny dominuje v časně aloimunitní odpovědi a je unikátní mechanismem, se kterým se setkáváme jen u transplantací. Proliferace T lymfocytů u příjemce po kontaktu s dárcovskými buňkami je enormní ve srovnání s množstvím T lymfocytů aktivovaných APC příjemce (nepřímé rozpoznání antigenu), což svědčí o důležité roli této cesty převážně v akutní rejekci štěpu.

3.3.2 Nepřímé rozpoznání antigenu

Při nepřímé cestě (obr. 3.1b) rozeznávají T lymfocyty příjemce aloantigeny na povrchu antigen prezentujících buněk příjemce, které migrují do štěpu. APC pak migrují ze štěpu do sekundárních (periferních) lymfatických orgánů (lymfatické uzliny, slezina), kde jsou HLA antigeny dárce intracelulárně zpracovány a v komplexu s HLA antigeny příjemce předloženy CD4⁺ T lymfocytům. Tento způsob rozpoznání se zásadně neliší od klasické prezentace jakéhokoliv cizorodého antigenu.

Rozpoznání antigenů přímou cestou dominuje v prvních týdnech po transplantaci, kdy ve štěpu ještě přežívají dárcovské antigen prezentující buňky. S úbytkem dárcovských APC dochází k převaze nepřímé cesty rozpoznání antigenů díky neustálému přísunu antigen prezentujících buněk příjemce. I proto se tento typ imunitní odpovědi uplatní v patogenezi chronické nebo pozdní akutní rejekce a je spojen s reakcí T lymfocytů na podstatně variabilnější repertoár peptidů.

3.3.3 Polopřímé rozpoznání antigenu

Může se stát, že mezibuněčným kontaktem dojde k přesunu fragmentů intaktní membrány dárcovské APC na APC příjemce. Při této „polopřímé“ cestě (obr. 3.1c) rozeznává T lymfocyt dárcovský komplex aloantigen – MHC molekula na APC příjemce.

3.4 Rejkece štěpu

Imunitní alogenní odpověď sestává z buněčné (T lymfocyty zprostředkované) a humorální (protilátkami

zprostředkované) odpovědi. Ačkoliv se na rejekci podílejí i jiné typy imunokompetentních buněk, T lymfocyty hrají ústřední roli. Rejekce se skládá z fáze senzibilizace a efektorové fáze.

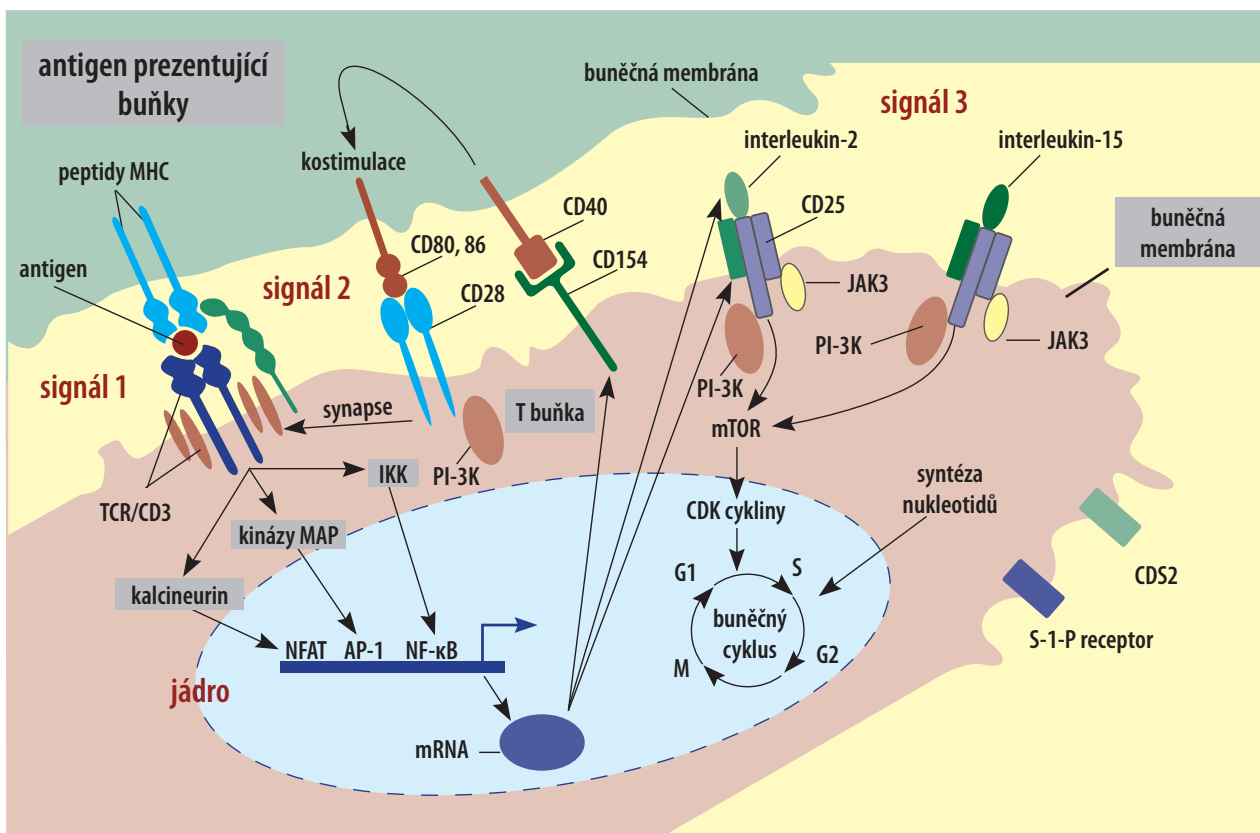
3.4.1 Fáze senzibilizace

Imunitní rozpoznání antigenů dárce, aktivace T lymfocytů.

V této fázi, CD4+ a CD8+ T lymfocyty rozpoznávají prostřednictvím svých receptorů aloantigeny exprimované na buňkách štěpu. K rozpoznání antigenu jsou potřebné dva signály. První signál je zabezpečen interakcí mezi receptorem T lymfocytu (TCR) a antigenem prezentovaným MHC molekulou na antigen prezentující buňce. Druhý signál je zabezpečen prostřednictvím interakce mezi kostimulačním receptorem T lymfocytu a ligandem na povrchu antigen prezentující buňky (obr. 3.2). Nejznámější z kostimulačních signálů je interakce mezi CD28 na buněčném povrchu T lymfocytu a povrchovými ligandy APC buňky, B7-1 (CD80)

nebo B7-2 (CD86). Tento kostimulační signál patří mezi aktivující (posiluje imunitní rozpoznání). Naváže-li se na stejné ligandy APC buňky cytotoxický T lymfocytární antigen (CTLA-4) na T lymfocytu, vznikne inhibiční kostimulační signál. Mezi další kostimulační molekuly patří CD40 na APC a jeho ligand CD40L (CD154) na T lymfocytu. Kostimulace je důležitá jak pro aktivaci, tak pro přežití T lymfocytů. Bez dostatečné kostimulace dochází místo aktivace T lymfocytů k nastartování pochodů vedoucích k apoptóze. Na blokádě kostimulace je založen např. imunosupresivní účinek belataceptu.

Kostimulační signály aktivují tři signální transdukční dráhy: kalcium-kalcineurinovou dráhu, dráhu pro MAP kinázu a dráhu pro proteinkinázu C, které dále aktivují transkripční faktory – nukleární faktor aktivovaných T lymfocytů (NFAT), aktivující protein 1 (AP-1) a nukleární faktor B (NF-κB). To vede k expresi CD 154 (a další aktivaci antigen prezentujících buněk), a řetězce receptoru pro IL-2 (CD25) a interleukin-2. Receptory pro řadu cytokinů (IL-2, -4, -7, -15 a -21) mají společný γ řetězec,



Obr. 3.2 Tři signály potřebné k aktivaci T lymfocytů (dle Hallorana)

na který váže Janusova kináza (JAK3). IL-2 a IL-15 spouštějí signál 3, nevyhnutelný pro proliferaci T lymfocytů. Prostřednictvím dráhy pro fosfatidil inositol-3 kinázu (PI-3K) a dráhy pro mTOR dochází k iniciaci buněčného cyklu a nevyhnutelné syntéze purinových a pyrimidinových nukleotidů, kontrolované inosinmonofosfátdehydrogenázou (IMPDH) a dihydroorotátdehydrogenázou (DHODH).

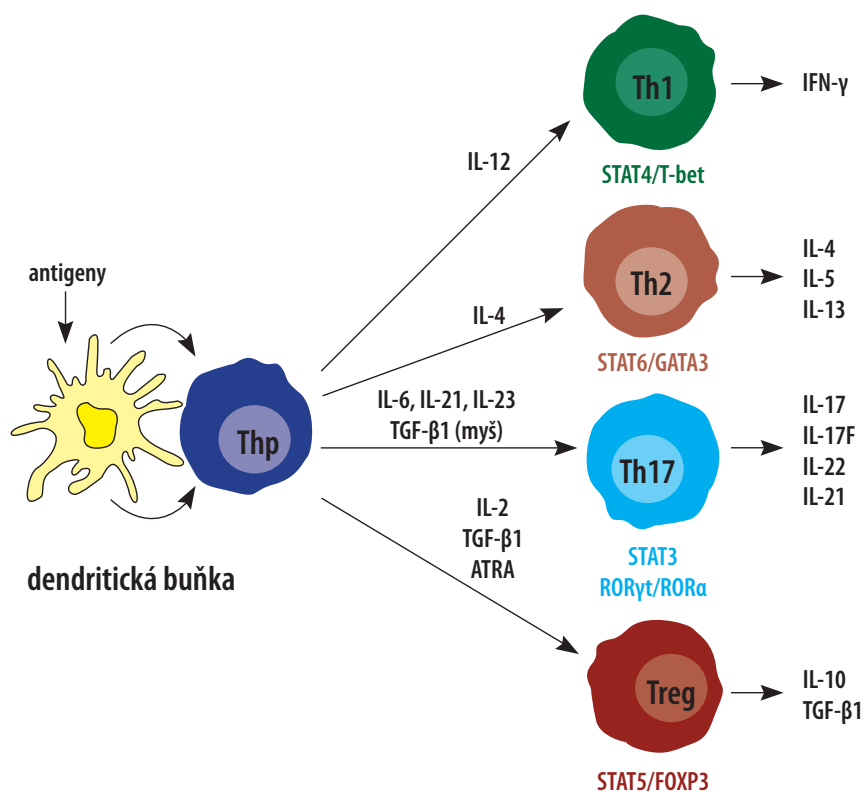
3.4.2 Proliferace a diferenciace T lymfocytů

Stimulované naivní T lymfocyty produkují IL-2, autokrinní růstový faktor, který podporuje jejich proliferaci a následnou diferenciaci a získání efektorových schopností. V závislosti na přítomném cytokinovém prostředí se T lymfocyty diferencují do různých typů efektorových lymfocytů a produkují různé typy cytokinů (obr. 3.3). Aktivované T lymfocyty vystavené IL-12 se diferencují na T lymfocyty 1. typu (Th1) a produkují převážně IFN- γ , zatímco T lymfocyty exponované IL-4 se diferencují na T lymfocyty 2. typu (Th2) a produkují IL-4, IL-5, IL-10 a IL-13. Expozice TGF- β a IL-6 vede k diferenciaci

na Th17 lymfocyty a produkci IL-17, IL-22 a IL-21. Dojde-li k aktivaci naivních T lymfocytů v přítomnosti TGF- β a IL-2, dochází k diferenciaci na indukované (adaptivní) T regulační lymfocyty (Tregs), které dokážou potlačit imunitní odpověď a pomoci navodit toleranci. U transplantací se akutní rejekce nejvíc spojuje s produkcí IFN- γ 1. typem T lymfocytů, i když v poslední době nabývá na významu produkce IL-17 buňkami Th17 a cytokinů Th2 buněk.

3.4.3 Efektorová fáze alospecifické odpovědi

Aktivované T lymfocyty přestupují z lymfatických uzlin do krevní cirkulace a infiltrují transplantovanou tkáň. Efektorové T lymfocyty aktivují získanou imunitní odpověď a ohrožují transplantovaný orgán akutní rejekcí. Dominují-li mechanismy humorální imunity, dochází ke vzniku akutní protilátkami zprostředkované rejekce (AMR, z angl. Antibody Mediated Rejection). Uplatnění mechanismů buněčné imunity vede k navození akutní T buňkami zprostředkované rejekce (TCMR – T-Cell Mediated Rejection).



Obr. 3.3 Diferenciace T lymfocytů v závislosti na cytokinovém prostředí (dle Jetten)

3.5 Hyperakutní rejekce

U hyperakutní rejekce dochází díky rychlé destrukci cév k odhojení transplantované tkáně během několika minut až hodin. Hyperakutní rejekce je zprostředkována humorální imunitou a vzniká v přítomnosti preformovaných protilátek proti štěpu, a to po předchozích krevních převodech, těhotenstvích nebo transplantacích u příjemce. Komplexy antigen-protilátka aktivují komplement, vedou k masivní trombotizaci kapilár a poškození perfuze štěpu. V současné době se s hyperakutní rejekcí po transplantaci orgánů setkáváme ojediněle. Je to z důvodu pokroku v diagnostice imunologického rizika příjemce a provádění transplantací jen při negativní cytotoxické křížové zkoušce.

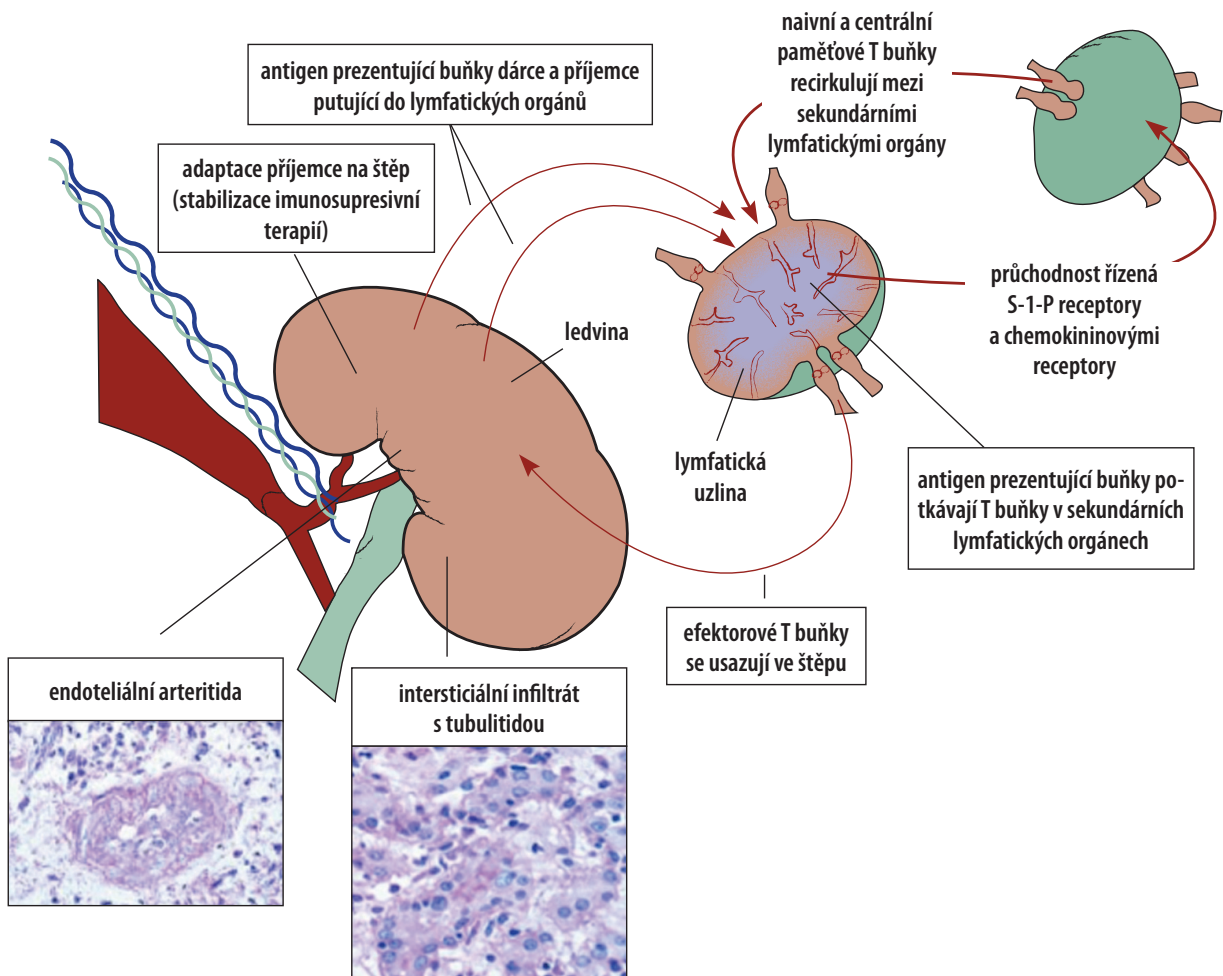
3.6 Akutní rejekce

Akutní rejekce se obvykle vyskytuje v prvních 6 měsících po transplantaci.

3.6.1 Akutní T buňkami zprostředkovaná rejekce

Po rozpoznání alopeptidů prezentovaných antigen prezentujícími buňkami v lymfatických uzlinách, infiltrují efektorové T lymfocyty transplantovaný orgán, poškozují endotel a omezují perfuzi (obr. 3.4). V histologickém vzorku TCMR u transplantovaného orgánu můžeme vidět intersticiální lymfocytární infiltrát, tubulitidu, endoteliální arteritidu.

Cytolytický účinek T lymfocytů je založen na tvorbě cytotoxických granulí s obsahem perforinu a granzymu. Po rozpoznání cílové buňky dochází k fúzi



Obr. 3.4 T buňkami zprostředkovaná rejekce (dle Hallorana)

granulí s buněčnou membránou efektorové buňky a vyloučení obsahu do imunologické synapse. Dotsud neznámým mechanismem je granzym vložený do cytoplazmy cílové buňky, kde může spustit apoptózu pomocí několika různých mechanismů. Jsou to zejména alospecifické CD8+ T lymfocyty, které jsou namířené proti endotelovým buňkám štěpu, hlavním cílovým buňkám celulární rejekce. CD4+ T lymfocyty většinou pomáhají CD8+ T lymfocytům získat jejich efektorové schopnosti. HLA antigeny I. třídy mohou být terčem cytotoxických T lymfocytů prakticky okamžitě, zatímco k expresi HLA antigenů II. třídy (a současně adhezních a kostimulačních molekul) na endotelu a parenchymových buňkách dochází až po indukci prozánětlivými cytokiny a IFN- γ . Taková prezentace antigenů vede k „přilákání“ dalších T lymfocytů a posílení rejekčních dějů. Nejsou-li na buňkách endotelu nebo parenchymu transplantovaného orgánu exprimované kostimulační ligandy, dochází k inaktivaci a úmrtí T lymfocytů. K potlačení aloimunitní odpovědi mohou přispět také regulační T lymfocyty, a to např. zamezením rozpoznání antigenu v sekundárních lymfatických orgánech nebo inhibicí efektorové fáze ve štěpu.

I když klíčovou roli v akutní rejekci hraje T buněčná odpověď, předchází ji up-regulace prozánětlivých mediátorů ve štěpu. K této časné zánětlivé odpovědi dochází hned po transplantaci a představuje vrozenou odpověď na tkáňové poškození nezávislé na adaptivní imunitě. Několik studií zkoumalo roli agonistů a signálů Toll-like receptorů (TLR) při aloimunitním rozpoznání a rejekci. Tyto mechanismy vrozené imunity sice nedokáží samy vést k rejekci, ale jsou důležité pro optimální odpověď adaptivní imunity a hrají významnou roli v rezistenci při pokusech o navození tolerance.

3.6.2 Akutní protilátkami zprostředkovaná rejekce

Akutní protilátkami zprostředkovaná rejekce je poškození štěpu zprostředkované především protilátkami a komplementem. Humorální rejekce 1. typu se většinou objeví časně po transplantaci, jelikož se na jejím vzniku podílejí již předem vytvořené (preformované) protilátky. U humorální rejekce 2. typu hrají roli protilátky, které vzniknou *de novo* po transplantaci.

Primárním terčem protilátkami zprostředkované rejekce je endotel štěpu, kde jsou konstitutivně exprimovány HLA antigeny I. třídy, zatímco HLA antigeny II. třídy nejsou na endotelu za normál-

ních okolností exprimovány. Kromě HLA protilátek se při AMR mohou uplatnit i non-HLA protilátky. Protilátky (převážně IgG), které mají schopnost indukovat AMR, zpravidla aktivují komplement. To má přímý cytotoxický dopad na buňky transplantovaného orgánu, což vede k produkci zánětlivých mediátorů, aktivaci koagulačních a fibrinolytických systémů a následné vazokonstrikci, edému a obturaci cév štěpu tromby.

Součástí klinického obrazu humorální rejekce je zhoršení až selhání funkce transplantovaného orgánu a detekce dárcovsky specifických protilátek. V biopsii transplantovaného orgánu můžeme najít pozitivitu C4d – otisk aktivace klasické cesty komplementu v kapilárách; to ale není nevyhnutelnou podmínkou diagnostiky AMR. Kromě morfologických známek AMR (zánětlivá infiltrace, mikrocirkulární poškození, arteritida) pátráme po přítomnosti dárcovsky specifických protilátek (DSA) a pozitivitě cytotoxické (CDC) nebo průtokové křížové zkoušky (FXCM), tzv. „crossmatch“.

3.7 Chronická rejekce

Chronická rejekce se vyvíjí v průběhu měsíců až let po transplantaci. Může se jednat o protilátkami nebo T buňkami zprostředkovaný proces, případně jejich kombinaci. Zatímco moderní imunosuprese vedla ke snížení incidence akutní rejekce a zlepšení krátkodobých výsledků transplantací, výskyt chronické rejekce a dlouhodobé přežití štěpu zůstává nezměněné. Důsledkem chronické rejekce je obecně progresivní fibróza a jizvení v transplantovaném orgánu, konkrétní histopatologický obraz závisí na konkrétním transplantovaném orgánu. U transplantovaného srdce se chronická rejekce projevuje jako akcelerovaná ateroskleróza koronárních tepen, u transplantovaných plic jako obliterující bronchiolitida, u transplantace jater jako syndrom mizejících žlučovýchodů, u transplantace ledvin jako fibróza a transplantáčn glomerulopatie.

3.8 Snižování rizika rejekce

Před transplantací se provádí typizace tkáně dárce a křížové zkoušky za účelem posouzení kompatibility mezi dárce a příjemce v HLA systému a krevní skupině.

Mezi základní vyšetření patří:

1. Kompatibilita krevních skupin. Inkompatibilita v ABO systému by vedla k závažné reakci.
2. Cytotoxická křížová zkouška (CDC crossmatch), při které se vyšetřuje reaktivita mezi lymfocyty dárce a sérem příjemce. Pozitivní křížová zkouška je např. u transplantace ledvin kontraindikací pro vysoké riziko hyperakutní reakce.
3. Panel reaktivní protilátky (PRA). Sérum příjemce se vyšetřuje na přítomnost protilátek proti lymfocytům od náhodného souboru dárců (v počtu 30 až 50). Pacienti s anamnézou předchozích transfuzí, transplantací, těhotenství mohou být víc senzitivizováni a mají vyšší riziko pozitivní křížové zkoušky s dárce. Tito pacienti mohou vyžadovat silnější imunopresivní léčbu včetně podání deplečních indukčních protilátek (např. antithymocytárního globulinu).
4. Vyšetření anti-HLA protilátek metodou LUMINEX k zjištění přítomnosti dárcovsky specifických protilátek (DSA).

Závěr

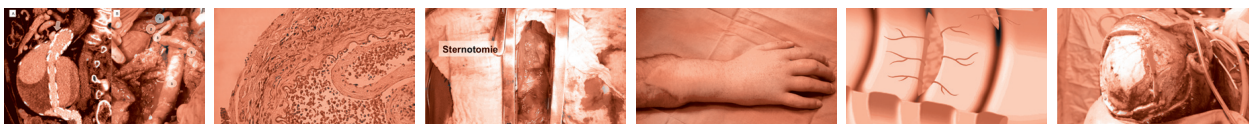
Základní porozumění složitým imunitním dějům – rozpoznání antigenů, aktivaci, proliferaci a diferenciaci T lymfocytů jako i efektorovým mechanismům vrozené a získané imunity je nevyhnutelné k pochopení mechanismu účinků imunopresivních léků a je také důležité při diagnostice a léčbě případné reakce. Správné porozumění těmto dějům pomáhá včas rozpoznat klinické příznaky reakce, zabezpečit rychlou diagnostiku a nabídnout vhodnou léčbu. Znalost těchto mechanismů je také velmi důležitá při vývoji nových imunopresivních preventivních i léčebných strategií k potlačení vlivu imunitního systému na transplantovaný orgán a zlepšení výsledků transplantací.

Práce byla podpořena grantem Agentury pro zdravotnický výzkum České republiky, reg. č. 15-26519A.

Literatura

1. Andrade CF, Waddell TK, Keshavjee S, Liu M. Innate immunity and organ transplantation: the potential role of toll-like receptors. *Am J Transplant* 2005; 5: 969–975.
2. Benichou G, Yamada Y, Yun SH, Lin C, Fray M, Tocco G. Immune recognition and rejection of allogeneic skin grafts. *Immunotherapy* 2011; 3: 757–770.
3. Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, Zhong W, Matas A, Samaniego M. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. *Am J Transplant* 2014; 14: 255–271.
4. Durrbach A, Francois H, Jacquet A, Beaudreuil S, Charpentier B. Co-signals in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2010; 15: 474–480.
5. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351: 2715–2729.
6. Hoffmann J, Akira S. Innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2013; 25: 1–3.
7. Jetten AM. Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism. *Nucl Recept Signal* 2009; 7: e003.
8. Joffre O, Santolaria T, Calise D, Al Saati T, Hudrisier D, Romagnoli P, van Meerwijk JP. Prevention of acute and chronic allograft rejection with CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T lymphocytes. *Nat Med* 2008; 14: 88–92.
9. Joosten SA, Sijpkens YW, van Kooten C, Paul LC. Chronic renal allograft rejection: pathophysiologic considerations. *Kidney Int* 2005; 68: 1–13.
10. Lakkis FG, Sayegh MH. Memory T cells: a hurdle to immunologic tolerance. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2402–2410.
11. Le Moine A, Goldman M, Abramowicz D. Multiple pathways to allograft rejection. *Transplantation* 2002; 73: 1373–1381.
12. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med* 2009; 361: 888–898.
13. Ochando JC, Homma C, Yang Y, Hidalgo A, Garin A, Tacke F, Angeli V, Li Y, Boros P, Ding Y, Jessberger R, Trinchieri G, Lira SA, Randolph GJ, Bromberg JS. Alloantigen-presenting plasmacytoid dendritic cells mediate tolerance to vascularized grafts. *Nat Immunol* 2006; 7: 652–662.
14. Pratt JR, Basheer SA, Sacks SH. Local synthesis of complement component C3 regulates acute renal transplant rejection. *Nat Med* 2002; 8: 582–587.

15. Sherman LA, Chattopadhyay S. The molecular basis of allorecognition. *Annu Rev Immunol* 1993; 11: 385–402.
16. Simpson E, Roopenian D. Minor histocompatibility antigens. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 655–661.
17. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331: 365–376.
18. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blancho G, Lang P, Grinyo J, Halloran PF, Solez K, Hagerty D, Levy E, Zhou W, Natarajan K, Charpentier B. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005; 353: 770–781.



Imunosuprese po transplantaci kompozitních vaskularizovaných štěpů

Pavel Trunečka

Tak jako v případě transplantací solidních orgánů, prvotní zkušenosti s transplantacemi kompozitních vaskularizovaných aloštěpů byly provázeny neúspěchem z podstatné části zapříčiněným imunitní reakcí hostitele proti transplantovaným tkáním. Tyto neúspěchy byly způsobeny jednak nedokonalostí v té době dostupné imunosuprese (Azatioprine, steroidy), jednak i významnou antigenicitou transplantovaných tkání, především kůže. Alogenní odpověď je v případě transplantace kompozitních štěpů odstupňovaná, nejsilnější je namířena proti kůži a nejmenší intenzity nabývá proti tkáni chrupavčité. Nejvýznamnější rejekční změny je tedy možné pozorovat v cévách kůže (perivaskulární lymfocytární infiltrace postupně doprovázené endotelialitidou a apoptózou vázanou na tyto lymfocytární infiltráty) a mohou být patrné i v dalších tkáních. Při tom platí, že absence imunitní aktivace v jedné tkáni nevylučuje její přítomnost jinde.

Rozvoj transplantací kompozitních vaskularizovaných tkání v devadesátých letech 20. století tedy logicky spadá do doby, kdy se z imunosuprese používané při transplantacích solidních orgánů stal standardní, velmi úspěšný a relativně bezpečný léčebný postup. Současná praxe VCA (Vascularized Composite Allografts) využívá imunosupresivní postupy obvyklé při transplantacích solidních orgánů (Solid Organs Transplantation – SOT) a odborník zkušený ve vedení imunosuprese bývá součástí týmu.

Základ imunosupresivní terapie tvoří již tři desetiletí blokátory kalcineurinu (CNI), dnes prakticky výhradně zastoupené tacrolimem. Ten se používá nejčastěji v kombinaci se steroidy a mykofenolovou kyselinou. Časně po transplantaci (indukční fáze imunosuprese) se velmi často používá indukce

antilymfocytární protilátkou, ať již lymfodepleční (antithymocytární protilátka ATG či thymoglobulin) nebo Campath 1H, nebo jen blokující (Simulect, monoklonální protilátka anti-CD25). V některých případech bývá tacrolimus nahrazován mTOR inhibitorem z důvodu nižší nefrotoxicity i za cenu menších imunosupresivních účinků. Udržovací imunosuprese je založena na podávání tacrolimu v kombinaci s MMF, případně se steroidy.

4.1 Přehled základních imunosupresiv užívaných při transplantacích VCA

4.1.1 Blokátory kalcineurinu

Blokátory kalcineurinu (CNI) přinesly převratné zlepšení výsledků transplantací orgánů. Dříve běžně používaný cyklosporin se po VCA prakticky nepoužívá, i u příjemců orgánů byl nahrazen účinnějším tacrolimem (Tac). Ten po vazbě na specifický plazmatický nosič (FK binding protein) blokuje cytosolovou fosfatázu kalcineurinu, v důsledku čehož se neuplatní nukleární aktivační faktory vedoucí k transkripci genů pro některé interleukiny (především IL-2). Tím je blokován proces aktivace a proliferace T lymfocytů v průběhu časně fáze imunitní odpovědi. Tac nemá vliv na paměťové buňky ani na B lymfocyty. Tac je v současnosti nejčastěji užívaným imunosupresivem jak časně po transplantaci, tak i v udržovací terapii a stále více se používají formy s pozvolným uvolňováním umožňující podávání jednou za 24 hodin. Jejich vývoj byl motivován snahou o zlepšení adherence k imunosupresivní léčbě,

mají však další přednosti včetně zlepšení přežívání pacientů. Všechny formy Tac lze dávkovat pouze s využitím terapeutického monitorování, které je založeno na stanovení minimální krevní koncentrace (12, resp. 24 hodin po podání). Korelace mezi AUC_{0-24} a C_{min} je v obou případech velmi těsná. Podávání CNI s sebou přináší řadu nežádoucích účinků, zejména kardiovaskulárních a metabolických. Zvyšují výskyt hypertenze, hyperlipidemie, diabetu, jsou neurotoxické a významně zhoršují funkci ledvin. Uvedené nežádoucí účinky jsou vlastní všem CNI. Tacrolimus vzhledem k významné biotransformaci na úrovni cytochromu P450, 3A a 4A vykazuje velmi významné lékové interakce, které s ohledem k velmi úzkému terapeutickému oknu mohou být příčinou jak toxických reakcí, tak vést i k subterapeutickým koncentracím a způsobit rejekci transplantovaného orgánu. Hlavní interakce uvádí **tabulka 4.1**.

4.1.2 Kortikosteroidy

Kortikosteroidy se používají od prvopočátku transplantace medicíny a přes své nežádoucí účinky zůstávají součástí dnešních protokolů alespoň iniciálně ve vysoké dávce intravenózně. Později dochází k redukci dávky i k jejich vysazení. Imunosupresivní účinek kortikosteroidů je velmi široký: Potlačují množení a aktivaci lymfocytů a brání produkci interleukinů IL-1, IL-6, IL-8, TNF a dalších cytokinů. Omezují tvorbu protilátek. Blokují však i některé činnosti makrofágů a receptory pro steroidy lze nalézt i na povrchu eosinofilů, neutrofilů a monocytů. Mají ovšem též dobře známé a významné nežádoucí účinky. Jejich snahy o minimalizaci dávky nebo jejich úplné vyloučení z imunosupresivní léčby je tedy

pochopitelné. Naproti tomu jejich použití v léčbě celulární rejekce je prakticky univerzální.

4.1.3 Antiproliferativní látky

Antiproliferativní látky se používají k posílení imunosuprese a omezení nežádoucích účinků CNI, neboť umožňují jejich snížené dávkování. Kyselina mykofenolová (MPA) je v současnosti téměř standardní součástí imunosupresivních protokolů po transplantaci VCA. Podává se buď v podobě mofetilu, nebo sodné soli. Způsobuje omezení syntézy RNA i DNA selektivně v lymfocytech B i T řady, ve kterých syntéza purinů závisí na aktivitě inosin monofosfát dehydrogenázy, který mykofenolová kyselina inhibuje. Většina ostatních tkání je schopna tvořit guanosin monofosfát alternativní cestou, proto MPA způsobuje v porovnání s dříve užívaným Azatioprinem menší útlum v ostatních krevních řadách a má obecně menší toxicitu. MPA omezuje proliferaci a aktivaci lymfocytů. Sodná sůl se snáší většinou lépe než mofetil.

4.1.4 mTOR inhibitory

mTOR inhibitory jsou užívány po transplantaci solidních orgánů více než dvě desetiletí. Strukturou molekuly se podobají tacrolimu. Blokují rovněž aktivaci T i B lymfocytů, nitrobuněčný zásah se ale uskutečňuje později v průběhu buněčného cyklu. Inhibují některé další růstové faktory, čímž uplatňují univerzální antiproliferační vlastnosti. Ve vysokých dávkách mají protinádorové účinky, jejichž význam po transplantaci orgánů je ale problematický. Jsou užívány buď v kombinaci, nejčastěji se CNI, případně

Tab. 4.1 *Nejběžnější lékové interakce mezi CNI a mTOR a ostatními léky (dle Lerut et al.)*

Léky zvyšující C_{min} CNI a mTOR inhibitorů	
makrolidy	claritromycin, erytromycin, azitromycin
antimykotika	flukonazol, ketokonazol, intrakonazol, vorikonazol, clotrimazol
blokátory kalciových kanálů	verapamil, diltiazem, nifedipin
ostatní léky	metoclopramid, danazol, hcv a hiv virostatické proteázové inhibitory
Léky snižující C_{min} CNI a mTOR inhibitorů	
antibiotika	rifampicin, rifabutin
antiepileptika	phenytoin, phenobarbital, carbamazepim

C_{min} – minimální krevní koncentrace (před podáním dávky)

s MPA, nebo i v monoterapii, jsou však slabšími imunosupresivy ve srovnání s Tac. Jejich slibný nástup v klinické praxi však byl poznamenán nepříznivými výsledky několika multicentrických studií s vyšším výskytem arteriální trombózy. Mají řadu nežádoucích účinků: poruchy hojení ran, nitroústní ulcerace, leukopenii, trombocytopenii, hypertriglyceridemii, hypercholesterolemii a renální toxicitu, která je ale v porovnání s CNI podstatně nižší. V současnosti jsou k dispozici sirolimus a everolimus.

4.1.5 Antilymfocytární protilátky

Antilymfocytární protilátky se užívají v peritransplantačním období v tzv. indukční fázi, mají své nezastupitelné místo při „záchranné léčbě“ – při tzv. kortikorezistentní rejekci. Jsou rovněž podstatnou součástí protokolů směřujících k navození imunitolerance. Depleční antilymfocytární protilátky způsobují smrt buněčné populace s příslušnými povrchovými markery. Hlavním zástupcem skupiny je antithymocytární globulin (ATG nebo thymoglobulin). Jeho aktivita je namířena proti buňkám s povrchovými znaky CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11, CD18, CD28, CD45, má ale i reaktivitu proti CD20 a CD40, CD16, adhezivním molekulám a často i proti antigenům MHC (hlavní histokompatibilní komplex). Má četné nežádoucí účinky, vyvolává tzv. syndrom z uvolnění cytokinů, aktivaci virových infekcí, zvyšuje riziko vzniku nádoru. Vysoké a opakované dávky podporují vznik závažných infekcí. Alemtuzumab neboli Campath-1H je humanizovaná rekombinantní protilátka anti-CD52. Použití Campathu po transplantaci vede k mnohaměsíční depleci cirkulujících lymfocytů. Přes množící se doklady o jeho bezpečnosti a účinnosti u nemocných po transplantacích orgánů, především střeva, lze alemtuzumab považovat stále spíše za experimentální látku užívanou často jako součást protokolů k navození imunitolerance. Navíc je jeho dostupnost v současnosti omezená. Účinky blokujících antilymfocytárních protilátek jsou namířeny jen proti některým povrchovým strukturám lymfocytů. V současnosti je basiliximab jediným dostupným zástupcem skupiny. Chimérická protilátka anti-CD25 se váže na 1b podjednotku receptoru pro IL-2 T buněk a tím blokuje časnou fázi imunitní odpovědi. Jeho snášenlivost je velmi dobrá, účinky jsou však slabší a krátkodobější ve srovnání s protilátkami deplečními. Výhodou je bezpečnost. Podává se krátce po transplantaci často opakovaně.

4.1.6 Imunosupresiva blokující B buněčnou odpověď

Tato se používají při transplantacích solidních orgánů k prevenci vzniku protilátkami zprostředkované imunitní odpovědi po transplantaci ABO inkompatibilních štěpů nebo u vysoce senzitivizovaných příjemců a též k léčbě prokázané protilátkami zprostředkované rejekce. V této indikaci bylo jejich užití popsáno i v případě transplantací VCA. Rituximab je namířen proti B lymfocytům (anti-CD20), užívá se především v onkologii. V transplantační medicíně je podáván k zabránění rejekce po transplantaci ABO inkompatibilního štěpu a k léčbě humorální rejekce, spolu s bortezumibem.

4.2 Strategie preventivní imunosuprese

Strategie preventivní imunosuprese se liší dávkováním ve fázi indukce a ve fázi udržovací.

Preventivní imunosuprese stejně tak jako léčba rejekce (záchranná léčba) jsou standardními součástmi postupu transplantace orgánů a tkání a jejich cílem je omezit výskyt odhojení štěpu a případně zabránit jeho ztrátě při již vzniklé rejekci. Současnou praxi transplantačních programů vystihuje **tabulka 4.2**.

Týmy ve všech deseti centrech (pět severoamerických, čtyři evropská a jedno centrum z kontinentální Číny) využívají indukci antilymfocytární protilátkou, nejčastěji lymfodepleční (6krát thymoglobulin, 4krát alemtuzumab). Čínské centrum spoléhá na monoklonální protilátku anti-CD25, v Louisville používají anti-CD25 nebo alemtuzumab. V udržovací terapii je nejčastěji využívána trojkombinace Tac společně s MMF a steroidy. S výjimkou Pittsburghu používají všechna centra trojkombinaci. Skupina v Innsbrucku využívá mTOR inhibitory. Ve třech centrech postupem času přecházejí na dvojkombinaci nejčastěji po vysazení steroidů. Z dostupných údajů se zdá, že imunosuprese při VCA se v zásadě neliší od postupů užívaných u konvenčních orgánových transplantací, především transplantace ledvin, u které je indukce antilymfocytárním preparátem obvyklá. Doporučované hladiny imunosupresiv jsou rovněž obdobné jako po transplantaci solidních orgánů.

Při obvyklém dávkování Tac má minimální koncentrace v krvi. Koncentrace před podáním následující dávky (C_{\min}) dosahují v časném období po transplantaci 10–15 ng/ml. Dávky jsou snižovány tak, aby

Tab 4.2 *Imunosuprese používaná centry po transplantaci ruky nebo tváře (dle Diaz-Siso)*

Centrum	Indukce	Udržovací IS	Záchranná léčba	Vysazení steroidů
Baltimore	alemtuzumab	Tac + MMF + prednison	–	–
Barcelona	thymoglobulin	Tac + MMF + prednison	bolusy steroidů zvýšení bazální IS + steroidy	
Boston	thymoglobulin	Tac + MMF + prednison Tac + MMF	bolusy steroidů zvýšení bazální IS ± steroidy lokální léčba	používáno
Si-an, Šen-si, Čína	anti-cd25	Tac + MMF + prednison	bolusy steroidů lokální léčba	
Cleveland	thymoglobulin	Tac + MMF + prednison Tac + MMF	bolusy steroidů zvýšení bazální IS včetně steroidů	
Innsbruck	thymoglobulin alemtuzumab	Tac + MMF + Prednison Tac + MMF	bolusy steroidů alemtuzumab	používáno
Louisville	anti-cd25 alemtuzumab	Tac + MMF + prednison Tac + MMF	bolusy steroidů lokální léčba	používáno
Lyon	thymoglobulin hemopoetické kmen. buňky + mimotělní fotochemoterapie	Tac + MMF + prednison	bolusy steroidů thymoglobulin lokální terapie zvýšení bazální IS	
Paříž	thymoglobulin mimotělní fotochemoterapie (photophoresis)	Tac + MMF + prednison	bolusy steroidů zvýšení bazální terapie včetně KS	používáno
Pittsburgh	alemtuzumab kostní dřeň dárce	Tac monoterapie	bolusy steroidů zvýšení dávky Tac lokální léčba	

IS – imunosuprese, Tac – tacrolimus, MMF – mykofenolát mofetil

se C_{\min} v období 6 měsíců od transplantace pohybovala mezi 5–10 ng/ml. Hladiny Tac pod 5 ng/ml jsou považovány za rizikové z hlediska vzniku rejekce. Až na výjimky jsou steroidy pravidelnou součástí imunosuprese. Peritransplantačně se podává 250–500 mg methylprednisolonu i.v. Dávka steroidů je rychle snižována a v období 6–12 měsíců dosahuje 5–15 mg/d. Existují protokoly, podle kterých se s výjimkou iniciační dávky steroidy nepodávají vůbec. Mymycofenolate mofetil se podává nejčastěji v dávce 1–2 g denně rozdělené ve dvou dílčích dávkách. Často se objevuje gastrointestinální nesnášenlivost, která nutí dávku snížit. Je-li třeba podávat vyšší dávku, je vhodné její postupně navyšování. Cílová hladina není přesně určena ani pro orgánové transplantace, obvykle se v této indikace ale uvažuje o rozmezí C_{\min} 1–3 ng/ml.

4.3 Léčba rejekce

V případě nástupu akutní celulární rejekce, která se po VCA vyskytuje až u 85 % příjemců, je postupováno analogicky jako při orgánových transplantacích. Základem je podávání vysoké dávky steroidů (methylprednisolon 500–1000 mg i.v., často opakovaně). Zvyšuje se dávka bazální imunosuprese (Tac, MMF). V případě rejekce pokračující přes uvedenou léčbu (kortikorezistentní rejekce, 7,5–19 % příjemců VCA), přichází do úvahy podávání antilymfocytárních protilátek – obdobně jako po transplantaci orgánů. V úvahu přichází jak thymoglobulin, tak alemtuzumab. Při rejekci kůže a sliznic je možné též lokální podávání tacrolimu a steroidů v podobě mastí nebo roztoků. Je popsáno rovněž použití ex-

trakorporální fotoferézy k léčbě rezistentní rejekce u SOT i u VCA, jedná se spíše o výjimečný postup.

Léčba celulární rejekce vznikající v časném po-transplantačním období bývá úspěšná a po jejím zvládnutí je možné opětovné snižování bazální imunosuprese. Pozdní celulární rejekce bývá často projevem poddávkování léků, nejčastěji v souvislosti se snížením compliance příjemce s imunosupresivní léčbou. Odpověď na antirejekční terapii může být příznivá i v tomto případě, nicméně se (alespoň v případě SOT) jedná o závažný stav, neboť non-compliance vede často k chronickým změnám transplantovaného orgánu a může vyústit v chronickou rejekci a ztrátu štěpu. Její vztah k „chronické deterioraci“ transplantátu není přesně určen, ale je diskutován.

Humorální rejekce, tedy protilátkami zprostředkovaná rejekce, je charakterizována nálezem různé typických histologických změn štěpu, kterým dominují cévní změny a průkaz depozit C4d složky komplementu a současná přítomnost cirkulujících donor-specifických protilátek. Humorální rejekce vzniká častěji po transplantaci HLA-inkompatibilního štěpu u nemocných s vyšším procentem anti-HLA protilátek, tedy u nemocných senzibilizovaných proti antigenům možných dárců (udáváno v %). Možnost senzibilizace příjemců narůstá s množstvím podané krve a krevních derivátů, kožních štěpů apod. Řada pacientů, u kterých se léčba transplantací VCA zvažuje, bude s vysokou pravděpodobností značně senzibilizována. S ohledem k obtížnému získávání transplantabilních štěpů, technickým a estetickým požadavkům, se většina transplantací kompozitních vaskularizovaných štěpů provádí bez ohledu na případné neshody v HLA systému. Léčba humorální rejekce VCA sleduje postupy obvyklé při léčbě humorální rejekce vzniklé po transplantaci ledviny. Provádí se plazmaferéza či immunosorpce, podávají se vysoké dávky imunoglobulinů a léky způsobující blokádu B buněčné imunity (protilátky anti-CD20 – rituximab), případně bortezomib. Další poškození tkání aktivací komplementu lze omezit podáním eculizumabu – blokátoru C5 složky komplementu, jedná se však o ekonomicky mimořádně náročnou léčbu.

4.4 Problémy současné imunosuprese

V současnosti více než rejekce transplantovaného štěpu omezují širší využití transplantací kompozitních vaskularizovaných štěpů vedlejší účinky dlou-

hodobé imunosuprese. Ty lze rozdělit na obecné, která jsou vlastní více méně všem imunosupresivním postupům, jednak specifické, související s vedlejšími účinky jednotlivých konkrétních látek. Mezi obecné patří vyšší výskyt infekcí, které jsou v případě konvenčních transplantací rovněž hlavním zdrojem mortality v časném období po transplantaci. Jedná se jak o běžné bakteriální, virové a mykotické, tak i o oportunní infekce, které se za běžných podmínek nevyskytují. Infekce a jejich frekvence závisí logicky na intenzitě použité imunosuprese; indukční léčba je spojena s vyšším rizikem. Dalším spíše dlouhodobým vedlejším účinkem je vznik nádorů, které se vyskytují dle typu až 30krát častěji než v běžné populaci. Časté jsou nádory z lymfatické tkáně (EBV – asociovaná posttransplantační lymfoproliferace). Jedná se o kontinuum onemocnění od celkem benigního polyklonálního polymorfního zmnožení lymfatické tkáně až po typický maligní lymfom. Poměrně časté jsou nádory kůže, především nemelanomové (bazaliomy). Ostatní nádory mají rovněž poněkud vyšší výskyt (většinou se jedná o násobky běžné incidence, nikoliv o řádově vyšší výskyt). Druhý typ komplikací imunosupresivní léčby je specifický dle podávané látky (viz výše). Takové komplikace jsou po transplantaci orgánů běžné a jsou v současné době nevyhnutelnou daní za zachování (játra, srdce, plíce, střeva) či prodloužení (ledvina, pankreas) života.

Na rozdíl od konvenčních transplantací, které jsou život zachraňující nebo život prodlužující léčbou, transplantace kompozitních tkání přinášejí „pouze“ zlepšení kvality života. Proto je nutné očekávaný benefit vážit proti rizikům, které s sebou nese celoživotní imunosuprese, tj. rizika vzniku život ohrožujících infekcí, nádorových onemocnění a samozřejmě i dalších komplikací, které mohou zkrátit život pacienta s transplantovaným VCA (diabetes, hypertenze, hypercholesterolemie, renální selhání a další). Řada autorů se proto shoduje na nutnosti udržení funkce kompozitního aloštěpu i bez použití imunosuprese, tedy navozením trvalé imunitolerance (neodpovídavosti příjemce na antigeny dárce). K jejímu dosažení byla navržena řada postupů, nejčastěji spojovaných se vznikem trvalého chimérismu. V tomto případě vzniká imunitolerance regulačním působením lymfocytů dárce, které jsou trvale přítomny v aloštěpu, periferní krvi i lymfatických orgánech příjemce. K dosažení trvalého a významného chimérismu jsou lymfocyty dárce dodávány v podobě infuze kostní dřeně nebo kmenových bu-

něk současně s alotransplantátem. Tento postup je praktikován po desetiletí v některých centrech jako součást standardního postupu s cílem minimalizace nebo trvalého vysazení imunosuprese. Tento cíl se jeví jako nesmírně náročný, též s ohledem na malou úspěšnost tolerogenních postupů v případě SOT, navíc dosažených za použití iniciální vysokodávkované depleční imunosuprese, tedy postupu, který s ohledem k vysoké toxicitě a rizikovosti nemusí být v případě VCA jednoduše obhajitelný. Konvenční imunosuprese tak v současnosti patrně představuje nejbezpečnější postup zajištění přežití přeneseného štěpu i v případě transplantací vaskularizovaných tkáňových aloštěpů.

Závěr

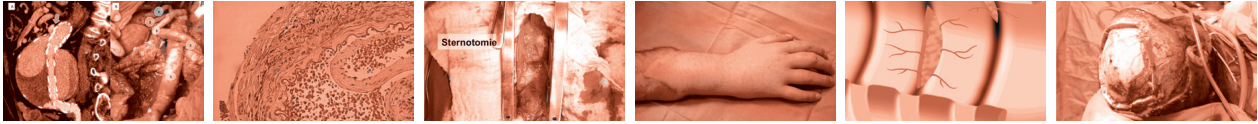
S narůstajícími zkušenostmi s transplantacemi kompozitních vaskularizovaných aloštěpů se zvyšují nároky na imunosupresivní léčbu. Vývoj v oblasti orgánových transplantací od devadesátých let 20. století vedl k téměř univerzálnímu používání úspěšné trojkombinace tacrolimus + MMF + steroidy, často po indukci depleční antilymfocytární protilátkou, nejčastěji thymoglobuliem. Tento postup přináší velmi dobré přežívání štěpů i po transplantaci příjemců s vyšším imunologickým rizikem a je logicky užíván většinou programů realizujících VCA, a to i přes to, že frekvence akutní rejekce zůstává velmi vysoká. Celoživotní imunosupresivní léčba je ale spojena s řadou nežádoucích účinků, potenciálně ohrožující příjemce štěpu. Zdá se, že právě jejich závažnost a frekvence tvoří překážku širšího rozšíření těchto transplantací, které na rozdíl od transplantací orgánů život nezachraňují ani neprodlužují. Řada autorů se proto shoduje na potřebě vytvořit dostatečně účinný postup vedoucí u příjemce k imunitoleranci zajišťující dlouhodobou funkci štěpu i bez podávání imunosuprese. Současná věda však přes značný pokrok zatím dostatečně spolehlivý alternativní postup ke konvenční imunosupresi nenabízí.

Literatura

1. Adam R, Karam V, Delvart V, Trunečka P, Samuel D, Bechstein WO, Němec P, Tisone G, Klempnauer J, Rossi M, Rummo OO, Dokmak S, Krawczyk M, Pratschke J, Kollmar O, Boudjema K, Colledan M, Ericzon BG, Manton G, Baccarani U, Neuhaus P, Paul A, Bachellier P, Zamboni F, Hanvesakul R, Muiesan P; European Liver Intestine Transplant Association (ELITA) improved survival in liver transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus in the European Liver Transplant Registry. *Am J Transplant* 2015; 15: 1267–1282.
2. Barbarino JM, Staats CE, Venkataraman R, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways. *Pharmacogenet Genomics* 2013; 23: 563–585.
3. Burra P, Rodriguez-Castro KI. Neoplastic disease after liver transplantation: Focus on de novo neoplasms. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8753–8768.
4. Cendales LC, Kanitakis J, Schneeberger S, Burns C, Ruiz P, Landin L, Rimmelink M, Hewitt CW, Landgren T, Lyons B, Drachenberg CB, Solez K, Kirk AD, Kleiner DE, Racusen L. The Banff 2007 working classification of skin-containing composite tissue allograft pathology. *Am J Transplant* 2008; 8: 1396–1400.
5. Dhesi S, Boland B, Colquhoun S. Alemtuzumab and liver transplantation: a review. *Curr Opin Organ Transplant* 2009; 14: 245–259.
6. Diaz-Siso JR, Bueno EM, Sisk GC, Marty FM, Pomahac B, Tullius SG. Vascularized composite tissue allotransplantation – state of the Art. *Clin Transplant* 2013; 27: 330–337.
7. Diaz-Siso JR, Fischer S, Sisk GC, Bueno E, Kueckelhaus M, Talbot S, Carty MJ, Treister NS, Marty F, Milford EL, Pomahac B, Tullius SG. Initial experience of dual maintenance immunosuppression with steroid withdrawal in vascular composite tissue allotransplantation. *Am J Transplant* 2015; 15: 1421–1431.
8. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Wolfe RA, Goodrich NP, Bayakly AR, Clarke CA, Copeland G, Finch JL, Fleissner ML, Goodman MT, Kahn A, Koch L, Lynch CF, Madeleine MM, Pawlish K, Rao C, Williams MA, Castenson D, Curry M, Parsons R, Fant G, Lin M. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011; 306: 1891–1901.
9. Fischer S, Lian CG, Kueckelhaus M, Strom TB, Edelman ER, Clark RA, Murphy GF, Chandraker AK, Riella LV, Tullius SG, Pomahac B. Acute rejection in vascularized composite al-

- lotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2014; 19: 531–544.
10. Florman S, Alloway R, Kalayoglu M, Lake K, Bak T, Klein A, Klintmalm G, Busque S, Brandenhagen D, Lake J, Wisemandle K, Fitzsimmons W, First MR. Conversion of stable liver transplant recipients from a twice-daily Prograf-based regimen to a once-daily modified release tacrolimus-based regimen. *Transplant Proc* 2005; 37: 1211–1213.
 11. Gorantla VS, Brandacher G, Schneeberger S, Zheng XX, Donnenberg AD, Losee JE, Lee WP. Favoring the risk-benefit balance for upper extremity transplantation – the Pittsburgh protocol. *Hand Clin* 2011; 27: 511–520, ix–x.
 12. Ippoliti G, Pellegrini C, Nieswandt V. Controversies about induction therapy. *Transplant Proc* 2011; 43: 2450–2452.
 13. Kamar N, Lavayssière L, Muscari F, Selves J, Guilbeau-Frugier C, Cardeau I, Esposito L, Cointault O, Nogier MB, Peron JM, Otal P, Fort M, Rostaing L. Early plasmapheresis and rituximab for acute humoral rejection after ABO-compatible liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3426–3430.
 14. Kaufman CL, Ouseph R, Blair B, Kutz JE, Tsai TM, Scheker LR, Tien HY, Moreno R, Ozyurekoglu T, Banegas R, Murphy E, Burns CB, Zaring R, Cook DF, Marvin MR. Graft vasculopathy in clinical hand transplantation. *Am J Transpl* 2012; 12: 1004–1016.
 15. Kawai T, Sachs DH, Sprangers B, Spitzer TR, Saidman SL, Zorn E, Tolckoff-Rubin N, Preffer F, Crisalli K, Gao B, Wong W, Morris H, LoCascio SA, Sayre P, Shonts B, Williams WW Jr, Smith RN, Colvin RB, Sykes M, Cosimi AB. Long-term results in recipients of combined HLA-mismatched kidney and bone marrow transplantation without maintenance immunosuppression. *Am J Transplant* 2014; 14: 1599–1611.
 16. Khalifian S, Brazio PS, Mohan R, Shaffer C, Brandacher G, Barth RN, Rodriguez ED. Facial transplantation: the first 9 years. *Lancet* 2014; 384(9960): 2153–2163.
 17. Kirk AD. Induction immunosuppression. *Transplantation* 2006; 82: 593–602.
 18. Koulmanda M, Pomahac B, Fan Z, Murphy GF, Strom TB. Hand transplants and the mandate for tolerance. *Curr Opin Organ Transplant* 2014; 19: 545–551.
 19. Kueckelhaus M, Fischer S, Seyda M, Bueno EM, Aycart MA, Alhefzi M, ElKhal A, Pomahac B, Tullius SG. Vascularized composite allotransplantation: current standards and novel approaches to prevent acute rejection and chronic allograft deterioration. *Transpl Int* 2015. doi: 10.1111/tri.12652 [Epub ahead of print].
 20. Lantieri L, Meningaud JP, Grimbert P, Bellivier F, Lefaucheur JP, Ortonne N, Benjoar MD, Lang P, Wolkenstein P. Repair of the lower and middle parts of the face by composite tissue allotransplantation in a patient with massive plexiform neurofibroma: a 1 year follow-up study. *Lancet* 2008; 372: 639–645.
 21. Lerut J, Bonaccorsi-Riani E, Finet P, Gianello P. Minimization of steroids in liver transplantation. *Transpl Int* 2009; 22: 2–19.
 22. Levitsky J. Next level of immunosuppression: Drug/Immune monitoring. *Liver transplantation* 2011; 17: S60–S65.
 23. MacKay BJ, Nacke E, Posner M. Hand transplantation: a review. *Bull Hosp Jt Dis* 2014; 72: 76–88.
 24. Murphy BD, Zuker RM, Borschel GM. Vascularized composite allotransplantation: An update on medical and surgical progress and remaining challenges. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013; 66: 1449–1455.
 25. Pengel LH, Liu LQ, Morris PJ. Do wound complications or lymphoceles occur more often in solid organ transplant recipients on mTOR inhibitors? A systematic review of randomized controlled trials. *Transpl Int* 2011; 24: 1216–1230.
 26. Petruzzo P, Dubernard JM. The international registry on hand and composite tissue allotransplantation. *Clin Transpl* 2011; 247–253.
 27. Pomahac B, Gobble RM, Schneeberger S. Facial and hand allotransplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 4: a015651.
 28. Schneeberger S, Gorantla VS, Brandacher G, Zeevi A, Demetris AJ, Lunz JG, Metes DM, Donnenberg AD, Shores JT, Dimartini AF, Kiss JE, Imbriglia JE, Azari K, Goitz RJ, Manders EK, Nguyen VT, Cooney DS, Wachtman GS, Keith JD, Fletcher DR, Macedo C, Planinsic R, Losee JE, Shapiro R, Starzl TE, Lee WP. Upper extremity transplantation using a cell-based protocol to minimize immunosuppression. *Ann Surg* 2013; 257: 345–351.

29. Schneeberger S, Khalifian S, Brandacher G. Immunosuppression and monitoring of rejection in hand transplantation. *Tech Hand Up Extrem Surg* 2013; 17: 208–214.
30. Sehgal SN. Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem* 1998; 31: 335–340.
31. Trunečka P. Imunosuprese po transplantaci jater, současnost a budoucnost. *Vnitř. Lék.* 2013; 59: 671–677.
32. Weissenbacher A, Hautz T, Pratschke J, Schneeberger S. Vascularized composite allografts and solid organ transplants: similarities and differences. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18: 640–644.



Klasifikace a specifika rejekce vaskularizovaných kompozitních alotransplantátů

Martin Molitor

Na rozdíl od běžně prováděných alogenních transplantací solidních orgánů, které jsou složené v podstatě z homogenní parenchymatózní tkáně uložené ve stromatu s cévami a nervy, v rekonstrukční chirurgii se transplantují celky složené z mnoha druhů tkání různého embryologického původu, různé komplexnosti a různé imunologické aktivity. Nejzřetelnějšími příklady jsou transplantace ruky, dolní končetiny, obličeje a břišní stěny. U těchto transplantátů je přítomná kůže (epidermis a dermis), podkožní tuková tkáň, fascie, svaly, šlachy, vazy, nervy, cévy, kosti a kostní dřeň, chrupavka, periost, synoviální tkáň, sliznice, mízní uzliny, slinné žlázy apod. Dále pak se v rekonstrukční chirurgii transplantují orgány, které jsou víceméně homogenní a podobné jiným běžně transplantovaným orgánům. Patří sem larynx, trachea, jazyk, penis a děloha. Nakonec se transplantují i jednotlivé tkáně, často dokonce bez obnovení prokrvení. Sem můžeme zařadit kost a chrupavku, šlachy, nervy a cévy.

5.1 Antigenní rozdílnost tkání

Již od poloviny 20. století je známo, že ne všechny tkáně jsou stejně imunogenní, tedy nejsou stejně citlivé na rejekční reakci příjemce. Zkušenosti získané na poli alogenních transplantací kompozitních tkání jak v experimentu, tak i v klinické praxi potvrdily, že jednotlivé části kompozitního orgánu reagují s recipientovým imunitním systémem s individuálním stupněm antigenicity. Různé tkáně také mohou podléhat rejekci rozdílným mechanismem. Například sval vyvolává primárně silnou celulární rejekci, a to

často silnější než kůže, zatímco kůže vyvolává celkově nejintenzivnější smíšenou reakci, tedy celulární i humorální.

Všeobecně nejvíce imunogenní tkání je kůže. Tato tvoří primární bariéru a ochranu před cizími antigeny. Je proto bohatá na profesionální imunokompetentní buňky. Obsahuje zejména velké množství antigen prezentujících Langerhansových a jiných dendritických buněk, ale také keratinocyty, Merkelovy buňky, melanocyty a jiné. Produkuje velké množství tkáňově-specifických antigenů (Skn antigeny) a cytokinů (epidermis je nazývána cytokinovou továrnou). Kůže obsahuje velké množství extracelulární matrix se specifickou proteinovou skladbou. Téměř polovina buněk kůže má vztah k imunitnímu systému a unikátní obranná schopnost kůže se proto popisuje jako **kožní imunitní systém**.

Jeden z prvních, kdo popsal rozdíly v rejekci kůže a jiných orgánů, byl Sakai, který zjistil rozdíly v intenzitě rejekce ledviny a kožního štěpu. Podrobněji se pak problematikou zabýval Russel v roce 1978. Zjistil, že zatímco ledvinový štěp byl po transplantaci funkční více než 100 dnů, kožní štěp byl odmítnut akutně.

Z výsledků výše uvedených prací vyvstala úvaha, zda to není ischemický stres u nevascularizovaného kožního štěpu, který je zodpovědný za akutní nástup rejekce. Tyto úvahy byly vyvráceny několika experimenty, které srovnávaly transplantaci nevascularizovaného kožního štěpu a vascularizovaného kožního laloku. V obou případech došlo k identickému průběhu rejekce.

Na základě experimentů byl sestaven jakýsi „rejekční žebřík“, který vyjadřuje míru ochoty jednotlivě

vých tkání k rejekční reakci. Pokud bereme v úvahu celkovou rejekční reakci (celulární i humorální), pak na prvním místě je kůže, poté kostní dřev následována podkožní tkání, kostí a svalem, a nejméně imunogenní jsou cévy, nervy, chrupavka a šlachy. Pokud bereme v úvahu solidní orgány, pak z experimentálních a klinických zkušeností se usuzuje, že střevo a plíce mají podobnou afinitu k rejekci jako kůže. Steinmuller seřadil tkáň a orgány s ohledem na rejekční pohotovost následovně: kůže, tenké střevo, plíce, kostní dřev, pankreas, srdce, ledviny a játra.

5.2 Vztah mezi objemem transplantované tkáně a rejekcí

Zajímavým zjištěním také bylo, že větší objem transplantované tkáně nebo transplantovaná kompozitní tkáň jako celek vyvolávají odmítavou reakci později a mírnějšího stupně, než je pozorováno u transplantace jednotlivé tkáně či orgánu samostatně. Toto zjištění poprvé popsal Terasaki v experimentu na kuřatech a po něm Zotikov na krysách. Druhý autor studoval rozdíl v rejekci malých a velkých kožních štěpů. Zjistil, že velké kožní štěpy vykazovaly rejekci mírnějšího stupně a později než štěpy malé. Zatímco malé štěpy (cca 1 cm²) přežívaly méně než 2 týdny a pak podlely nekrotizaci, velké (mezi 30–60 cm², tedy cca 1/3 celkové plochy povrchu krysy) přežívaly déle, některé dokonce více než 8 měsíců, přičemž si zachovaly normální histologickou strukturu. V experimentu na imunosuprimovaných psech se také zjistilo, že při transplantaci kožního štěpu a ledviny od stejného dárce simultánně přežíval kožní štěp delší dobu, než pokud byl transplantován samostatně. Stejný fenomén byl pak pozorován i v jiných experimentech. Autoři studií se nad důvodem tohoto jevu zamýšleli a vyslovili dvě teorie. První je možnost vzniku chimérismu s oslabením imunitní reakce příjemce. Druhou možností je vznik jakési imunitní paralýzy z důvodu zahlcení recipienta velkým objemem cizích antigenů.

Z hlediska klinického je také důležitý vztah mezi transplantovaným kožním ostrovem a jinými tkáněmi nebo orgány. Je nutné zodpovědět zejména otázku, zda současná transplantace kožního ostrova v jakékoli formě, pokud není nutná jako součást transplantace, nemůže zvýšit riziko vzniku rejekce. Silně imunogenní kůže se logicky jeví jako možný

spouštěč rejekce. Existují však pozorování, která naznačují, že kožní štěp má spíše protektivní účinek na jiný orgán. Zdá se, že aktivované T lymfocyty mohou být při rejekci odkloněny směrem k nejvíce imunogennímu kožnímu ostrovu. Tím může být postponována rejekce transplantovaného jiného orgánu.

5.3 Split tolerance

Rozdílnost imunogenicity jednotlivých tkání se projevuje ještě fenoménem tzv. rozštěpené tolerance (split tolerance). Jev poprvé popsal a pojmenoval v roce 1959 Billingham. Jedná se o situaci, kdy jedna tkáň od stejného dárce je příjemcem tolerována, zatímco jiná je odmítnuta. V experimentu na prasatech pozoroval rozštěpenou toleranci u transplantované končetiny Mathes. Epidermis byla odmítnuta, ostatní tkáň včetně dermis zůstala bez známek akutní rejekce pouze se stacionární lehkou lymfocytární infiltrací. Rozštěpená tolerance byla potvrzena i u pacientů po transplantaci rukou z Francie, Rakouska a Číny. Histologickým vyšetřením se prokázalo, že známky rejekce byly přítomné jen v kůži, nikoliv v ostatních tkáních. První pacient po úspěšné transplantaci ruky v roce 1998 přestal 4 měsíce po transplantaci užívat imunosupresivní terapii. Dva a půl roku po výkonu byla transplantovaná ruka amputována. Histologické vyšetření potvrdilo rozštěpenou toleranci, kde epidermis jevila nejzávažnější stupeň rejekce, ostatní tkáň pouze mírný nebo žádný.

5.4 Vizuální a histologické známky rejekce kůže

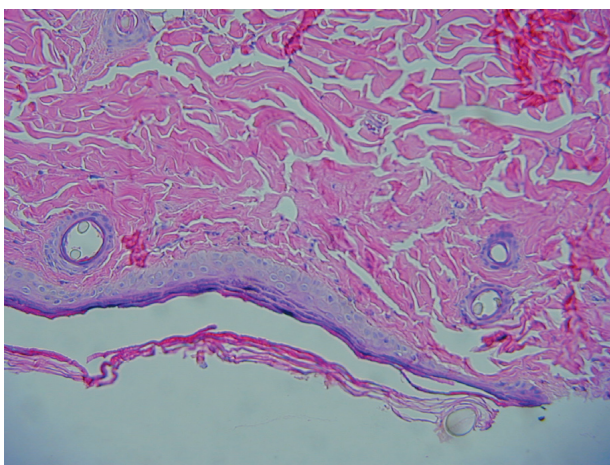
Dle klinických zkušeností tvoří vizuální známky rejekce kůže v časném období nepravidelně rozesté asymptomatické erytematózní makuly nebo difuzní erytém. Pokud se léčebně nezasáhne, mohou změny progredovat ve formě akutní rejekce do generalizovaného zarudnutí se silným otokem. Dochází ke vzniku papulózně-bulózního exantému s postupnou epidermolýzou, nekrotizací a s čarovitým olupováním epidermis. Při pozvolném průběhu pokračují změny do chronické rejekce. Erytematózní makuly přecházejí do zarudlých nebo nafialovělých šupinatých papul, které splývají a tvoří mapovitá ložiska lichenoidního nebo psoriatického vzhledu. Změny mohou zasáhnout i kožní adnexa a nehty.

Histologické změny při akutní rejekci kůže byly popsány a klasifikovány do skórovacího systému již v roce 1999. Vycházelo se z experimentálních prací na prasatech. Pozdější podrobná vyšetření prováděná u pacientů s transplantacemi rukou a obličeje vedla k vyvinutí několika dalších skórovacích systémů s lepší využitelností v humánní medicíně. Celkově vzniklo pět skórovacích systémů. Všechny popisovaly téměř identické změny v dermis a epidermis a rovněž byly tyto změny velmi podobným způsobem rozčleněny do stadií. Kanitakis k histologickému nálezu připojil klinický korelát, čímž současně vytvořil skórovací systém vizuálních změn rejekce kůže.

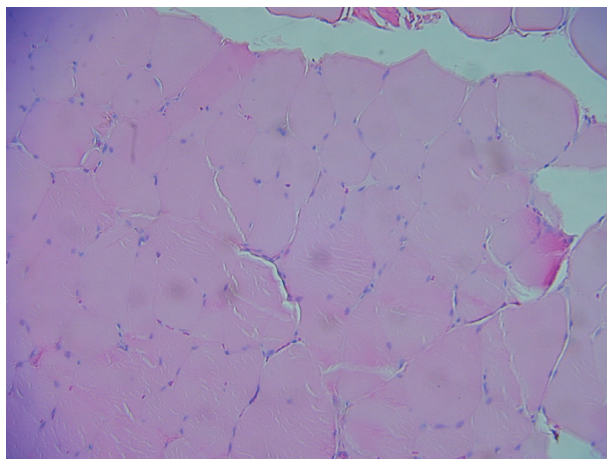
- stupeň 0: bez rejekce – kůže má normální histologický nález, ojediněle mohou být přítomné lymfocyty. Klinicky je kůže beze změn (obr. 5.1a–d).



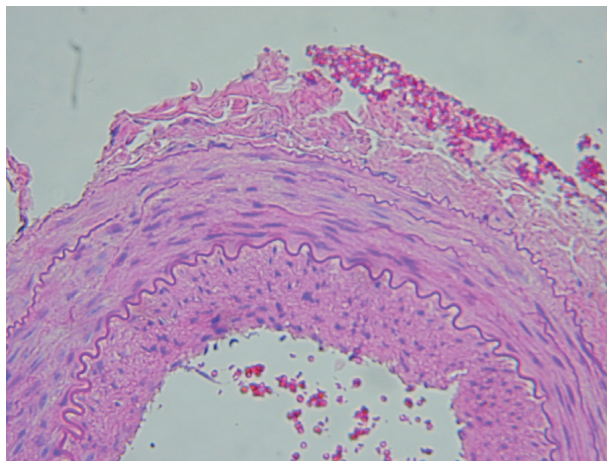
Obr. 5.1a Transplantovaná končetina u krysy bez rejekce (z archivu autora)



Obr. 5.1b Histologický obraz kůže krysy při zvětšení 30× (z archivu autora)



Obr. 5.1c Histologický obraz svalů krysy při zvětšení 30× (z archivu autora)

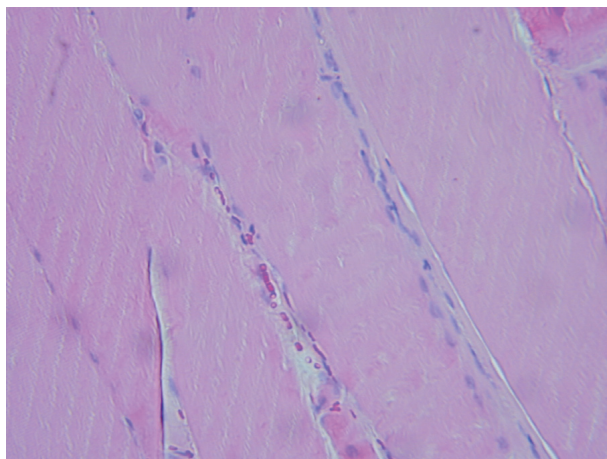


Obr. 5.1d Histologický obraz arterie krysy při zvětšení 30× (z archivu autora)

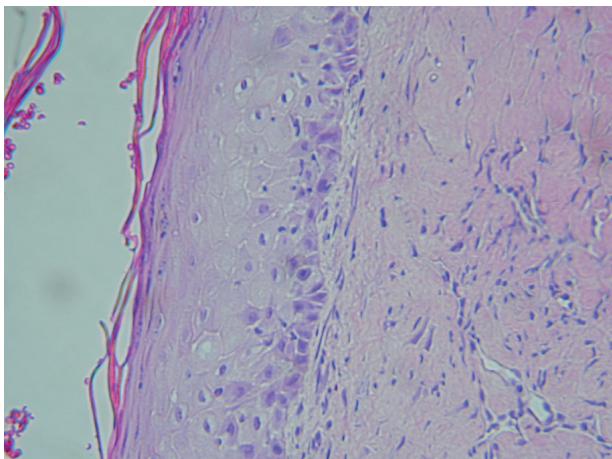
- stupeň I: mírná rejekce – mírná infiltrace dermis lymfocyty, které tvoří kolem cév shluky až manžetová seskupení. Epidermis není zasažena. Klinicky v tomto stadiu může být kůže beze změn nebo jsou přítomné narůžovělé makuly (obr. 5.2a–d).



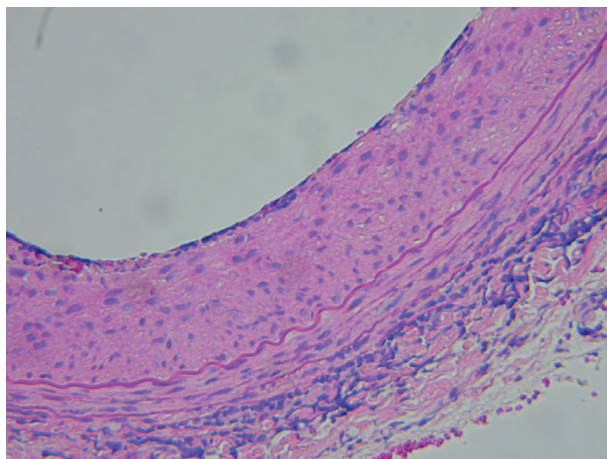
Obr. 5.2a *Transplantovaná končetina u krysy s rejekcí I. stupně (z archivu autora)*



Obr. 5.2c *Histologický obraz rejekce svalů krysy I. stupně (klasifikace dle Zdichavského) při zvětšení 30× (z archivu autora)*



Obr. 5.2b *Histologický obraz rejekce kůže krysy I. stupně (klasifikace dle Zdichavského) při zvětšení 30× (z archivu autora)*

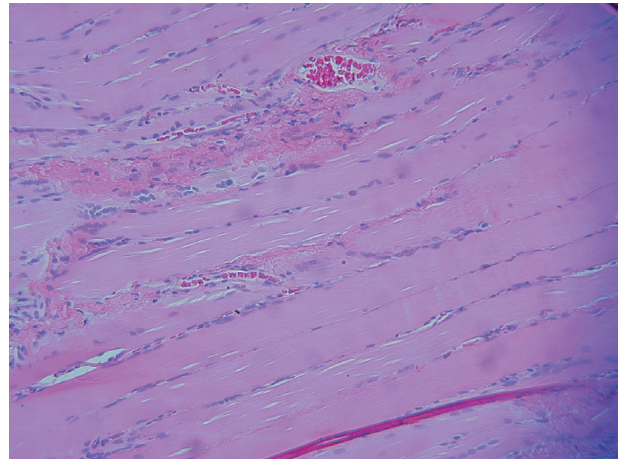


Obr. 5.2d *Histologický obraz rejekce arterie krysy I. stupně (klasifikace dle Zdichavského) při zvětšení 30× (z archivu autora)*

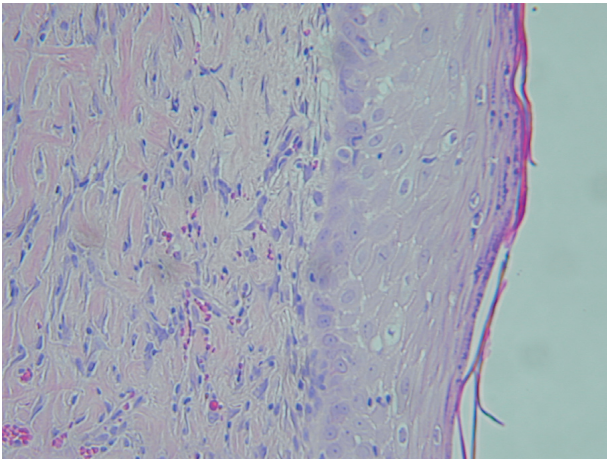
- stupeň II: střední rejekce – denznější lymfocytární infiltrát dermis tvořící větší agregáty kolem cév i mezi kolagenními vlákny. Mohou být přítomné monocyty a histiocyty. Epidermis je bez poškození nebo jsou přítomné mírné změny ve smyslu infiltrace zánětlivými buňkami a/nebo intercelulární otok. Klinicky jsou přítomné nepravidelně rozestete erytematózní makulózní léze (obr. 5.3a–d).



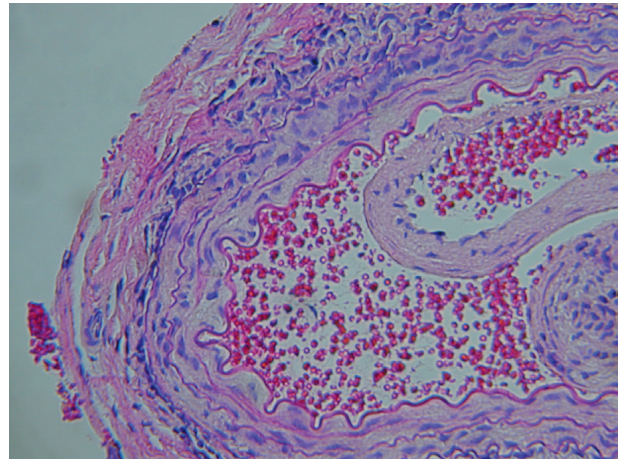
Obr. 5.3a Transplantovaná končetina u krysy s rejekcí II. stupně (z archivu autora)



Obr. 5.3c Histologický obraz rejekce svalů krysy II. stupně (klasifikace dle Zdichavského) při zvětšení 30× (z archivu autora)



Obr. 5.3b Histologický obraz rejekce kůže krysy II. stupně (klasifikace dle Zdichavského) při zvětšení 30× (z archivu autora)



Obr. 5.3d Histologický obraz rejekce arterie krysy II. stupně (klasifikace dle Zdichavského) při zvětšení 30× (z archivu autora)

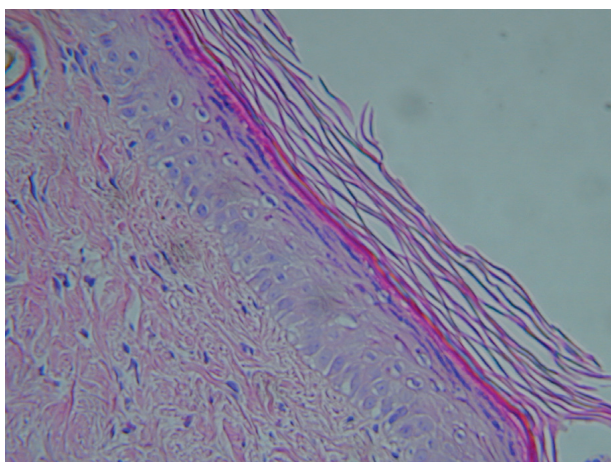
- stupeň III: těžká rejekce – tvoří se nodulární depozita lymfocytů zejména v horní a střední dermis a kolem větších cév nebo ekkrinních žláz. Vždy je zasažena epidermis s nekrotickými keratinocyty, vakuolární degenerací bazální vrstvy a infiltrací lymfocytů. Může být přítomná epidermální hyperplazie. Klinicky toto stadium koresponduje s papulárním erytémem, kdy papuly mohou být solitérní nebo splývají do mapovitých plaků (obr. 5.4a,b).



Obr. 5.4a *Transplantovaná končetina u krysy s rejekcí III. stupně (z archivu autora)*



Obr. 5.5a *Transplantovaná končetina u krysy s rejekcí IV. stupně – časné stadium (z archivu autora)*



Obr. 5.4b *Histologický obraz rejekce kůže krysy III. stupně (klasifikace dle Zdichavského) při zvětšení 30x (z archivu autora)*



Obr. 5.5b *Transplantovaná končetina u krysy s rejekcí IV. stupně – pozdní stadium (z archivu autora)*

• stupeň IV: velmi těžká rejekce – dermis obsahuje velká zánětlivá ložiska kolem cév, vlasových folikulů a ekrinních žláz. Menší ložiska jsou přítomná kolem nervů a hmatových tělísek a mohou zasahovat do hypodermis. Cévní stěna v dermis může mít místy těžkou lymfocytární infiltraci. Epidermis je místy ztlustělá, hyperplastická s lichenoidními ložisky, místy může být naopak ztenčená. Je v ní bohatá lymfocytární infiltrace. Destrukce bazální vrstvy vede k odštěpování epidermis. Klinicky je kůže oteklá se splývavými zarudlými zbytnělými ložisky, místy mohou být superficiální eroze a nekrotická ložiska (obr. 5.5a,b).

Pro hodnocení a možnost srovnávání výsledků jednotlivých center, provádějících alogenní transplantace kompozitních tkání, bylo důležité, aby se při hodnocení rejekce používal jednotný systém. Takový systém vznikl jako konsenzus z diskuze na sympoziu věnovanému transplantacím kompozitních tkání v rámci 9. Banffovy konference alotransplantační patologie v roce 2007. Na kongresu byli přítomni všichni autoři předchozích skórovacích systémů a také zástupci všech důležitých pracovišť, která se zabývala transplantací kompozitních tkání. Na základě diskuze byl vypracován jednotný pětistupňový skórovací systém, který se doporučuje ke všeobecnému použití. Systém vyjadřuje závažnost rejekce a umožňuje sledování její dynamiky. Tím je

umožněná adekvátní léčebná reakce a přizpůsobení imunosupresivní terapie.

- stupeň 0: bez rejekce – bez infiltrátu nebo ojedinělý zánětlivý infiltrát
- stupeň I: mírná rejekce – mírný perivaskulární infiltrát bez zasažení epidermis
- stupeň II: střední rejekce – střední až závažná perivaskulární inflamace s nebo bez epidermální reakce. Postižení epidermis a adnex zahrnuje spongiózu a exocytózu, není přítomná dyskeratóza a apoptóza.
- stupeň III: těžká rejekce – denzní zánět se zasažením epidermis s epiteliální apoptózou, dyskeratózou a/nebo keratinolýzou
- stupeň IV: nekrotizující akutní rejekce – nekróza epidermis nebo jiných kožních struktur

Vizuální změny na kůži v souvislosti se závažností rejekce nebyly pro svou rozmanitost a nízkou senzitivitu a specifitu na kongresu klasifikovány. Pro základní informaci a potenciální klinickou důležitost lze využít klinickou korelaci, jak ji popisuje Kanitakis a jak je uvedena výše.

Pro klasifikaci chronické rejekce v současnosti chybí dostatek dat. Proto na kongresu klasifikace chronické rejekce nebyla provedena. Chronická rejekce je podstatně více ovlivněna dalšími změnami, jako jsou úrazy, záněty různé etiologie, přídatné nemoci, plánované nebo neplánované změny medicace, compliance pacienta apod.

5.5 Kůže jako marker rejekce jiných tkání nebo orgánů

Je dostatečně prokázáno, že kůže je nejčastějším primárním cílem rejekční reakce a ta se u ní projevuje nejintenzivněji. Dispozice kůže k akutní rejekci je samozřejmě nevýhodou, protože vyžaduje vyšší dávky imunosupresivních léků a představuje rizikový faktor selhání celé transplantace. Na druhé straně má také pozitiva. Je to orgán přístupný vizuálnímu vyšetření a projevy akutní rejekce (zarudnutí, otok, makulózní nebo papulózní exantém) se dají zachytit časné bez nutnosti provádění biopsií nebo speciálních laboratorních testů. Někteří autoři uvádějí, že klinické a histologické sledování rejekce kůže se jeví spolehlivější než jiné lokální či celkové změny (zánět, teplota) nebo biologické testy (CRP apod.). Znamky rejekce kůže tedy mohou signalizovat začátek rejekce celé kompozitní tkáně nebo jiného orgánu.

Dá se pak terapeuticky zasáhnout dříve, než jsou tyto rejekcí zasaženy.

Logicky se pak nabízí úvaha, zda kůže může sloužit jako ukazatel rejekce celého kompozitního orgánu, obsahujícího kůži, nebo i solidních orgánů, transplantovaných simultánně s monitorovacím kožním lalokem nebo štěpem.

V pokusu na krysách tuto tezi studoval Moliator a Zamfirescu ve svých protokolech na krysách u transplantace končetiny v kombinaci s kožním štěpem. Vizuální i histologické známky rejekce se signifikantně dříve projevily na kožním štěpu. Výsledky však nebyly zcela přesvědčivé a nebylo proto možné prohlásit, že rejekce se na kožním štěpu vždy projeví dříve než na končetině a kožní štěp tedy může sloužit jako spolehlivý marker. U klinické transplantace ruky italský tým využil u všech svých tří pacientů kožní štěp jako monitor rejekce. Kožní štěp velikosti přibližně 12 × 9 cm byl odebrán z předloktí dárce a byl vsítý do vytvořeného povrchového defektu hýždě příjemce. U prvního pacienta se známky rejekce projevily dříve na kožním štěpu než na transplantované ruce, a to o 7 dní. Nicméně lékaři čekali na známky rejekce i na kůži ruky, pak teprve léčebně zasáhli a zvýšili dávky imunosuprese. Na základě této zkušenosti u dalších dvou pacientů modifikovali imunosupresivní terapii okamžitě po prvních znamkách rejekce na kožním štěpu. U těchto dvou pacientů se pak akutní rejekce na transplantované ruce vůbec neprojevila. U transplantace obličeje v kombinaci s fasciokutánním předloketním lalokem byla potvrzena korelace rejekce mezi oběma transplantovanými štěpy. Rejekce kůže obličeje a kožního laloku nastupovala přibližně ve stejném období i se stejnou intenzitou. Tato synchronnost byla nejspíše způsobena tím, že u transplantace obličeje je kůže s podkožím a fasciemi zcela dominantní částí štěpu. Ostatní tkáně jsou zastoupené podstatně méně.

Zkušenosti se simultánní transplantací střeva v kombinaci s břišní stěnou nebo fasciokutánním předloketním lalokem ukázaly, že v případě kombinovaného výkonu byl výskyt rejekce střeva méně častý. U pacientů s kombinovanou transplantací viscerálních orgánů a břišní stěny se kůže břišní stěny projevila jako užitečný marker rejekce u pěti nemocných. U všech pěti se objevily známky rejekce kůže. Čtyři pacienti byli léčeni ihned a k rejekci střeva u nich nedošlo. Pátý pacient se do nemocnice dostal až 7. den po objevení se známek rejekce kůže s průjmem. Byla u něj prokázána rejekce kůže třetí-

ho stupně a mírná rejekce střeva. Kožní ostrov břišní stěny byl také nápomocný při diagnostice Graft- Versus-Host Disease (GVHD). Generalizovaný kožní exantém zasáhl celé tělo, ale nebyl přítomný na kůži abdominálního štěpu. U transplantace trachey v Belgii v jednom případě byla současně provedena transplantace kožního štěpu za levý boltec. Trachea i kožní štěp se přihojily bez komplikací. Měsíc po vysazení imunosuprese došlo k rejkci a nekroze kožního štěpu, trachea však zůstala vitální bez známek rejekce. Nakonec u transplantace kolenního kloubu s kožním ostrovem se tento projevil jako užitečný marker rejekce. Vizuální známky rejekce kůže byly ověřené histologickým vyšetřením a biopsie ze synovie kloubu potvrdila i rejkci kloubu.

Dle dosavadních pozorování kožní ostrov nebo kůže transplantovaného kompozitního celku může v některých případech sloužit jako časný marker rejekce. Výsledky sledování nejsou ale konstantní a spolehlivost kůže jako monitoru rejekce není zcela zaručena. Neexistují jednoznačné důkazy, že rejekce kůže se vždy projeví dříve než rejekce jiných orgánů. Také není prokázáno, že pokud dojde k rejkci kůže, dojde později vždy i k rejkci jiných orgánů.

5.6 Akutní rejekce VCA

Přesný výskyt případů akutní rejekce u doposud provedených transplantací kompozitních tkání se jen těžko dá přesně zjistit. Nejvíce sledované a nejlépe dokumentované jsou transplantace rukou a obličeje. U těchto dvou typů VCA se jedna nebo více epizod akutní rejekce vyskytla do 1 roku po výkonu u 71 % příjemců ruky a u 60 % příjemců obličeje. Do 5 let po transplantaci počty narůstají a jsou 84 % a 62 % u rukou a obličeje.

5.7 Chronická rejekce VCA

Chronická rejekce u solidních orgánů vede k nenávratné ztrátě funkce orgánu a dá se proto předpokládat, že stejně tomu bude i u VCA. Rozvoj chronické rejekce vyžaduje většinou delší čas, a proto jsou znalosti o tomto problému limitované a ze stejného důvodu neexistuje zatím oficiální definice chronické rejekce u VCA. Nicméně je možné, že výskyt chronické rejekce u VCA bude nižší než u solidních orgánů, a to zejména z důvodu, že je zde velmi dob-

ře detekovatelná akutní rejekce, která se projeví na kůži, a je proto velmi rychle a účinně zaléčená. Také část VCA obsahuje kostní dřev, která může potencovat vznik chimérismu a lepší toleranci štěpu. Dle současných zkušeností patří mezi známky chronické rejekce u VCA zúžení cév s myointimální proliferací a postupnou obliterací lumenu cév s ischemickým poškozením tkání. Tyto změny byly sledovány v klinické praxi u rukou v a. radialis i ulnaris i v cévách sentinelového kožního štěpu. Dochází k atrofii kůže a svalů, fibróze hlubokých tkání, lymfedému, ztrátě kožních adnex a degenerativním změnám nehtů. Klinicky lze také na kůži sledovat psoriatické plaky, změny ve smyslu purpury, ulcerací, sklerodermoidní indurace se změnami pigmentace apod. Také může dojít k celkové atrofii tkání se ztenčením prstů a ztrátou nehtů. Tyto změny vedou k omezení funkce štěpu s chronickými bolestmi. Klinické i histologické změny stejného charakteru byly sledovány i v experimentech s VCA u non-humánních primátů i jiných zvířat. Změny se mohou vyskytnout i v případě stabilního klinického nálezu s dobře nastavenou imunosupresivní terapií bez epizod akutní rejekce.

V současnosti jsou popsány případy chronické rejekce zejména u příjemců obličeje a rukou. U transplantace ruky byla chronická rejekce referována z center v Lyonu, Innsbrucku a USA. V USA se chronická rejekce vyskytla u pěti pacientů z šesti transplantovaných. V jednom případě musela být ruka 9 měsíců po výkonu z důvodu terminální ischemie amputována. Dle údajů z registru VCA se chronická rejekce vyskytla přibližně u 11 % provedených transplantací ruky.

U transplantace obličeje byla popsána chronická rejekce v USA se sklerózou kůže, atrofií kosti a svalů s omezeným otevíráním úst 18 měsíců po transplantaci, další byla referována z Francie.

U transplantace kostí a kloubů byl výskyt chronické rejekce popsán v jednom případě 3 roky po výkonu se ztrátou štěpu 5 let po operaci z důvodu infekce.

Zdá se, že většinou je chronická rejekce vztažena k insuficientní udržující imunosupresivní terapii. Někteří příjemci dobrovolně přestali užívat imunosupresivní terapii, u jiných byla udržovací imunosupresivní léčba podceněna (např. u jednoho pacienta použitá imunosuprese obsahující pouze tacrolimus a mycophenolate mofetil bez kortikoidů). V jednom případě byl rozvoj chronické rejekce vztažen nejspíše k tomu, že z důvodu onkologického onemocnění

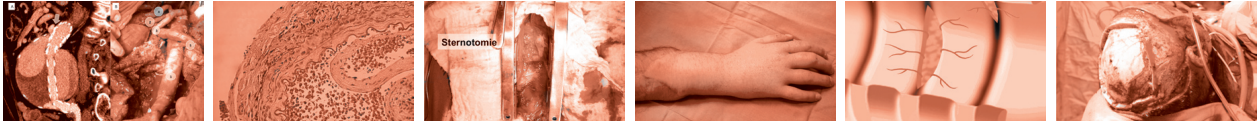
musela být snížena imunosupresivní terapie a aplikována chemoterapie.

Léčba chronické rejekce je velmi obtížná a většinou neúspěšná. Zatím s ní nejsou větší zkušenosti a pouze v jednom případě se kombinovanou agresivní léčbou intravenózními imunoglobuliny, plazmaferézou a změnou mycophenolate mofetilu na rapamycin podařilo zastavit progresi chronické rejekce. U všech ostatních pacientů vedl rozvoj chronické rejekce k následné amputaci celého štetpu, v jednom případě etapovitě (několik prstů a následně celá ruka).

Literatura

1. Bejarano P, Levi DM, Nassiri M, Vincek V, Garcia M, Wepler D, Selvaggi G, Kato T, Tzakis A. The pathology of full-thickness cadaver skin transplant for large abdominal defects: a proposed grading system for skin allograft acute rejection. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 670–675.
2. Bendon Ch, Reddy S, Friend P, Vaidya A, Giele H. The use of sentinel flaps to monitor organ rejection in visceral transplants. Abstract from 12th. Congress of IHCTAS, Philadelphia April 15–18, 2015, MO-03. Dostupné na: http://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2015/06002/Abstracts_from_the_12th_Congress_of_the.1.aspx
3. Billingham R, Brendt L. Quantitative studies on tissue transplantation immunity: IV. Induction of tolerance in newborn mice and studies on the phenomenon of runt disease. *Philos Trans R Soc Lond Biol Sci* 1959; 242: 439.
4. Bos JD, Das PK, Kpsenberg ML. The skin immune system (SIS). Bos JD. (ed.) *Skin immune system (SIS)* (ed 2). Boca Raton: CRC Press 1997; 9.
5. Cendales L, Kirk A, Moresi M, Ruiz P, Kleiner D. Composite tissue allotransplantation: Classification of clinical acute skin rejection. *Transplantation* 2006; 81: 418–422.
6. Cendales L, Kleiner D. Proposed classification of human composite tissue allograft acute rejection. *Am J Transplant* 2003; 3(5 Suppl): S154.
7. Cendales, LC, Kanitakis J, Schneeberger S, Burns C, Ruiz P, Landin L, Rimmelin M, Hewitt CW, Landgren T, Lyons B, Drachenberg CB, Solez K, Kirk AD, Kleiner DE, Racusen L. The banff 2007 working classification of skin-containing composite tissue allograft pathology. *Am J Transpl* 2008; 8: 1396–1400.
8. Cho SI, Marcus FS, Kountz SL. A new model for study of allograft rejection in the rat: Use of skin with an intact vascular pedicle. I: Effect of vascularity on allograft survival. *Transplantation* 1972; 13: 486–492.
9. Cipriani R, Contedini F, Santoli M, Gelati C, Sgarzani R, Cucchetti A, Lauro A, Pinna AD. Abdominal wall transplantation with microsurgical technique. *Am J Transpl* 2007; 7: 1304–1307.
10. Duguesnoy RJ. Is histocompatibility testing needed for composite tissue transplantation? *Transplant Proc* 1998; 30: 2724–2728.
11. Gerlach UA, Vrakas G, Sawitzki B, Macedo R, Reddy S, Friend PJ, Giele H, Vaidya A. Abdominal wall transplantation: skin as a sentinel marker for rejection. *Am J Transpl* 2016; 16(6): 1892–1900.
12. Giele H, Bendon C, Reddy S, Ramcharan R, Sinha S, Friend P, Vaidya A. Remote revascularization of abdominal wall transplants using the forearm. *Am J Transpl* 2014; 14: 1410–1416.
13. Harashina T, Mikata A, Epstein LL, Fujino T. Rejection phenomena after homotransplantations of skin flaps in dogs by microvascular technique. *Plast Reconstr Surg* 1973; 52(4): 390–393.
14. Kanitakis J, Jullien D, Petruzzo P, Hakim N, Claudy A, Revillard JP, Owen E, Dubernard JM. Clinico-pathologic features of graft rejection in the first human hand allograft. *Transplantation* 2003; 76: 688–693.
15. Kanitakis J, Petruzzo P, Jullien D, Badet L, Dezza MC, Claudy A, Lanzetta M, Hakim N, Owen E, Dubernard JM. Pathological score for the evaluation of allograft rejection in human hand (composite tissue) allotransplantation. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 235–238.
16. Kanitakis J. Skin rejection in human hand allografts: histological findings and grading system. *Hand transplantation*. In M. Lanzetta, JM. Dubernard (eds.) Italia: Springer-Verlag 2007, 249–258.
17. Kueckelhaus M, Fischer S, Lian CG, Bueno EM, Marty FM, Tullius SG, Pribaz JJ, Murphy GJ, Pomahac B. Utility of sentinel flaps in assessing facial allograft rejection. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135(1): 250–258.

18. Lanzetta M, Rovati L. Monitoring rejection with a distant sentinel skin graft. Hand transplantation. In Lanzetta M, Dubernard JM (eds.) Italia: Springer-Verlag 2007; 263–268.
19. Lee WP, Yaremchuk MJ, Pan YC, Tandolph MA, Ta CM, Weiland AJ. Relative antigenicity of components of a vascularized limb allograft. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87(3): 401–411.
20. Levi DM, Tzakis AG, Kato T, Madariaga J, Mital NK, Nery J, Nishida S, Ruiz P. Transplantation of the abdominal wall. *Lancet* 2003; 361: 2173–2176.
21. Lugar TA, Beissert S, Schwarz T. The epidermal cytokine network. In Bos JD (ed.) *Skin immune system (SIS)* (ed 2). Boca Raton: CRC Press 1997; 271.
22. Mathes D, Randolph M, Solari M, Nazzari J, Nielsen GP, Scott AJ, Sachs D, Lee WPA. Split tolerance to a composite tissue allograft in swine model. *Transplantation* 2003; 75(1): 25–31.
23. Moseley RV, Sheil AGR, Mitchell RM, Murray JE. Immunologic relationships between skin and kidney homografts in dogs on immunosuppressive therapy. *Transplantation* 1966; 4: 678–687.
24. Narula J, Bennett LE, DiSalvo T, Hosenpud JD, Semigran MJ, Dec GW. Outcomes in recipients of combined heart-kidney transplantation: Multiorgan same-donor transplant study of the International Society of Heart and Lung Transplantation/United Network of Organ Sharing Scientific Registry. *Transplantation* 1997; 63: 861–867.
25. Prop J, Nieuwenhuis P, Wildevuur CRH. Lung allograft rejection in the rat. I: accelerated rejection caused by graft lymphocytes. *Transplantation* 1985; 40: 25–30.
26. Rana A, Robles S, Russo MJ, Halazun KJ, Woodland DC, Witkowski P, Ratner LE, Hardy MA. The combined organ effect protection against rejection? *Ann Surg* 2008; 248: 871–879.
27. Russel PS, Chase CM, Colvin RB, Plate JM. Kidney transplants in mice: An analysis of the immune status of mice bearing long-term H-2 incompatible transplants. *J Exp Med* 1978; 147: 1449–1468.
28. Sakai A. Antigenicity of skin and kidney in the rat as studied in the transplantation model. *Transplantation* 1969; 8: 882–887.
29. Schneeberger S, Gorantla VS, Hautz T, Pulikottil B, Margreiter R, Lee WPA. Immunosuppression and rejection in human hand transplantation. *Transpl Proc* 2009; 41: 472–475.
30. Schneeberger S, Kreczy A, Brandacher G, Steurer W, Margreiter R. Steroid and ATG-resistant rejection after double forearm transplantation responds to Campath-1H. *Am J Transpl* 2004; 4: 1372–1374.
31. Steinmuller D. The enigma of skin allograft rejection. *Transpl Rev* 1998; 12(1): 42–57.
32. Terasaki PI, Longmire WP, Cannon JA. The effect of size and donor age on survival of skin homografts in newly hatched chicks. *Transpl Bull* 1957; 4(3): 112–113.
33. Wustrack KO, Gruber RP, Lucas ZJ. Immunologic enhancement of skin allografts in the rat: Role of vascular and lymphatic reconstitution. *Transplantation* 1975; 19: 156–165.
34. Zamfirescu DG, Owen E, Lascar I, Molitor M, Zegrea I, Popescu M, Bishop GA, Lauer CA, Simionescu M, Klimov M, Lanzetta M. Sentinel skin allograft – a reliable marker for monitoring of composite tissue transplant rejection. *Transpl Proc* 2009; 41(2): 503–508.
35. Zdichavski M, Jones JW, Ustuner ET, Ren X, Edelstein J, Maldonado C, Breidenbach W, Gruber SA, Ray M, Barker JH. Scoring of skin rejection in a swine composite tissue allograft model. *J Surg Res* 1999; 85: 1–8.
36. Zhang Z, Zhu L, Quan D, Garcia B, Ozcay N, Duff J, Stiller C, Lazarovits A, Grant D, Zhong R. Pattern of liver, kidney, heart and intestine allograft rejection in different mouse strain combinations. *Transplantation* 1996; 62: 1267–1272.
37. Zotikov EA, Budik VM, Puza A. Some peculiarities of the survival time of skin homografts. *Annals of Transpl* 1960; 87: 166–172.



Transplantation tolerance

Dragos Zamfirescu, Andreea Grosu-Bularda

Vascularized Composite tissue Allograft (VCA) is a recent reconstructive entity that bases on the restoration of deformity by the allotransplantation of a vascularized tissue unit with more components. VCA has a huge potential in replacement of extensive tissue defects, since the field emerged with the first hand transplant performed in France in 1998, offering a viable treatment option for injuries and defects that involve multiple layers of functional tissue, impossible to repair using conventional surgical techniques. Vascularized composite allografts have been performed for life enhancing indications in a selected group of patients under institutional protocols.

A significant number of those procedures have been reported worldwide for various anatomic locations including upper and lower extremities, face, tongue, trachea, larynx, abdominal wall, uterus and penis. These procedures are offered for quality of life and functional indications rather than life-saving indications. Therefore, the question arises, do the side effects posed by the immunosuppressive drugs that patients must take to prevent rejection justify the benefits of these procedures? The initial ethical dilemmas and concerns of safety and feasibility have passed; the technical aspects of VCA are well established. Reported short and long-term outcomes have been excellent, thus far. The major challenge is at the immunologic level. The immunology of composite tissue allotransplantation is complex because the grafts are composed of a variety of tissues, expressing different antigenicity. A tissue hierarchy regarding the antigenicity of each component was described in VCA, with the skin being the most antigenic tissue compared with the other VCA components (subcutaneous tissue, vascular endothelium, muscle, nerve, bone, tendon and cartilage).

Recent advances in immunology of transplantation are shifting the focus from immunosuppression to immunomodulation, making composite tissue allotransplantation with novel and less potent immunosuppressive regimens a possibility.

The long-term goal is to induce donor-specific tolerance in order to avoid the toxicity of immunosuppression. Induction of donor-specific tolerance represents the „Holy Grail“ in the transplantation field, allowing allograft acceptance without suppressing the entire immune system and with no need for life-long burden of the immunosuppressive therapy.

Current research focuses on establishing safe, simple, and durable donor-specific tolerance in recipients of VCA in order to expand the extent and availability of those surgical options, allowing unlimited tissue to reconstruct complex tissue defects.

6.1 Definition of terms

The basis of transplantation immunology were established by Billingham and Medawar through their experiments reported in 1953, demonstrating that acquired tolerance is immunologically specific-after obtaining tolerance to homografts from one donor transplant (tolerance was induced in neonatal mice by injection of donor bone marrow cells shortly after birth), the recipient retains the possibility to react against grafts from donors with a different antigenic constitution.

Further research over the last century helped understand the immunological mechanisms involved in solid organ transplantation and permitted the development of effective immunosuppressive strategies to prevent the rejection and loss of the allograft. Induction of donor specific transplant tolerance is the actual primary goal of transplantation research.

Immunological tolerance is represented by the lack of immune response to an antigen. It can refer to self or foreign antigens:

Natural or „self“ tolerance is the absence of an immune response to a person's own tissue proteins and other antigens. Breakdown of this mechanism, with immune responses to „self“ components leads to autoimmunity disorders.

Induced/acquired immunological tolerance: tolerance to external antigens which may be deliberately administered in ways that preferentially inhibits immune response with the purpose to protect the person from unwanted reactions (for example allergies).

Transplantation tolerance (full tolerance/true antigen-specific tolerance): represents a state of unresponsiveness to alloantigens of the transplanted tissue in the absence of immunosuppressive therapy while the remaining immune system is left intact. Thus, lack of response to the alloantigen is specific, and the recipient is capable of responding to potentially pathogenic microorganisms and malignancies. In this ideal situation, after an allotransplantation the result is a normal graft function, normal histology and total elimination of the need for immunosuppression.

Safe and reliable strategies for the induction of full tolerance have not yet been developed and are difficult to achieve in clinical practice.

A more realistic approach is to induce states of „partial tolerance“ which permits a reduction of doses on the maintenance immunosuppressive therapy, considering that a mild immunosuppressive regimen can reduce the ongoing side effects.

A scenario observed in solid organ transplantation is Clinical Operational Tolerance (COT) the recipient has a well-functioning graft, without clinical or histological signs of rejection after complete withdrawal of immunosuppressive therapy for at least 1 year. In the field of kidney transplantation several cases of COT have been reported, observed incidentally in patients who were not compliant with their immunosuppressive therapy or in individuals who had previously received a bone marrow transplant for a hematological disease. COT is extremely difficult to achieve in clinical practice even in solid organ transplantation, which is a more favorable situation compared to vascularized composite allografts with a complex tissue composition and skin component. There are some transplants that promote a more im-

mune tolerant status, for example rather than in renal transplants, recipients of liver allografts are more likely to achieve COT due to the immune-privileged status of the liver. Murray proposed a relative scale of antigenicity of tissues and organs – skin and lung being the most antigenic structures.

The concept of „prope“ (almost) tolerance, introduced by Calne et al. is defined as donor-specific hypo-responsiveness under a low dose of immunosuppression and encompasses tolerogenic strategies to permit graft acceptance with dramatically reduced of immunosuppression.

Monaco et al. described another tolerant state, named minimal immunosuppression tolerance which represents the association between immunoregulatory cell mechanisms and minimum dose of chronic immunosuppression, achieving and maintaining clonal reduction for maximum suppressor cell effect.

6.2 Key players of immune response in allotransplantation

There is a bidirectional association between immunity and tolerance. The immune response is possible only if tolerance is provided by self-antigens (natural or innate tolerance). Interactions between antigen presenting cells (APCs) and lymphocytes are essential for self-tolerance; they take place both in the thymus (central tolerance) and in the peripheral lymphoid tissue (peripheral tolerance).

The immune tolerance has a cellular basis that consists of the appearance of morphofunctional changes in T and B cells, which acquire specific suppressive characteristics. Tolerance obtained through T cells generally requires small amounts of antigens, it sets up rapidly and it is more resisting than the one obtained through B cells (which requires higher amounts of antigens and it starts tardily).

The lymphoid organs are the main sites for primary immune response and also for antigen storage location.

6.2.1 Major histocompatibility complex

Antigens which activate the immune response (alloantigens) – are major and minor histocompatibility antigens. The Major Histocompatibility Complex (MHC) is situated at chromosome 6, encoding the Human Leukocyte Antigens (HLA), responsible for eliciting the strongest immune response to al-

logeneic tissues. The MHC genes encode for class I (HLA-A, -B, -C) and class II (HLA-DR, -DP, -DQ) molecules. MHC class I and II are not distributed equally in the body: MHC I molecules are constitutively expressed on the surface of most nucleated cells in the body, while major histocompatibility complex class II molecules are expressed by the professional antigen-presenting cells, activated T cells, B cells, and endothelial cells. MHC class II molecules are the targets in allotransplant rejection because they possess peptide-binding sites where antigens bind and then they are presented to T cells.

6.2.2 T-lymphocytes

T-lymphocytes achieve antigenic recognition capacity by developing specific surface receptors. The definitive marker of the T cells is TCR (T-Cell Receptor for antigens). The homeostatic role of the cellular immune system is highly dependent on the TCR capacity for recognizing antigens and considering that they are present along with MHC molecules expressed on APCs or on target cells, it is compulsory that T cells must discriminate between non-self (the antigen) and self (MHC self), and secondly they must not be self-reactive. The associative antigen recognition is an intrinsic particularity of T cells. In thymic „instruction“, the cells that pass through this organ undergo a triple process that consists of reorganization (TCR genes recombination) resulting in a large repertory of antigen recognition, a positive selection that allows T cells to recognize antigens only in association with MHC molecules and a negative selection through which some self-reactive T cells are eliminated.

The organs and composite tissue allografts are rejected when the graft contains any antigen that is not present in the receiver. Post-transplant, foreign MHC molecules directly activate T cells. The interaction TCR-MHC is the molecular basis for rejection. There are three necessary steps for T cell activation:

I. Following the interaction between TCR and MHC CD4/CD8 expressed by the allograft, the first signal towards the T cell occurs through the CD4/CD8 pathway, which is the fastest one.

II. The second step refers to the transition of co-stimulatory signals through ligation between CD28 and specific ligands CD80 and CD86, expressed on the donor's APCs. Antigen presentation for the TCR, without the second signal results in clonal anergy.

III. After the co-stimulatory signal transmission is complete, T cells are capable of producing interleukin IL2, which interact with TCR and produces a third signal, necessary for T cell activation which further leads to their differentiation.

Activated T cells, especially CD4+ T cells are involved in allograft rejection through a mechanism that implies releasing proinflammatory cytokines.

6.2.3 Antigen presenting cells

Antigen presenting cells (APCs) represent a heterogeneous cell population that possess an efficient immunostimulatory capacity. They are localized in the skin, lymphatic nodes, spleen, thymus, mucous and submucous. The APCs that activate rejection may originate both from the donor or the receiver.

Allograft rejection may occur through two allorecognition mechanisms: direct and indirect. T cells reacting through direct mechanism recognize MHC on the APCs that come from the donor. Donor APCs migrate from the graft to the lymphatic nodes and spleen and directly stimulate the recipient T cells. Unlike the direct mechanism, the indirect mechanism implies that the recipient APCs process the MHC antigen complex that have been eliminated permanently by the allograft and presenting them to the recipient T cells in a specific mode.

There are some major differences between the direct and indirect allorecognition pathways: the amount of T cells activated through the indirect pathway is significantly lower and there are different effector mechanisms of the immune response for each pathway.

Studies revealed that the direct mechanism prevails in the acute rejection of the graft, while the indirect mechanism insures a constant input of alloantigens and it is responsible for chronic rejection.

6.2.4 Natural killers cells (NK cells)

NK cells are granular, large lymphocytes CD3-TCR which represent approximately 5% of the total peripheral lymphocytes. Lack of TCR-CD3 expression on the NK cell membrane results into a completely different mechanism of antigen recognition carried out by the cytotoxic T cells. Unlike cytotoxic lymphocytes which require presenting antigen coupled with MHC I, NK cells have a cytotoxic effect independent on the MHC, by recognizing an anti-

gen/ligand unassociated to the MHC I molecules. MHC-independent cytotoxicity performed by NK cells is due to the large lytic arsenal that the cells dispose of.

NK cells contribute to hematogen bone marrow allogenic graft and solid organ transplant rejection. It has been demonstrated that despite this role, depletion of NK cells hasn't prevented allograft rejection. NK cells contribute to acute rejection by facilitating alloreactive T cell action, but don't directly take part into the allograft rejection. The contribution of the NK cells in the chronic graft rejection is still unclear.

6.3 Central and peripheral tolerance

Functional tolerance, with lacks of response to a specific antigen, is characterized by two related processes, essential in self-discrimination:

1. deletion of self-reactive lymphocytes during their thymic maturation
2. peripheral functional suppression of lymphocytes which are autoreactive but escape from the central elimination

6.3.1 Central tolerance

The thymus plays a central role for immunologic discrimination between self and non-self.

The thymocytes that recognize self-antigens are destroyed by the thymus, which plays a very important role in tolerance through this process called negative selection.

The pathway of the thymocytes in the thymus is determined by the affinity TCR to self-peptide-MHC complexes expressed on thymic-antigen presenting cells and thymic stromal cells.

In early life during the maturation of the immune system, the key to the shaping of a self-tolerant T cell repertoire is the mechanisms of positive and negative selection that takes place in the thymus.

In the thymic cortex, the developing lymphocytes that do not have any specificity to an MHC ligand are positively selected and they are released as mature T cells from the thymus into the peripheral circulation and secondary lymphoid organs.

On the contrary, developing lymphocytes with high affinity T cell receptor to self-antigens (self MHC and peptide complex) undergo negative selection which

leads to the deletion of thymocytes by apoptosis in the thymic medulla.

Trough positive and negative selection, resulting T cells gain the ability to react to a broad spectrum of foreign antigens and a non-reactivity to structures recognize as self.

6.3.2 Peripheral tolerance

Small amounts of self-reactive T cell clones may escape thymic selection and enter the peripheral circulation.

In order to eliminate self-reactive T cells (escaped from central selection), in extra-thymic lymphoid tissues, peripheral immune tolerance mechanisms are critical for controlling the process and they include antigen ignorance, apoptosis, exhaustion, anergy and/or suppression by other immunologically active cells (regulatory cells/suppressor cells).

Anergy represents the state in which T cells are alive but lack the ability of responding to antigen stimulation. Such state may be induced by the absence of costimulatory signals and, therefore, may lead to apoptosis.

Ignorance may appear when donor antigens (for example from the graft) don't reach the recipient lymphoid system or when the recipient T cells are incapable of recognizing donor antigen.

6.4 Strategies for inducing transplant tolerance

6.4.1 Strategies based on T cell depletion

T-lymphocytes are key-players in immune response to the allograft and rejection and due to that aspect depletion of T cells is an important component of tolerance-inducing protocols. The purpose of this strategy is to induce a transient immunodeficiency in the recipient, preventing immune response during the lymphocyte activation phase.

T cell depletion can be obtained by means of irradiation, antibodies, and immunosuppressive drugs. Problems following T cell depletion include nonspecific targeting of non-T cells, failure to deplete lymph node T cells efficiently, especially in lymphoid tissues, and increased morbidity from infection and malignancies. However; these problems can be but are successfully overcome with the use of newer therapeutic agents.

Deletion of T cells can be non-selective (targeting all T cells, not only the alloreactive T cells) or selective (inhibition only of alloreactive T cells).

6.4.1.1 The non-selective T cell-depletion

It is used in transplantation as induction therapy prior to transplant and also for preventing and treatment of the acute rejection (reduction and delay of acute rejection). The protocols are usually based on antilymphocyte serum, antibodies targeted against CD3 and Campath 1H (CD52) monoclonal antibody.

The first antibody used in this purpose was ATG (polyclonal anti-thymocyte globulin). ATG is approved by FDA for clinical use in two forms: ATGAM and THYMOGLOBULIN. Atgam[®] (equine ATG, eATG, Pfizer) consists of sterile, purified and concentrated gamma globulin, monomeric IgG from hyperimmune equine serum immunized with human thymocytes and has indications for use in renal transplantation for management of allograft rejection and also in the treatment of moderate to severe aplastic anemia in patients who are not suitable for bone marrow transplantation. Thymoglobulin[®] (rabbit ATG, rATG, Genzyme), approved by FDA in 1998 is indicated for the treatment of acute rejection in kidney transplant patients in association with concomitant immunosuppressive therapy.

Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3, Janssen-Cilag, Beerse, Belgium) was the first monoclonal antibody approved for using in kidney transplantation for the treatment of acute rejection episodes. The target is CD3 protein, part of TCR complex on the lymphocyte cell surface. OKT3 has not been used anymore, because of its numerous side effects: cytokine release syndrome, infections and post-transplant lymphoproliferative disease, having in present more potent agents with fewer adverse reactions.

Alemtuzumab (Campath[®], Genzyme Corporation, MA, USA), a potent humanized monoclonal antilymphocyte, anti-CD52 antibody is used since 1980s as induction agent in organ transplantation with very good results, encouraging its use in conjunction with minimizing immunosuppressive protocols also in vascularized composite allotransplantation.

Another monoclonal antibody used in transplant induction therapy is Basiliximab, which is not a depleting agent, but an antagonist of interleukin-2 receptor (IL-2 RA: chimeric mouse-human CD25 monoclonal antibody).

Basiliximab (Simulect[®], Novartis Pharmaceutical Corp) was approved as induction agent in renal transplantation due to its ability to prevent acute rejection when is used as part of immunosuppressive strategy that includes cyclosporine and steroids.

Another anti-IL2 R (anti CD 25) antibody is Dacizumab with similar activity as Basiliximab regarding their use for induction therapy in renal transplant.

According to The International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation update for year 2015, for the 51 recipients of hand allotransplants (25 patients with single upper extremity transplant and 26 of them with bilateral upper extremity transplants), the induction therapy usually consists of administration of antilymphocytic polyclonal or monoclonal antibodies (25 patients received ATG, 12 patients Basiliximab and 11 patients Campath-1H) along with Tacrolimus, MMF and steroids. For the face transplant recipients (28 cases reported by The International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation in April 2015), the induction therapy use similar agents, as for antithymocyte antibodies ATG was used for the large majority of cases (26 of 28 total cases) and in the other 2 cases Basiliximab was administered along with the immunosuppressive treatment. This data confirms the importance of T cell depletion strategies in VCA clinical experience.

6.4.1.2 Selective T cell-depletion

Selective alloreactive T cell inhibition can be obtained by depleting of the $\alpha\beta$ -T cell receptor using specific antibodies. The $\alpha\beta$ -T cell receptor monoclonal antibody acts as a selective depleting agent on target cells, but it seems to have also functional inhibitory properties.

A protocol using $\alpha\beta$ -TCR monoclonal antibodies combined with cyclosporine A for just 7 days was efficient in inducing mixed chimerism with tolerance and long-term survival in VCA animal models of fully MHC-mismatched rat hind-limb allografts. Tolerance in this experiment was directly associated with a stable donor-specific chimerism.

T10B9.1A-31 is a nonmitogenic immunoglobulin M kappa murine monoclonal antibody (mAb) targeting the alpha-beta ($\alpha\beta$) heterodimer of the T-lymphocyte receptor complex which was used in the treatment of acute rejection episodes in kidney

transplantation and associated in induction therapy for heart and simultaneous kidney-pancreas transplantation. Use of $\alpha\beta$ -TCR monoclonal antibodies was also studied for bone marrow transplantation, showing promising results in preventing and ameliorating aggressive Graft-Versus-Host Disease (GVHD).

T10B9 has specificity only for the T-lymphocytes that express the $\alpha\beta$ -T cell receptor (TCR $\alpha\beta$), which represents 95–98% of all T cells from the peripheral blood. The small percentage that remains is represented by the T-lymphocytes that express only the $\gamma\delta$ TCR which are located preferentially in the skin, lung and bowel (natural barriers with external environment) and therefore have a major function in innate immunity, defending the host against infections. It is clear that preserving the $\gamma\delta$ TCR T-lymphocyte fraction is a great advantage for the recipient, reducing the risk of post-transplant infectious complications.

6.4.2 Donor-Specific Transfusions

Donor-Specific Transfusions are performed in order to interfere with the recipient immune response to donor antigens prior to the immunogenic transplant of the allograft.

Signal 1 can be augmented through additional donor antigen infusion (donor whole blood, bone marrow infusion, lymphocyte, dendritic cells, spleen cells or other stromal cells). This strategy associated with T cell depletion and either co-stimulation blockade can be seen as another strategy for induction of transplant tolerance.

Donor-derived cells have a dual role, depending of the different conditions: may induce immunogenicity, but in specific microenvironments, tolerance is thought to be obtained through different mechanisms: activation induced-apoptosis, clonal deletion, induction of anergy, chimerism via engraftment and/or survival of donor hematopoietic stem cells, generation of regulatory T cells, regulation of cytokine production, source of soluble MHC antigens. The HLA compatibility between donor blood and recipient is very important, influencing how the immune system will react: presence of one HLA haplotype or at least one HLA-DR and one HLA-B antigen in common have beneficial effect for the tolerance induction, but in HLA-DR mismatched donor infusions rejection can occur.

For many years some doubts appeared regarding the donor blood transfusions, the beneficial effects

being controversial (absence of graft survival improvement in patients treated by cyclosporine), and having a series of adverse reactions: risk of sensitization, HLA immunization with an increased incidence of acute graft rejection, viral diseases transmission and human recombinant erythropoietin development. The immunological mechanisms regarding the potential in tolerance induction by transfusions are not completely elucidated, but the recent discovery of immunomodulatory effects of the apoptotic cells present in transfused products could improve our comprehension of pretransplant transfusions benefits and could help to develop specific tolerance induction strategies.

Makie identified the guidelines for the use of donor specific transfusions in kidney transplantation:

1. The best designed randomized controlled trial demonstrates no advantage of donor-specific transfusions (DSTs) in graft survival at 2 years or in the incidence of acute rejection. (Level II evidence).
2. There is randomized controlled trial evidence (in a small trial) for a beneficial effect of DSTs in cyclosporine treated recipients of one haplotype mismatch living related donations in terms of less acute rejection and lower serum creatinine in the short term. (Level II evidence).

In the field of VCA, some experimental studies were performed using donor antigen infusion: Kann et al reported tolerance induction in a canine hind-limb allotransplant model, involving subtotal blood exchange from adult to newborns animals. Poole et al administered recipient-derived antidonor antiserum to induce tolerance in rats before limb transplantation.

6.4.3 Targeting of Co-stimulatory Pathways

To generate an effective response T cells must receive two activatory signals: signal 1, antigen specific via T-Cell Receptor (TCR) interacting with Major Histocompatibility Complex on the antigen presenting cells and signal 2 through costimulation signals (co-stimulatory pathways) – interaction between receptors situated on the surface of T cell with corresponding, specific ligands situated on the APC surface. If signal 2 fails, cells are not able to activate and may go to apoptosis, inactivation or anergy.

Different co-stimulatory molecules involved in immune activation have been described, such as CD28 and CD154 and interactions with correspon-

dent ligands B7 and CD40. The B7 family (including CD28 and CTLA4) and the TNF family, where the CD40-CD154 pathway is superior, are important factors in the T cell response occurring after alloantigen presentation. „Positive“ co-stimulatory molecules accelerate T cell activation, while a subgroup of co-stimulatory molecules that deliver „negative“ co-stimulatory signals have the role in the decreasing intensity of alloimmune responses.

The co-stimulatory molecules, which participate in T cell-activation, are part of three major families: the immunoglobulin superfamily, TNF family and adhesion molecules.

6.4.3.1 The immunoglobulin superfamily

In the B7 family the main co-stimulatory receptor is CD28, which has two ligands, B7.1 (CD80) and B7.2 (CD86), expressed on the APCs. CD28 signals are crucial for T cell activation, proliferation and survival after the interaction between T cell and the APCs.

The cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4) – member of the immunoglobulin superfamily, which also binds B7-1 and B7-2, produces an inhibitory signal. CTLA4 (the first inhibitory molecule discovered) is expressed on cell surface only after the T cell is activated and has a similar structure with CD28 which is expressed on resting T cells and they both bind to CD80 and CD86 on APCs.

CD28 dependent T cell activation, cell cycle progression and IL-2 production of T cells are inhibited by CTLA-4, which has a much higher binding affinity for the B7 molecules than that of CD28, CTLA4 acting as a competitive antagonist of CD28.

CTLA-4 inhibition is more notable after the initiation of T cell activation and constant CD28 signalling improves CTLA4 antibody activity, implying that upregulation of CTLA-4 depends on the activity of CD28 molecule.

Deletion of CTLA4 genes in genetically engineered mice resulted the development of massive lymphoproliferative disease and early death. Autoimmune disease is exacerbated by the administration of blocking anti-CTLA4 monoclonal antibodies, which also prevents induction of T cell anergy.

The observations stated above illustrate the effect of CTLA4 acting as a competitive antagonist of CD28 as a down-regulator of immune responses and it suggests that CTLA4 has a crucial feedback reaction in terminating T cell responses.

Transplant tolerance induction may be facilitated by selectively inhibiting the B7/CD28 pathway without blocking that of B7/CTLA-4, which down-regulates T cell responses.

Abatacept (CTLA4-Ig) – Abatacept, a combination between a recombinant fusion protein that encompasses the extracellular domain of soluble CTLA4 and an IgG1 heavy chain, is a competitive inhibitor of CD28 binding, determining T cell anergy *in vitro*. The favourable effect of Abatacept in the manipulation of the CD28: B7 pathway concerning transplantation, is, however, extinguished when the former is administrated with cyclosporine. Even though the acute rejection is averted, the combination therapy still determines the occurrence of chronic rejection.

Purposely, a high-affinity variant of CTLA4-Ig named LEA29Y – Belatacept, with increased biologic potential and important immunosuppressive components has been developed.

In a VCA study performed on nonhuman primates, using immunosuppressive regimens using B7-specific co-stimulation blockade, was demonstrated that, in comparison with Tacrolimus, Belatacept improved rejection free allograft survival.

Cendales et al. reported a clinical case of a recipient of the hand allotransplantation who presented recurrent episodes of acute rejection with consecutive alloantibodies formation and also nephrotoxicity following calcineurin inhibitors administration. For this case the maintenance immunosuppressive therapy (Tacrolimus, Mycophenolate mofetil and steroids) was replaced with a combination of Belatacept and Sirolimus, with good clinical outcomes.

With Belatacept we have more information provided from solid organ transplantation, where relevant clinical trials were performed.

Belatacept (Nulojix, Bristol-Myers Squibb Company) was approved in June 2011 by Food and Drug Administration for prevention of acute rejection in adult recipients of kidney transplants.

The recommendation is to use Belatacept in combination with Basiliximab induction, Mycophenolate Mofetil (MMF), and corticosteroid therapy.

In kidney transplant, Belatacept may provide sufficient immunosuppressive effect without the side-effects of standard immunosuppressants. Compared with calcineurin inhibitors, no difference was noticed in the ability of Belatacept in preventing of acute rejection episodes, graft loss and death but some advantages were observed related the use of Belata-

cept: better kidney transplant function, less chronic kidney scarring, improved blood pressure values, better lipid profile, and lower incidence of diabetes.

The limit of this therapeutic strategy is the risk of development of Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (PTLD), predominantly PTLD of the central nervous system, observed in Epstein-Barr virus (EBV) sero-negative renal transplant recipients after administration of high doses of Belatacept. Therefore, for safety reasons, Belatacept has to be used only in EBV sero-positive patients.

Other possible pathways

The molecules ICOS-B7RP-1 and PD-1-PD-L (related to the CD28-B7 family) are additional T cell co-stimulatory pathways. They don't have a clear role in transplantation, but some studies suggest that ICOS-B7RP-1 has a significant influence in the activation of the effector T cells in transplant models.

Programmed death-1 (PD-1)/PD-1 ligands

PD-1 (CD279), a member of the CD28 family was found on activated T, B and myeloid cells. It has two ligands PD-L1 and PD-L2. PD-L1 (CD274, B7-H1), is a transmembrane glycoprotein, which has the ability of blocking T cell activation and it requires receptor ligation, namely co-localization of PD-1 with CD3 and/or CD28.

PD-1 signals interfere with the activation of phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K), mediated by CD28 and consequently inhibit the production of IL-2 determining an anergic state in the T cells. PD-1 has been shown to induce apoptosis of T cells; therefore it has an important role in controlling the homeostatic proliferation of CD8+ T cells in lymphopenic hosts.

PD-1/PD-L1 pathway does not affect the tolerogenic properties of CD4+ T cells in murine transplant models, unlike the peripheral deletion of CD8+ T cells. The maintenance of peripheral tolerance requires the interaction between PD-L1 and CD80 which also inhibits T cell activation. The second ligand of PD-1 (PD-L2) inhibits activation of T cells and their cytokine production, although its role in transplant tolerance is not clear.

6.4.3.2 TNF family members

CD40/CD40L pathway

CD40, a member of the tumor necrosis factor – TNF receptor superfamily, is expressed on B cells, macro-

phages, dendritic cells, thymic epithelium, endothelial cells and fibroblasts. Its ligand, CD154 (CD40L), is expressed on activated T cells and NK cells.

CD40/CD154 pathway is highly important for activation of B and dendritic cells and it leads to secretion of IL-1, TNF- α and IL-12 and to endothelial cell secretion of monocyte chemotactic factors. CD40/CD40L activation indirectly stimulates T cells after activating the APC.

The blockage of this pathway alone or combined with CTLA-Ig determines tolerance to MHC-mismatched skin and cardiac grafts in murine models. In non-human primates, acute allograft rejection is prevented through the treatment with anti-CD154 with or without CTLA-Ig.

Prolongation of allograft survival by administering monoclonal antibodies directed against CD40L had been demonstrated in many studies. However, costimulatory blockade (CD28-CD40L) coactively increases allogeneic murine skin and cardiac allograft survival and averts the occurrence of allograft vasculopathy in a murine aortic transplantation model.

The OX40 and OX40L pathway

OX40 is another member of tumor necrosis factor receptor family with a role in survival and homeostasis of effector T cells, with a preferential effect on CD4+ T cells, in transplantation and immune disorders.

In murine models, blockade of the OX40-OX40L pathway reduces the immune response with consequent decreasing in severity of different inflammatory or autoimmune diseases and also attenuates T cell mediated rejection.

For clinical translation, to date, there are only few research areas involving OX40 pathway: Oxelumab, a human OX40L-targeting mAb, was evaluated in a Phase II trial for the treatment of asthma and also the role of this pathway as immune-stimulated target in advanced cancer patients, influencing the antitumoral properties of circulating leucocytes (as seen in patients with melanoma) and also immunoregulation of intratumoral regulatory cells. Beneficial anti-tumor effects were reported in patients with prostate cancer.

6.4.3.3 Adhesion molecule blockade

Other co-stimulatory pathways evaluated for their role in transplantation and autoimmunity inclu-

de adhesion molecules pathways. Out of those pathways, the best known is the LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1) pathway. LFA-1 is expressed both on CD4+ and CD8+ T cells, with a marked increasing of surface expression and persistence on memory T cells. LFA-1 is involved in the stabilization of the transmission of T cell receptor-mediated signals and also in inflammation (when LFA-1 binds to its ligand ICAM – intercellular adhesion molecule on endothelial cells, determines the migration of activated T cells into the inflammation site). Antagonism of LFA-1 is very useful in patients having an increased number of memory T cells, like highly sensitized patients (with repetitive transplant, transfusions), inflammatory or autoimmune disorders. Efalizumab is a LFA-1 antagonist that has a successful clinical use in the treatment of plaque psoriasis and recently has been studied for its potential benefits in the prevention of graft rejection in organ transplantation.

Another important adhesion molecules (also having high expression on T memory cells) involved in co-stimulatory pathways are LFA-3 (lymphocyte function-associated antigen 1) and CD2 (T cell surface antigen CD2).

Alefacept is a recombinant LFA3/IgG1 fusion protein used initially also in psoriasis treatment, but showing promising role in transplantation due to its ability to reduce the number of memory T cells.

In a primate animal model of kidney transplant, Weaver demonstrated that a combination of LFA3-Ig with CTLA4-Ig and Sirolimus markedly prolongs renal allograft survival and delays the onset of allo-antibody formation, which are promising data for further clinical translation to novel immunosuppressive regimens which do not require the use of T cell depletion, calcineurin inhibitors, corticosteroids and therefore reduces the adverse reactions associated with conventional immunosuppressants.

6.5 Cell-based therapies and induction of transplant tolerance

The first clinical observation of the role of cell-based therapies in transplant tolerance induction appeared in patients who received concomitant solid organ transplantation and bone marrow allotransplantation, after the conditioning myeloablative therapy, gaining tolerance for renal allograft.

For vascularized composite allotransplantation numerous studies have been also performed, analyzing the immunomodulatory role of different cell types, including hematopoietic stem cells (role in transplant tolerance through chimerism induction), dendritic cells, T regulatory cells, mesenchymal stem cells and also other cell types (ongoing research for developing new immunomodulatory strategies).

6.5.1 Chimerism and tolerance

Tolerance can also be obtained through hematopoietic chimerism induction. Chimerism is defined as a situation in which two genetically different cell populations coexist in the same organism. Billingham, Brent and Medawar have demonstrated the immunologic ablation concept (cytoreduction) with subsequent hematopoietic renewal, leading to chimerism and allograft tolerance.

The transplanted organs consist of a large number of donor cells, with medullary origin, called passenger leucocytes, which, after the transplantation, migrate from the allograft and colonize both lymphoid and non-lymphoid recipient organs, coexisting with the recipient's cells.

Starzl's studies have shown that the interaction between graft leucocytes and recipient's leucocytes may lead to tolerance induction for transplant.

Two types of chimerism have been described: microchimerism and macrochimerism.

Microchimerism – this state is described by the presence of a small percentage of donor cells in the transplant recipient: detection of these cells is realized using PCR polymerase chain reaction or immunocytochemistry, the level of donor cells found in recipient's blood being under 1%, and in the recipient's bone marrow, the percentage is below 2%.

Considering **macrochimerism**, there can be two situations:

1. Full chimerism (complete chimerism) – when the recipient's immune system is completely destroyed through myeloablative conditioning regimens and fully replaced (100% donor cells). Macrochimerism occurs after the bone marrow transplant, as in the case of malignant hematologic ailments treatment and it is associated with a high risk of developing a Graft-Versus-Host Disease (GVHD).
2. Mixed chimerism – this situation appears after using the milder, non-myeloablative conditio-

ning regimens, when the donor's cells (in a percentage between 1% and 100%) coexist with the recipient's cells. Macrochimerism can be assessed through flow-cytometric analysis and using specific monoclonal antibodies for donor MHC I. and II. It was demonstrated that macrochimerism, with a proportion higher than 10% donor cells, is efficient in inducing transplant tolerance to organ allograft.

In order to induce hematopoietic chimerism, recipient's conditioning through different regimens is necessary: radiation and/or cytoreductive chemotherapy associated with the administration of antibodies bring T cell depletion and/or conventional immunosuppression.

The recipient's immune system destruction/reduction allows grafting and survival of the donor cells in the vacant sites. Hematopoietic recovery can be achieved through the donor graft or with an infusion of a medullary cellular combination coming from both the donor and the recipient. Donor-reactive and host-reactive T cell precursors enter deletion process in mixed chimeras, mediated by hematopoietic cells, pertaining to both the donor and the recipient, that migrate to the thymus, even though thymic epithelial cells still only pertain to the recipient.

Installation of a peripheral T cell repertoire tolerant to both the donor and recipient can control GVHD and also graft rejection. Moreover, endurance of recipient APC cells among donor cells in the periphery of mixed chimeras assists the progress of appropriate recipient-restricted immune responses and sustenance of immunocompetence, as opposed to full chimeras prepared by myeloablative conditioning. In full chimeras, MHC disparity between thymic epithelial cells which initiate positive selection and the donor APC cells in the periphery against which the recipient restricted T cells are very limited in achieving an effective response.

Mixed chimerism maintains long-lasting, strong tolerance through constant presence of donor cells mediating negative selection of new T cells, which has a great importance in the development of protocols for clinical application, and the power of deletional tolerance has been well confirmed, allowing acceptance of highly immunogenic grafts (including skin and composite allografts) across severe histocompatibility barriers in animal models.

Considering the challenges of inducing tolerance of transplanted skin, and the clonal deletion achie-

ved in mixed chimerism, it is most probable that protocols achieving VCA tolerance will be created on a primarily deletional mechanism, although anergy and regulation may also participate, particularly in the early post-transplant phase, before completion of the deletion process.

In regard of regulatory and deletional mechanisms, there is proof that in mild regimens that result in low level chimerism, such regulatory mechanisms prevail. During the process of deletion of donor-reactive T cells, regulatory mechanisms have an important role in induction of tolerance by more strict regimens, but this gradually declines in time. However, the condition for the establishment of stable mixed chimerism might not be appropriate for the lasting rejection or free survival of organs and tissues. Transient mixed chimerism was established as being sufficient for induction of renal allograft tolerance in preclinical studies in nonhuman primates and also in the clinical trial developed at Massachusetts General Hospital (MGH study) on seven patients who received combined kidney and bone marrow transplantation (HLA identical) for renal failure determined by refractory multiple myeloma.

Compared with solid organ transplant, VCA allotransplants have more strict demands. While tolerance of the musculoskeletal components of VCAs may be induced by protocols attaining transient chimerism, tolerance of skin calls for engraftment of donor hematopoietic stem cells and lasting mixed chimerism. There is evidence that skin has been, for a long time, the most robust test of transplant tolerance.

Despite the fact that the hematopoietic chimerism induction through bone marrow transplant is the most stable/robust method of inducing immune tolerance in the transplant, there are many limitations which hinder extensive use of this strategy: the risk of developing GVHD and myeloablative regimens toxicity, total body irradiation (TBI) being the most aggressive form of ablation.

Less toxic non-radiation-based protocols have been developed using nonlethal cytoreduction (sublethal or fractionated TBI, thymic irradiation) with or without further immunosuppressive treatment (polyclonal, multiple monoclonal antibodies, Campath 1H antibody, immunotoxin or chemical immunosuppression like Sirolimus). Reconstitution of the hematopoietic cells can be attained using the whole BMC (T cell depleted), *in vitro* cultured and cytoexpanded BM with or without autologous host

marrow (contingent upon the degree of cytoreduction used) or peripheral stem cells. Mixed chimerism and a low incidence of GVHD are the result of non-myeloablative techniques.

It appears that there is a direct bond between BM dose, the level of achieved chimerism and tolerogenic efficacy, the use of high cell doses is therefore indicated. Donor-type T lymphocytes and T cell chimerism do not depend on non-radiation-based protocols, therefore allowing the use of a large significant infusion of T cell depleted BMC without concern for GVHD appearance.

One direction for studies has been represented by comparing results of conventional medullary transplant with the possibility of transplanting vascularized bone marrow (VBMT). VBMT has superior results compared to conventional medullary transplant, allowing grafting and fast hematopoietic recovery in the recipient; it keeps the medullary architecture intact, both cellular and stromal components, having a favorable microenvironment, with immunomodulatory attributes and upholding a constant supply of hematopoietic precursors which have an important role in chimerism and immunologic tolerance induction. Besides the cellular component-maintaining a source for the hematopoietic precursors, other mesenchymal cells (including fibroblasts, endothelial cells, osteoblasts, fat cells) are transplanted through the medullary stromal component, some of them being able to interfere in immunomodulation.

Upper extremity transplants represent a successful clinical model of VBMT through their bone component, implicitly with the bone marrow's presence.

6.5.2 Dendritic cells

Dendritic cells (DC) are professional, highly specialized antigen presenting cells (APC). In transplantation we have two sources of dendritic cells (originating from donor and recipient), an important immunologic aspect in terms of maintaining the balance between immunity and tolerance.

In order to induce an acute anti-allograft response, dendritic cells, act in this process as the passenger leukocyte. Immature dendritic cells are plentiful within peripheral tissues and organs where they can easily capture antigens. DCs undergo a maturation process, under the inflammatory signals of IL-1 β , TNF- α , and CD40, and migrate through afferent

lymphatics to the paracortex of lymph nodes, the primary residing location for naive and central memory T cells. Dendritic cells are potent stimulators of naïve T cells, unlike macrophages and B cells, because of their high levels of MHCI and MHCII and co-stimulatory molecules. Newly activated graft-specific T cells infiltrate the graft where they are capable of direct alloantigen recognition on the graft parenchyma. Over time, still, the response by recipient DCs prevails (due to donor APCs depletion from the graft) that migrate into the graft and constantly capture antigens from the graft and present processed peptides to T cells through the indirect pathway.

Dendritic cells play an important part in inducing central tolerance by clonal deletion of alloreactive donor T cells from the thymus. There is more and more evidence concerning immature dendritic cells implication in peripheral tolerance by diminishing the response towards alloantigens, the process being mediated by several substances that are released by them (interleukin-10, indolamine 2,3-dioxygenase, prostaglandine E2, etc.). One of the action mechanisms of cyclosporine, corticosteroids, Mycophenolate mofetil and other immunosuppressants is preventing dendritic cell from maturation. Recently, it has been shown that some immature dendritic cell subpopulations may directly activate Tregs, more precisely that they may induce naive T cell differentiation towards Tregs and not towards effective cells.

Due to dendritic cells' primary role in regulating the immune response, a recent research has focused on targeting subpopulations of DCs that could be responsible for developing and controlling tolerance.

Immature bone marrow-derived DCs were capable of significant prolongation of graft survival in a mouse cardiac allograft model in comparison to mature DCs.

There is also evidence of the capability of enhancing the tolerogenic effects of DCs through manipulation of co-stimulation pathways. Modulation of the CD40 pathway regulates DC-T cell interactions and promotes cardiac allograft survival in mice experimental models. Furthermore, it has been shown that blockade of the CD80/CD86-CD28 co-stimulatory pathway prolongs survival of the hepatic allografts in a mouse model. Preoperatively infused DC precursors treated with immunomodulatory signals have been shown to extend allograft survival in a different mouse cardiac allograft model. Significantly prolonged graft survival has also been demonstrated with regulatory dendritic cells associated with the

co-stimulation blocking agent CTLA4Ig and infused preoperatively in kidney allotransplantation model in non-human primates.

All these studies emphasize the therapeutic promise of DC-based concepts for solid organs and also composite tissue transplantation.

6.5.3 T-regulatory cells

One cell population that is intensively studied for its potential in tolerance induction is the population of regulatory T cells. Tregs have a known role in maintaining self-tolerance and immune-balancing the responses to antigens. Dysfunction of Tregs population has been associated with inflammatory and autoimmune disorders.

Tregs characterization is based on their concomitant surface expression of CD4 and CD25 antigens. Regulatory T cells also express a forkhead/winged helix transcription factor called Foxp3, important in development of T cells and tolerance induction.

As master transcription factor Foxp3 regulates activation of Tregs, stimulating IL-2, IL-10, and Tumor Growth Factor β (TGF- β) pathways which promote the interactions between Tregs and other cells TGF- β and IL-10 that are involved in suppressing the rejection of transplanted grafts.

Tregs are classified as:

1. Natural Tregs, thymus-derived (CD4+/CD25hi/FOXP3+), comprising 5–10% of mature CD4 cell fraction with potent regulatory activity. Natural Tregs express a CD45RBL^o CD25+ phenotype. Also, other molecules can be expressed, like Glucocorticoid-Induced TNF Receptor (GITR) and CTLA-4. The surface markers with CD25 in particular are very useful for identification of natural Tregs.
2. Peripheral Tregs (FOXP3), generated and upregulated in the periphery as response to antigen exposure, without the necessity for thymic stimulus for differentiation.

T cells effectors appears to be inhibited by Tregs through cellular interactions, with different way of action for natural and peripherally-induced Tregs: naturally occurring Tregs influence other cells using a mechanism depending on cell contact (cytokine-independent mechanism), while peripheral regulatory cells influence the immune response via a cytokine-dependent mechanism (secretion of particular cytokines TGF- β , IL-10) suppressing cellular activity.

Regulatory T cells from peripheral blood (CD4/CD25hi/Foxp3) express also both CCR4 and cutaneous lymphocyte antigen, which are skin-homing receptors suggesting that those Tregs home to normal skin.

In transplantation, Tregs became highly studied due to their observed important role in maintaining immune suppression and preventing both acute and chronic rejection of the allografts.

There are two inducible Treg populations studied for their potential role in inducing transplantation tolerance: Th3 and Tr1 cells.

Treg type 1 cells or Tr1 are part of IL-10 Treg cells subgroup, having the ability to secrete large amounts of the IL-10 cytokine. Tr1 secrete also IL-5, IFN- γ and small amount of IL-2, their suppressing function being a mechanism dependent on IL-10. Tr1 are involved in suppressing different disorders associated with an intense immune reaction and high antigenic load, like extensive inflammation or infections. Th3 are involved in oral tolerance, secreting TGF- β after interaction with ingested oral antigens.

Recently there have been several studies concluding that immunoregulation has a very important role in dominant tolerance in organ transplantation.

Activation of CD4+CD25+ Tregs represents a critical component of the immunoregulatory pathways, which create peripheral allograft tolerance as it has been shown in multiple reports. Grafts are rejected in the absence of Tregs, in circumstances where they would normally be tolerated. Recently emerged significance of regulatory T cell (Treg cell) in allograft tolerance has contributed to the concept that the balance between allo-aggressive cytopathic T cells and allospecific Treg cells is critical to avert allogeneic graft rejection and go on the graft tolerance. Improved allospecific Treg cell activity has been reported to be essential to maintain the allograft tolerance in various successful experimental tolerogenic regimens, and the means for effectively inducing and expanding allospecific Treg cells are undergoing thorough examination.

Yoshizawa et al. studied the regulation of the direct pathway of immune activation in liver transplant recipients with tolerant state, suggesting that CD4+CD25+ Tregs were the one that contribute to the acceptance of liver allograft. Long-term survival of human allografts has been associated with the presence of Tregs in the peripheral blood according to several reports. Also in renal transplant some clini-

cal studies reported the importance of Treg function in suppression of alloreactivity and inducing operational tolerance.

In VCA, a study analyzing skin biopsies after six years from clinical hand transplantation, reported the presence of intragraft Tregs (similar with a lymphocyte infiltrate aspect) with positive FOXP3 mRNA expression. Furthermore, in the transplanted skin, suppressive cytokine profile was identified without any proof of perforin mRNA expression supporting an important role of FOXP3+ Tregs in long-term graft survival or tolerance. The cytokine mRNA profile revealed elevated levels of TGF- β and IL-10 mRNA expression in fresh biopsies, with no or insignificant levels of TNF- α or IFN- γ . Altogether, these studies don't just reveal a crucial role for Tregs in solid organ transplantation and VCA tolerance, but also introduce the subject for further clinical studies.

6.5.4 Mesenchymal stem cells

The function of mesenchymal stem cells hasn't been completely documented in the organ transplant, but they have a clear role in modulating the allogenic immune responses in bone marrow transplant. They inhibit cytotoxic activity and proliferative responses of T cells towards alloantigens, through direct contact with T cells and release cytokines and inhibitory soluble factors (TGF- β , PGE₂).

Several studies have shown that these cells are capable of stopping dendritic cells maturation process, which can, in their turn, suppress allogenic responses. Therefore, on a skin graft model on a baboon, it was shown that infusion of mesenchymal stem cells during the transplantation resulted a delayed graft rejection. Although one of the most important recent discoveries referred to the capacity of mesenchymal stem cells to migrate towards tissues, another interesting report has shown that by cultivating naive T cells with mesenchymal stem cells the result is expansion of regulatory T cells, which demonstrates a direct bond between the development of regulatory T cells and the presence of hematopoietic stem cells.

An advantage of using MSC in transplantation is their ability to respond to ischemia-reperfusion injury and provide protection for the tissues.

Tan et al. reported a randomized controlled trial in living-related kidney transplantation, including 159 patients in order to assess autologous mesenchymal bone marrow-derived stem cells as substitution for

induction therapy using anti-IL-2 receptor antibody. Results of the study favor the use of MSC induction therapy, decreasing the incidence of acute rejection, better renal function at 1 year post-transplantation and lower risk of opportunistic infection.

Plock et al. performed an experimental study on rat model analyzing the potential of adipose-derived and bone marrow derived mesenchymal stem cells for immunomodulation in orthotopic hind limb allotransplants (Brown Norway to Lewis rats), obtaining valid results that prove the efficacy of MSC from both sources in exert immunomodulatory properties that, after a short course of Tacrolimus induction therapy for 21 days, prolong survival of skin-bearing allografts. In a larger animal model of orthotopic hemi-facial composite allotransplantation in miniature swine, Kuo attested the immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells with bone marrow origin, which modulates regulatory function of lymphocytes and cytokine expression, reducing the inflammation and acute rejection with significant prolongation of allograft survival.

All this findings encourage intensive research on the immunomodulatory potential of mesenchymal stem cells for including them in future transplant tolerance clinical protocols.

6.6 Clinical Immunomodulatory Protocols in VCA

Currently, in most of the VCA transplant the immunosuppressant therapy uses the conventional regimens similar to those administered in solid organ-transplantation. Most therapeutic protocols include: induction therapy with ATG and long-term maintenance immunosuppressive triple therapy: Tacrolimus, Mycophenolate mofetil and corticosteroids. Those protocols enable allotransplantation of composite grafts with skin component, with good clinical outcomes.

VCA are not life-saving procedures, addressing more functional recovery and quality of life improvement for the patients. Due to this observation, there is a constant preoccupation in developing and testing immunomodulatory strategies in order to prevent acute and chronic rejection and maintain long-term functionality of the graft.

A clinical protocol for minimization of immunosuppressive therapy was used by the team from

Pittsburgh University. Five patients with upper extremity allotransplantation were included in the study. The treatment consisted of: prior transplant, administration of Alemtuzumab (30 mg intravenously within 1–2 hours before transplant procedure) and methylprednisolone (250 mg). Maintenance therapy consisted in administration of Tacrolimus only (monotherapy). On day 14 post-transplantation, donor BM cells ($5\text{--}10 \times 10^8/\text{kg}$ body weight) were given intravenously (unmodified bone marrow cells were obtained from donor vertebral bodies, which were crushed, rinsed, tumbled, and the resulting filtrated product source of cell graft after specific separation and isolation). The findings were suggestive for satisfactory functional outcome. Compared to other hand transplant protocols, reduction of the immunosuppressive maintenance therapy was feasible with the decrease of side effects of immunosuppressants but still the viability of the graft was maintained (graft rejection was prevented).

Conclusions

Achieving immune tolerance is currently the most challenging goal in transplant medicine. Tolerance induction, even partial tolerance (permitting reduction of immunosuppressive drugs doses with an implicit decrease of their side effects), may provide great benefits in terms of both allograft and patient survival with enhanced quality of life. A spectrum of immunomodulatory and tolerance induction strategies was successfully developed in animal models with promising results for research translation to clinical studies.

Further clinical studies are needed including a larger number of patients in order to validate recent immunomodulatory protocols with the perspective of implementation of VCA as therapeutic solution for the patients with extensive tissue defects, impossible to resolve with conventional techniques.

References

1. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005; 105(4): 1815–1822.
2. Aktas S, Colak T, Baskin E, Sevmis S, Ozdemir H, Moray G, Karakayali H, Haberal M. Comparison of Basiliximab and Daclizumab with triple immunosuppression in renal transplantation. *Transplant Proc* 2011; 43(2): 453–457.
3. Al-Adra DP, Anderson CC. Mixed chimerism and split tolerance: mechanisms and clinical correlations. *Chimerism* 2011; 2(4): 89–101.
4. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Lymphocytes and the cellular basis of adaptive immunity. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26921/>
5. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular biology of the cell*. 4th edition. New York: Garland Science 2002. Helper T cells and lymphocyte activation. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26827/>
6. Anderson G, Partington KM, Jenkinson KJ. Differential effects of peptide diversity and stromal cell type in positive and negative selection in the thymus. *J Immunol* 1998; 161: 165.
7. Andrade P, Asiedu C, Thomas JM. Chapter 9: Immune tolerance induction: basic concepts for composite tissue allotransplantation. In Hewitt CW. (ed.) *Transplantation of composite tissue allografts*. Springer 2008.
8. Archdeacon P, Dixon C, Belen O, Albrecht R, Meyer J. Summary of the US FDA Approval of Belatacept. *Am J Transplant* 2012; 12(3): 554–562.
9. Ashton-Chess J, Giral M, Brouard S, Souillou JP. Spontaneous operational tolerance after immunosuppressive drug withdrawal in clinical renal allotransplantation. *Transplantation* 2007; 84: 1215–1219.
10. Aw MM. Transplant immunology. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1275.
11. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giral S, Lazarus H, Ho V, Apperley J, Slavin S, Pasquini M, Sandmaier BM, Barrett J, Blaise D, Lowski R, Horowitz M. Defining the intensity of conditioning regimens : working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(12): 1628–1633.
12. Barker JH, Francois CG, Frank JM, Maldonado C. Composite tissue allotransplantation. *Transplantation* 2002; 73(5): 832–835.
13. Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, Ferrer K, McIntosh K, Patil S, Hardy W, Devine S, Ucker D, Deans R, Moseley A, Hoffman R. Mesenchymal stem cells suppress lymphocy-

- te proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Experiment Hematol* 2002; 30(1): 42–48.
14. Belatacept Approval Letter, June 2011: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/remis/Nulojix_2011-06-15_Full.pdf, Accessed March 16, 2016.
 15. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. 'Actively acquired tolerance' of foreign cells. *J Immunol* 2010; 184(1): 5–8.
 16. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature* 1953; 172: 603–606.
 17. Blank G, Welker C, Sipos B, Sonntag K, Muller F, Eckert F, Seitz C, Nadalin S, LaCorcia G, Königsrainer A, Snell D, Handgretinger R, Schilbach K. Preemptive administration of human alphabeta T cell receptor-targeting monoclonal antibody GZ-alpha-beta-TCR potently abrogates aggressive graft-versus-host disease in vivo. *Ann Hematol* 2015; 94(11): 1907–1919.
 18. Bour-Jordan H, Esensten JH, Martinez-Llora M, Penaranda C, Stumpf M, Bluestone JA. Intrinsic and extrinsic control of peripheral T cell tolerance by costimulatory molecules of the CD28/B7 family. *Immunol reviews* 2011; 241: 180–205.
 19. Braudeau C, Racape M, Giral M, Louis S, Moreau A, Berthelot L, Heslan M, Ashton-Chess J, Soulillou JP, Brouard S. Variation in numbers of CD4+CD25highFOXP3+ T cells with normal immuno-regulatory properties in long-term graft outcome. *Transpl Int* 2007; 20: 845–855.
 20. Brennan DC, Mohanakumar T, Flye MW. Donor-specific transfusion and donor bone marrow infusion in renal transplantation tolerance: a review of efficacy and mechanisms. *Am J Kid Dis* 1995; 26(5): 701–715.
 21. Brouard S, Dupont A, Giral M, Louis S, Lair D, Braudeau C, Degauque N, Moizant F, Pallier A, Ruiz C, Guillet M, Laplaud D, Soulillou JP. Operationally tolerant and minimally immunosuppressed kidney recipients display strongly altered blood T cell clonal regulation. *Am J Transplant* 2005; 5(2): 330–340.
 22. Bui AH, Lipshutz G, Kupiec-Weglinski J. Chapter 8: Donor-specific tolerance. In Hewitt CW.(ed.) *Transplantation of composite tissue allografts*. Springer 2008.
 23. Bushell A, Karim M, Kingsley CI, Wood KJ. Pretransplant blood transfusion without additional immunotherapy generates CD25+CD4+ regulatory T cells: a potential explanation for the blood-transfusion effect. *Transplantation* 2003; 76(3): 449–455.
 24. Calne R, Friend P, Moffatt S, Bradley A, Hale G, Firth J, Bradley J, Smith K, Waldmann H. Prope tolerance, perioperative Campath 1H, and low-dose cyclosporin monotherapy in renal allograft recipients. *Lancet* 1998; 351: 1701–1702.
 25. Calne R, Watson CJ. Some observations on prope tolerance *Curr Opin Organ Transplant* 2011; 16(4): 353–358.
 26. Calne R. „Prope“ tolerance: induction, lymphocyte depletion with minimal maintenance. *Transplantation* 2005; 80(1): 6–7.
 27. Cendales L, Bray R, Gebel H, Brewster L, Elbein R, Farthing D, Song M, Parker D, Stillman A, Pearson T, Kirk AD. Tacrolimus to belatacept conversion following hand transplantation: a case report. *Am J Transpl* 2015; 15(8): 2250–2255.
 28. Chandraker A, Russell ME, Glysing-Jensen T, Willett TA, Sayegh MH. T cell costimulatory blockade in experimental chronic cardiac allograft rejection: effects of cyclosporine and donor antigen. *Transplantation* 1997; 63: 1053–1058.
 29. Chauhan SK, Saban DR, Lee HK, Dana R. Levels of Foxp3 in regulatory T cells reflect their functional status in transplantation. *J Immunol* 2009; 182(1): 148–153.
 30. Chemnitz JM, Parry RV, Nichols KE, June CH, Riley JL. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation. *J Immunol* 2004; 173: 945–954.
 31. Chen LC, Delgado JC, Jensen PE, Chen X. Direct expansion of human allospecific FoxP3+CD4+ regulatory T cells with allogeneic B cells for therapeutic application. *J immunol* 2009; 183(6): 4094–4102.
 32. Clarkson MR, Sayegh MH. T cell costimulatory pathways in allograft rejection and tolerance. *Transplantation* 2005; 80: 555–563.
 33. Cools N, Ponsaerts P, Van Tendeloo VF, Berneman ZN. Balancing between immunity and tolerance: an interplay between dendritic cells, regulatory T cells, and effector T cells. *J Leuk Biol* 2007; 82(6): 1365–1374.

34. Cortesini R, Suciú-Foca N. The concept of „partial“ clinical tolerance. *Transpl Immunol* 2004; 13(2): 101–104.
35. Curti BD, Kovacsovics-Bankowski M, Morris N, Walker E, Chisholm L, Floyd K, Walker J, Gonzalez I, Meeuwse n T, Fox BA, Moudgil T, Miller W, Haley D, Coffey T, Fisher B, Delanty-Miller L, Rymarchyk N, Kelly T, Crocenzi T, Bernstein E, Sanborn R, Urba WJ, Weinberg AD. OX40 is a potent immune stimulating target in late stage cancer patients. *Cancer Res* 2013; 73(24): 7189–7198.
36. de Ruvo N, Cucchetti A, Lauro A, Masetti M, Cautero N, Di Benedetto F, Dazzi A, Del Gaudio M, Ravaioli M, Di Francesco F, Molteni G, Ramacciato G, Risaliti A, Pinna AD. Preliminary results of a „prope“ tolerogenic regimen with thymoglobulin pretreatment and hepatitis C virus recurrence in liver transplantation. *Transplantation* 2005; 80(1): 8–12.
37. Dejaco C, Duftner C, Grubeck-Loebenst ein B, Schirmer M. Imbalance of regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Immunology* 2006; 117(3): 289–300.
38. Delis S, Ciancio G, Burke GW Garcia-Morales R, Miller J. Donor bone marrow transplantation. Chimerism and tolerance. *Transpl Immunol* 2004; 13: 105–115.
39. Denton MD, Reul RM, Dharnidharka VR, Fang JC, Ganz P, Briscoe DM. Central role for CD40/CD40 ligand (CD154) interactions in transplant rejection. *Pediatr Transplant* 1998; 2: 6–15.
40. Dey B, Sykes M, Spitzer TR. Outcomes of recipients of both bone marrow and solid organ transplants. A review. *Medicine* 1998; 77(5): 355–369.
41. Donnenberg AD, Gorantla VS, Schneeberger S, Moore LR, Brandacher G, Stanczak HM, Koch EK, Lee WA. Clinical implementation of a procedure to prepare bone marrow cells from cadaveric vertebral bodies. *Regener Med* 2011; 6(6): 701–706.
42. Dubernard JM, Owen E, Herzberg G, Martin X, Guigal V, Dawahra M, Pasticier G, Mongin-Long D, Kopp C, Ostapetz A, Lanzetta M, Kapila H, Hakim N. First hand allograft. Early results. *Chirurgie* 1999; 124(4): 358–367.
43. Ebrahimi M, Aghdami N. The applications of bone marrow-derived stem cells to induce tolerance and chimerism in organ transplantation. *Inter J Organ Transplant Med* 2010; 1(4): 157–169.
44. Eljaafari A, Petruzzo P, Martin X, Dubernard JM. Mechanisms involved in the induction of tolerance in allogeneic hand transplantation: a proposal. In Lanzetta M, Dubernard JM. *Hand transplantation*. Italia: Springer-Verlag 2007.
45. English K, Wood KJ. Mesenchymal stromal cells in transplantation rejection and tolerance. *Cold Spring Harbor Perspect Med* 2013; 3(5): a015560. doi: 10.1101/cshperspect.a015560
46. Eun SC. Composite tissue allotransplantation immunology. *Archives of Plastic Surgery* 2013; 40(2): 141–153. doi: 10.5999/aps.2013.40.2.141
47. Ezzelarab M, Zahorchak AF, Lu L, Morelli AE, Chalasani G, Demetris AJ, Lakkis FG, Wijkstrom M, Murase N, Humar A, Shapiro R, Cooper DK, Thomson AW. Regulatory dendritic cell infusion prolongs kidney allograft survival in non-human primates. *Am J Transplant* 2013; 13(8): 1989–2005.
48. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003; 4(4): 330–336.
49. Ford ML, Adams AB, Pearson TC. Targeting co-stimulatory pathways: transplantation and autoimmunity. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10(1): 14–24.
50. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev* 2010; 236: 219–242.
51. Freitas AM, Samy KP, Farris AB, Leopardi FV, Song M, Stempora L, Strobert EA, Jenkins JA, Kirk AD, Cendales LC. Studies introducing costimulation blockade for vascularized composite allografts in nonhuman primates. *Am J Transplant* 2015; 15(8): 2240–2249.
52. Goldman AS, Bellur S, Prabhakar BS. Chapter 1: Immunology overview. In Baron S. *Medical Microbiology*. 4th edition Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston 1996.
53. Goodnow CC. Balancing immunity and tolerance: deleting and tuning lymphocyte repertoires. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996; 93(6): 2264–2271.
54. Gorantla VS, Brandacher G, Schneeberger S, Zheng XX, Donnenberg AD, Losee JE, Lee WP.

- Favoring the risk-benefit balance for upper extremity transplantation – the Pittsburgh protocol. *Hand clinics* 2011; 27(4): 511–520, ix–x.
55. Gorantla VS, Schneeberger S, Brandacher G, Sucher R, Zhang D, Lee WP, Zheng XX. T regulatory cells and transplantation tolerance. *Transplant reviews* 2010; 24(3): 147–159.
 56. Griesemer AD, Sorenson EC, Hardy MA. The role of the thymus in tolerance. *Transplantation* 2010; 90(5): 465–474.
 57. Groux H, O'Garra A, Bigler M, et al. A CD4+ T cell subset inhibits antigen-specific T cell responses and prevents colitis. *Nature* 1997; 389: 737–742.
 58. Groux H. Type 1 T-regulatory cells: their role in the control of immune responses. *Transplantation* 2003; 75: 8S–12S.
 59. Habicht A, Kewalaramani R, Vu MD, Demirci G, Blazar BR, Sayegh MH, Li XC. Striking dichotomy of PD-L1 and PD-L2 pathways in regulating alloreactive CD4(+) and CD8(+) T cells in vivo. *Am J Transplant* 2007; 7: 2683–2692.
 60. Hale DA, Dhanireddy K, Bruno D, Kirk AD. Induction of transplantation tolerance in non-human primate preclinical models. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005; 360(1461): 1723–1737.
 61. Harada H, Salama AD, Sho M, Izawa A, Sandner SE, Ito T, Akiba H, Yagita H, Sharpe AH, Freeman GJ, Sayegh MH. The role of the ICOS-B7h T cell costimulatory pathway in transplantation immunity. *J Clin Invest* 2003; 112(2): 234–243.
 62. Hardinger KL, Brennan DC, Klein CL. Selection of induction therapy in kidney transplantation. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2013; 26(7): 662–672.
 63. Hardy MA. On the road to tolerance induction in composite tissue allotransplantation. In Hewitt CW. (ed.) *Transplantation of composite tissue allografts*. Springer 2008.
 64. Haspot F, Fehr T, Gibbons C, Zhao G, Hogan T, Honjo T, Freeman GJ, Sykes M. Peripheral deletional tolerance of alloreactive CD8 but not CD4 T cells is dependent on the PD-1/PD-L1 pathway. *Blood* 2008; 112: 2149–2155.
 65. Haspot F, Seveno C, Dugast AS, Coulon F, Renaudin K, Usal C, Hill M, Anegon I, Heslan M, Josien R, Brouard S, Souillou JP, Vanhove B. Anti-CD28 antibody-induced kidney allograft tolerance related to tryptophan degradation and TCR class II B7 regulatory cells. *Am J Transpl* 2005; 5(10): 2339–2348.
 66. Hodi FS. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5238–5242.
 67. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm089341.htm>
 68. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM199603.pdf>
 69. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm093359.htm>
 70. Huang WC, Lin JY, Wallace CG, Wei FC, Liao SK. Improving the safety of tolerance induction: chimerism and cellular co-treatment strategies applied to vascularized composite allografts. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 107901. doi: 10.1155/2012/107901 [Epub 2012 Oct 22].
 71. Ingulli E. Mechanism of cellular rejection in transplantation. *Ped Nephrol* 2010; 25(1): 61–74.
 72. International Society of Vascularized Composite Allotransplantation, The International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation (IRHCTT), 2015 Registry Update. Available from: <http://www.tts.org/isvca-home/registry/2015-registry-update>,
 73. Iyer S. Vascularized composite allotransplants: Transplant of upper extremities and face. *Indian Journal of Plastic Surgery : Official Publication of the Association of Plastic Surgeons of India* 2015; 48(2): 111–118.
 74. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. 5th edition. New York: Garland Science 2001. Self-tolerance and its loss. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27174/>
 75. Jenkins MK, Taylor PS, Norton SD, Urdahl KB. CD28 delivers a costimulatory signal involved in antigen-specific IL-2 production by human T cells. *J Immunol* 1991; 147: 2461–2466.

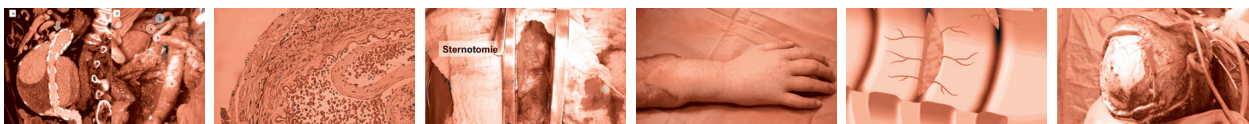
76. Jonuleit H, Adema G, Schmitt E. Immune regulation by regulatory T cells: implications for transplantation. *Transpl Immunol* 2003; 11: 267–276.
77. Kanamoto A, Maki T. Chimeric donor cells play an active role in both induction and maintenance phases of transplantation tolerance induced by mixed chimerism. *J Immunol* 2004; 172(3): 1444–1448.
78. Kann BR, Furnas DW, Hewitt CW. Past, present and future research in the field of composite tissue allotransplantation. *Microsurgery* 2000; 20: 393–399.
79. Khan F, Agarwal A, Agrawal S. Significance of chimerism in hematopoietic stem cell transplantation: new variations on an old theme. *Bone marrow Transplant* 2004; 34(1): 1–12.
80. Kirk AD, Burkly LC, Batty DS, Baumgartner RE, Berning JD, Buchanan K, Fechner JH Jr, Germond RL, Kampen RL, Patterson NB, Swanson SJ, Tadaki DK, TenHoor CN, White L, Knechtle SJ, Harlan DM. Treatment with humanized monoclonal antibody against CD154 prevents acute renal allograft rejection in nonhuman primates. *Nat Med* 1999; 5: 686–693.
81. Kovarik J. From immunosuppression to immunomodulation: current principles and future strategies. *Pathobiology* 2013; 80(6): 275–281.
82. Kuo Y-R, Chen C-C, Goto S, Huang YT, Wang CT, Tsai CC, Chen CL. Immunomodulatory effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a swine hemi-facial allotransplantation model. In Shi S. (ed.) *PLoS ONE* 2012; 7(4): e35459. doi: 10.1371/journal.pone.0035459
83. Kyurkchiev D, Bochev I, Ivanova-Todorova E, Mourdjeva M, Oreshkova T, Belemezova K, Kyurkchiev S. Secretion of immunoregulatory cytokines by mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells* 2014; 6(5): 552–570.
84. Laman JD, Claassen E, Noelle RJ. Functions of CD40 and its ligand, gp39 (CD40L) Critical reviews in immunology 1996; 16: 59–108.
85. Lanier LL. The origin and functions of natural killer cells. *Clin Immunol* 2000; 95(1): S14–S8.
86. Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, Tso P, Shirasugi N, Strobert E, Anderson D, Cowan S, Price K, Naemura J, Emswiler J, Greene J, Turk LA, Bajorath J, Townsend R, Hagerty D, Linsley PS, Peach RJ. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant* 2005; 5: 443–453.
87. Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, Iwai Y, Long AJ, Brown JA, Nunes R, Greenfield EA, Bourque K, Boussiotis VA, Carter LL, Carreno BM, Malenkovich N, Nishimura H, Okazaki T, Honjo T, Sharpe AH, Freeman GJ. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol* 2001; 2: 261–268.
88. Lechler R, Ng WF, Steinman RM. Dendritic cells in transplantation—friend or foe? *Immunity* 2001; 14(4): 357–368.
89. Lee WP, Yaremchuk MJ, Pan YC, Randolph MA, Tan CM, Weiland AJ. Relative antigenicity of components of a vascularized limb allograft. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87(3): 401–411.
90. Leonard DA, McGrouther DA, Kurtz JM, Cetrulo CL. Tolerance induction strategies in vascularized composite allotransplantation: mixed chimerism and novel developments. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 863264. doi: 10.1155/2012/863264 [Epub 2012 Dec 24].
91. Leonard DA. Mixed chimerism for tolerance induction of vascularized composite allografts. In Brandacher G. (ed.) *The Science of Reconstructive Transplantation*. Springer 2015.
92. Leto Barone AA, Leonard DA, Torabi R, Mallard C, Glor T, Scalea JR, Randolph MA, Sachs DH, Cetrulo CL Jr. The gracilis myocutaneous free flap in swine: an advantageous preclinical model for vascularized composite allograft transplantation research. *Microsurgery* 2013; 33(1): 51–55.
93. Leto-Barone AA, Wong VW. Cell-based immunomodulatory concepts and tolerance protocols for reconstructive transplantation. In Brandacher G. (ed.) *The science of reconstructive transplantation*. Springer 2015.
94. Leventhal J, Abecassis M, Miller J, Gallon L, Ravindra K, Tollerud DJ, King B, Elliott MJ, Herzig G, Herzig R, Ildstad ST. Chimerism and tolerance without GVHD or engraftment syndrome in HLA-mismatched combined kidney and hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Transl Med* 2012; 4(124): 124ra28.
95. Makie F. Donor-specific transfusions. *Nephrol* 2010; 15: S101–S105.

96. Malkovský M, Medawar PB, Thatcher DR, Toy J, Hunt R, Rayfield LS, Doré C. Acquired immunological tolerance of foreign cells is impaired by recombinant interleukin 2 or vitamin A acetate. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1985; 82(2): 536–538.
97. Manicassamy S, Pulendran B. Dendritic cell control of tolerogenic responses. *Immunol reviews* 2011; 241(1): 206–227.
98. Martin ST, Powell JT, Patel M, Tsapepas D. Risk of posttransplant lymphoproliferative disorder associated with use of belatacept. *Am J Health-Syst Pharm* 2013; 70(22): 1977–1983.
99. Masson P, Henderson L, Chapman JR, Craig JC, Webster AC. Belatacept for kidney transplant recipients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014; 11: Cd010699.
100. Mathes DW, Chang J, Hwang B, Graves SS, Storer BE, Butts-Miwongtum T, Sale GE, Storb R. Simultaneous transplantation of hematopoietic stem cells and a vascularized composite allograft leads to tolerance. *Transplantation* 2014; 98(2): 131–138.
101. Mathes DW, Randolph MA, Solari MG, Nazzari JA, Nielsen GP, Arn JS, Sachs DH, Lee WP. Split tolerance to a composite tissue allograft in a swine model. *Transplantation* 2003; 75(1): 25–31.
102. Matignon M, Bonnefoy F, Lang P, Grimbert P. Organ transplantation and blood transfusion. *Transfus Clin Biol* 2011; 18(2): 70–78.
103. Monaco AP. Antilymphocyte serum, donor bone marrow and tolerance to allografts: The journey is the reward. *Trans Proc* 1999; 31: 67–71.
104. Morelli AE, Thomson AW. Tolerogenic dendritic cells and the quest for transplant tolerance. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(8): 610–621.
105. Murray JE. Organ transplantation (skin, kidney, heart) and the plastic surgeon. *Plast Reconstr Surg* 1971; 47(5): 425–431.
106. Orlando G, Hematti P, Stratta RJ, Burke GW 3rd, Di Cocco P, Pisani F, Soker S, Wood K. Clinical operational tolerance after renal transplantation: current status and future challenges. *Ann Surg* 2010; 252(6): 915–928.
107. Orlando G, Soker S, Wood K. Clinical operational tolerance after liver transplantation. *J Hepatol* 2009; 50: 1247–1257.
108. Ozkaynak E, Gao W, Shemmeri N, Wang C, Gutierrez-Ramos J-C, Amaral J, Qin S, Rottman JB, Coyle AJ, Hancock WW. Importance of ICOS-B7RP-1 costimulation in acute and chronic allograft rejection. *Nat Immunol* 2001; 2(7): 591–596.
109. Page EK, Dar WA, Knechtle SJ. Tolerogenic therapies in transplantation. *Frontiers in Immunology* 2012; 3: 198. doi: 10.3389/fimmu.2012.00198
110. Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV, Linsley PS, Thompson CB, Riley JL. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 9543–9553.
111. Perez VL, Van Parijs L, Biuckians A, Zheng XX, Strom TB, Abbas AK. Induction of peripheral T cell tolerance in vivo requires CTLA-4 engagement. *Immunity* 1997; 6: 411–417.
112. Perico N, Remuzzi G. Acquired transplant tolerance. *Internat J Clin Labor Res* 1997; 27(3): 165–177.
113. Plock JA, Schnider JT, Zhang W, Schweizer R, Tsuji W, Kostereva N, Fanzio PM, Ravuri S, Solari MG, Cheng HY, Rubin PJ, Marra KG, Gorantla VS. Adipose- and bone marrow-derived mesenchymal stem cells prolong graft survival in vascularized composite allotransplantation. *Transplantation* 2015; 99(9): 1765–1773.
114. Poole M, Bowen JE, Batchelor JR. Prolonged survival of rat leg allografts due to immunological enhancement. *Transplantation* 1976; 22: 108–111.
115. Posselt AM, Bellin MD, Tavakol M, Szot GL, Frassetto LA, Masharani U, Kerlan RK, Fong L, Vincenti FG, Hering BJ, Bluestone JA, Stock PG. Islet transplantation in type 1 diabetics using an immunosuppressive protocol based on the anti-LFA-1 antibody efalizumab. *Am J Transpl* 2010; 10(8): 1870–1880.
116. Pree I, Wekerle T. Inducing mixed chimerism and transplantation tolerance through allogeneic bone marrow transplantation with costimulation blockade. *Methods Mol Biol* 2007; 380: 391–403.
117. Pugliese A. Central and peripheral autoantigen presentation in immune tolerance. *Immunology* 2004; 111(2): 138–146.
118. Ravindra KV1, Xu H, Bozulic LD, Song DD, Ildstad ST. The need for inducing tolerance in vascularized composite allotransplantation.

- Clin Dev Immunol 2012; 2012: 438078. doi: 10.1155/2012/438078 [Epub 2012 Oct 31].
119. Reul RM, Fang JC, Denton MD, Geehan C, Long C, Mitchell RN, Ganz P, Briscoe DM. CD40 and CD40 ligand (CD154) are coexpressed on microvessels in vivo in human cardiac allograft rejection. *Transplantation* 1997; 64: 1765–1774.
 120. Rostaing L, Charpentier B, Glyda M, Rigotti P, Hettich F, Franks B, Houbiers JG, First R, Holman JM. Alefacept combined with tacrolimus, mycophenolate mofetil and steroids in de novo kidney transplantation: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2013; 13(7): 1724–1733.
 121. Sachs DH, Kawai T, Sykes M. Induction of tolerance through mixed chimerism. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2014; 4(1): a015529. doi: 10.1101/cshperspect.a015529
 122. Sachs DH. Mixed chimerism as an approach to transplantation tolerance. *Clin Immunol* 2000; 95(1 Pt 2): S63–S68.
 123. Sachs DH. Transplant tolerance: bench to bedside – 26th annual Samuel Jason Mixter Lecture. *Arch Surg* 2011; 146(5): 501–505.
 124. Sagoo P, Lombardi G, Lechler RI. Relevance of regulatory T cell promotion of donor-specific tolerance in solid organ transplantation. *Front Immunol* 2012; 3: 184. doi: 10.3389/fimmu.2012.00184
 125. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 2008; 133(5): 775–787.
 126. Sakaguchi S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell* 2000; 101(5): 455–458.
 127. Schietinger A, Greenberg PD. Tolerance and exhaustion: defining mechanisms of T cell dysfunction. *Trends Immunol* 2014; 35(2): 51–60.
 128. Schneeberger S, Gorantla VS, Brandacher G, Zeevi A, Demetris AJ, Lunz JG, Metes DM, Donnenberg AD, Shores JT, Dimartini AF, Kiss JE, Imbriglia JE, Azari K, Goitz RJ, Manders EK, Nguyen VT, Cooney DS, Wachtman GS, Keith JD, Fletcher DR, Macedo C, Planinsic R, Losee JE, Shapiro R, Starzl TE, Lee WP. Upper-extremity transplantation using a cell-based protocol to minimize immunosuppression. *Ann Surg* 2013; 257(2): 345–351.
 129. Schroeder RA, Marroquin CE, Kuo PC. Tolerance and the „Holy Grail“ of transplantation. *J Surg Res* 2003; 111(1): 109–119.
 130. Siemionow M, Klimczak A. Basics of immune responses in transplantation in preparation for application of composite tissue allografts in plastic and reconstructive surgery: part I. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121(1): 4e–12e.
 131. Siemionow M, Klimczak A. Chimerism-based experimental models for tolerance induction in vascularized composite allografts: Cleveland clinic research experience. *Clin Develop Immunol* 2013; 2013: 831410.
 132. Siemionow M, Klimczak A. Tolerance and future directions for composite tissue allograft transplants: part II. *Plast Reconstr Surg* 2009; 123(1): 7e–17e.
 133. Siemionow M, Kulahci Y. Experimental models of composite tissue allograft transplants. *Sem Plast Surg* 2007; 21(4): 205–212.
 134. Siemionow M, Ozer K. Advances in composite tissue allograft transplantation as related to the hand and upper extremity. *J Hand Surg Am* 2002; 27(4): 565–580.
 135. Siemionow MZ, Izycki DM, Zielinski M. Donor-specific tolerance in fully major histocompatibility complex-mismatched limb allograft transplants under an anti-alpha beta T cell receptor monoclonal antibody and cyclosporine A protocol. *Transplantation* 2003; 76(12): 1662–1668.
 136. Starzl TE, Demetris AJ, Murase N, Thomson AW, Trucco M, Ricordi C. Donor cell chimerism permitted by immunosuppressive drugs: a new view of organ transplantation. *Immunol Today* 1993; 14(6): 326–332.
 137. Stassen M, Schmitt E, Jonuleit H. Human CD(4+) CD(25+) regulatory T cells and infectious tolerance. *Transplantation* 2004; 77(1 Suppl): S23–S25.
 138. Sun H, Subbotin V, Chen C, Aitouche A, Valdivia LA, Sayegh MH, Linsley PS, Fung JJ, Starzl TE, Rao AS. Prevention of chronic rejection in mouse aortic allografts by combined treatment with CTLA4-Ig and anti-CD40 ligand monoclonal antibody. *Transplantation* 1997; 64: 1838–1843.
 139. Szabolcs P, Burlingham WJ, Thomson AW. Tolerance after solid organ and hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2012; 18(1 Suppl): S193–S200.
 140. Tan J, Wu W, Xu X, Liao L, Zheng F, Messinger S, Sun X, Chen J, Yang S, Cai J, Gao X, Pileggi A, Ricordi C. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kid-

- ney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307(11): 1169–1677.
141. Tiao M-M, Lu L, Tao R, Wang L, Fung JJ, Qian S. Prolongation of cardiac allograft survival by systemic administration of immature recipient dendritic cells deficient in NF- κ B activity. *Ann Surg* 2005; 241(3): 497–505.
 142. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity* 1995; 3: 541–547.
 143. Turgeon NA, Avila JG, Cano JA, Hutchinson JJ, Badell IR, Page AJ, Adams AB, Sears MH, Bowen PH, Kirk AD, Pearson TC, Larsen CP. Experience with a novel efalizumab-based immunosuppressive regimen to facilitate single donor islet cell transplantation. *Am J Transpl* 2010; 10(9): 2082–2091.
 144. van den Hoogen MW, Hilbrands LB. Use of monoclonal antibodies in renal transplantation. *Immunotherapy* 2011; 3(7): 871–880.
 145. Vincenti F, Mendez R, Pescovitz M, Rajagopalan PR, Wilkinson AH, Butt K, Laskow D, Slakey DP, Lorber MI, Garg JP, Garovoy M. A phase I/II randomized open-label multicenter trial of efalizumab, a humanized anti-CD11a, anti-LFA-1 in renal transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7(7): 1770–1777.
 146. Vincenti F. Costimulation blockade – what will the future bring? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1293–1296.
 147. Vu MD, Clarkson MR, Yagita H, Turka LA, Sayegh MH, Li XC. Critical, but conditional, role of OX40 in memory T cell-mediated rejection. *J Immunol* 2006; 176(3): 1394–1401.
 148. Waid TH, Thompson JS, Siemionow M, Brown SA. T10B9 monoclonal antibody: A short-acting nonstimulating monoclonal antibody that spares $\gamma\delta$ T cells and treats and prevents cellular rejection. *Drug design, development and therapy* 2009; 3: 205–212.
 149. Walker LSK. CD4+ CD25+ Treg: divide and rule? *Immunology* 2004; 111(2): 129–137.
 150. Walsh PT, Taylor DK, Turka LA. Tregs and transplantation tolerance. *J Clin Invest* 2004; 114(10): 1398–1403.
 151. Walunas TL, Bakker CY, Bluestone JA. CTLA-4 ligation blocks CD28-dependent T cell activation. *J Exp Med* 1996; 183: 2541–2550.
 152. Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, Linsley PS, Freeman GJ, Green JM, Thompson CB, Bluestone JA. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* 1994; 1: 405–413.
 153. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, Wakeham A, Shahinian A, Lee KP, Thompson CB, Griesser H, Mak TW. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in *Ctla-4*. *Science* 1995; 270: 985–988.
 154. Watts TH. TNF/TNFR family members in costimulation of T cell responses. *Ann Rev Immunol* 2005; 23: 23–68.
 155. Weaver TA, Charafeddine AH, Agarwal A, Turner AP, Russell M, Leopardi FV, Kampen RL, Stempora L, Song M, Larsen CP, Kirk AD. Alefacept promotes costimulation blockade based allograft survival in primates. *Nat Med* 2009; 15(7): 746–749.
 156. Weissenbacher A, Boesmueller C, Brandacher G, Oellinger R, Pratschke J, Schneeberger S. Alemtuzumab in solid organ transplantation and in composite tissue allotransplantation. *Immunotherapy* 2010; 2(6): 783–790.
 157. Wood K, Sachs DH. Chimerism and transplantation tolerance: cause and effect. *Immunology today* 1996; 17(12): 584–587; discussion 8.
 158. Xing Y, Hogquist KA. Chapter: T cell tolerance: central and peripheral. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 2012; 4(6): 10.1101/cshperspect.a006957 a006957. doi: 10.1101/cshperspect.a006957
 159. Yanagawa Y, Iwabuchi K, Onoé K. Co-operative action of interleukin-10 and interferon- γ to regulate dendritic cell functions. *Immunology* 2009; 127(3): 345–353.
 160. Yang L, Du Temple B, Khan Q, Zhang L. Mechanisms of long-term donor-specific allograft survival induced by pretransplant infusion of lymphocytes. *Blood* 1998; 91(1): 324–330.
 161. Yoshizawa A, Ito A, Li Y, Koshiba T, Sakaguchi S, Wood KJ, Tanaka K. The roles of CD25+CD4+ regulatory T cells in operational tolerance after living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 37–39.
 162. Zamfirescu D, Popoviciu C, Stefanescu A, Bularda A, Popescu M, Zegrea I, Lanzetta M, Lascar I. Vascularized bone marrow transplantation model in rats as an alternative to conventional cellular bone marrow transplantation: preli-

- minary results. *Transplant Proc* 2011; 43(9): 3549–3551.
163. Zamfirescu D., Lascar I. A review of current strategies to achieve tolerance in animal models. In Lanzetta M., Dubernard JM. *Hand transplantation*. Italia: Springer-Verlag 2007.
164. Zang X, Loke Pn, Kim J, Murphy K, Waitz R, Allison JP. B7x: A widely expressed B7 family member that inhibits T cell activation. *Proc Nat Acad Sci USA* 2003; 100(18): 10388–10392.
165. Zhang J, Li L. 25 year mystery unveiled: hematopoietic stem cell niche is found. *Discovery medicine* 2003; 3(19): 55–58.
166. Zheng XX, Sanchez-Fueyo A, Domenig C, Strom TB. The balance of deletion and regulation in allograft tolerance. *Immunol Rev* 2003; 196: 75–84.
167. Zhu ZX, Fan LY, Wang Q. Simultaneous blockade of costimulatory signals CD28-CD80 and CD40-CD154 combined with monoclonal antibody against CD25 induced a stable chimerism and tolerance without graft-versus-host disease in rat. *European surgical research Europäische chirurgische Forschung Recherches chirurgicales europeennes* 2011; 46(3): 109–117.



Imunosupresivní léčba a onkogeneze

Jiří Minařík

Souvislost imunosupresivní léčby s onkogenezí a její podíl na patogenezi nádorového bujení jsou známy od konce šedesátých let 20. století. Obvyklým znakem nádorové proliferace je překonání obranné bariéry imunitních mechanismů. Pokud je jedinec imunosuprimován, může dojít ke snadnějšímu vzniku nádorů než u zdravé populace. U chronicky imunosuprimovaných nemocných je malignita dokonce druhou nejčastější příčinou úmrtí (po infekčních komplikacích). V minulosti se zvažovalo také riziko přenosu nádoru od dárců transplantované tkáně. To je možné, je to však minimalizováno předtransplantačním vyšetřením, navíc v retrospektivních hodnoceních byla zjištěna přítomnost nádoru pouze u minima dárců. Mezi hlavní faktory ovlivňující vznik nádorového bujení u imunosuprimovaných jedinců patří intenzita a délka imunosuprese, vystavení virovým infekcím (Epsteina-Barrové virus – EBV, lidský herpesvirus 8 – HHV-8, lidský papilomavirus – HPV, polyomavirus Merkelových buněk – MCPV) či expozice slunečnímu záření (zejména UVA), případně další vlivy.

Imunosuprese doprovázející transplantace je spojena s cca 3–5násobným rizikem vzniku malignit. Přibližně 20 % nemocných je v riziku nádorového bujení do 10 let po provedené transplantaci. Vznik malignity je obvykle v přímé souvislosti s intenzitou imunosupresivní léčby, proto jsou nejčastěji ohroženi nemocní po transplantaci srdce a plic, následováni transplantacemi ledvin, jater a dalších orgánů, u transplantací vaskularizovaných kompozitních alotransplantátů se míra rizika zatím nedá odhadnout. Je zajímavé, že riziko vzniku nádorového onemocnění je nepřímě úměrné věku. Mladší příjemci transplantací jsou ve vyšším relativním riziku vzniku posttransplantačních malignit oproti starším nemocným. Riziko u dětí je 15–30násobné, u jedinců starších 65 let přibližně jen dvojnásobné.

Nejvíce informací je známo o výskytu posttransplantačních malignit v kohortách jedinců po transplantaci ledviny. Transplantace ledvin je celosvětově rozšířeným postupem, navíc lze transplantovat kadaverózní ledviny hned dvěma příjemcům, výsledky transplantací mají obecně dobré výsledky (celkové přežití příjemců přes 10 let) včetně možnosti dlouhodobého sledování. Konečně i v případě selhání štěpu je možné nahradit funkci selhání ledviny eliminačními metodami – hemodialýzou. Dostatečné údaje jsou známy též z registrů příjemců jater, srdce a plic. U rekonstrukčních operací s využitím alogenního štěpu nejsou incidence ani typy posttransplantačních malignit širěji dokumentované, lze však očekávat, že výsledky budou obdobné jako u transplantací solidních orgánů.

Na rozdíl od ostatní populace mají nádory spojené s imunosupresí specifické rozložení, obdobně jako např. u AIDS. Nejčastějšími druhy nádorů spojenými s imunosupresí jsou nádory epiteliálního původu (až 60 %), o něco méně časté jsou nádory mesenchymálního původu (40 %). Nejvyšší incidence mají nádory spojené s infekcí (Kaposiho sarkom, nazofaryngeální karcinom, lymfoproliferativní onemocnění) nebo vyskytující se na exponovaných místech (nádory kůže, hlavy a krku). Podle orgánové lokalizace jsou nejčastější nádory kůže, následované nádory krvetvorné tkáně, méně často jinými nádory. Přehled lokalizací nádorů po transplantacích včetně jejich četností udává [tabulka 7.1](#).

Zvláštní kapitolou jsou nádorová onemocnění vznikající po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Onemocnění mají poněkud odlišnou genezi než u orgánových transplantací, stejně tak charakteristika i spektrum maligních stavů jsou odlišné. Mohou vznikat solidní nádory, akutní leukemie, myelodysplastické syndromy, případně posttransplantační lymfoproliferativní nemoc

Tab. 7.1 *Nádory vznikající po orgánových transplantacích z důvodu imunosupresivní léčby*

Nádory s > pětinásobnou incidencí oproti běžné populaci	Ostatní nádory s vyšší incidencí oproti běžné populaci (ale < pětinásobný výskyt)	Méně četné nádory, přesto s vyšší incidencí oproti běžné populaci
Kaposiho sarkom kožní nádory – zejména skvamózní karcinom a bazaliom nehodgkinské lymfomy nádory jater nádory anu nádory vulvy nádory rtu	plicní nádory nádory ledvin nádory tlustého střeva a konečníku nádory pankreatu Hodgkinův lymfom melanom	nádory žaludku nádory ústní dutiny nádory laryngu a faryngu nádory penisu nádory štítné žlázy nádory močového měchýře nádory jícnu nádory slinných žláz sarkomy měkkých tkání nádory tenkého střeva nádory varlat nádory žlučníku a žlučových cest akutní leukemie (zejména myeloidní) nádory z plazmatických buněk chronická myeloidní leukemie

(PTLD). Z velké části mají souvislost s infekcí virem Epstein-Barr (EBV) a o jejich jedinečném charakteru vypovídá i samostatné zařazení ve WHO klasifikaci hematopoetických neoplazií.

V imunosuprimovaném terénu může vzniknout i více druhů nádorového bujení. Jedná se o tzv. vícečetné primární malignity, které se ve vztahu ke svému vzniku dělí na simultánní (vznikají současně), synchronní (druhá malignita vzniká do 6 měsíců od prvního nádoru) či metachronní (další nádor vzniká déle než po 6 měsících od prvotního tumoru).

Imunosupresiva mají dvojitý podíl na vzniku maligního bujení. Jde jednak o nepřímý onkogenní vliv společný všem imunosupresivním lékům z důvodu narušení imunitní odezvy organismu, některá imunosupresiva vykazují i přímý onkogenní efekt. Např. kalcineurinové inhibitory vedou k onkogenezi cestou inhibice oprav DNA a potlačením apoptózy, navíc stimulují tvorbu cytokinů jako např. transformujícího růstového faktoru beta (TGF- β) a vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) vedoucích ke zvýšené proliferaci a angiogenezi. Azathioprin a jeho deriváty působí cestou interkalace DNA vedoucí k inhibici oprav DNA ve spojitosti s UV zářením, thymoglobulin usnadňuje onkoviry indukované genetické mutace.

7.1 Kalcineurinové inhibitory

Nejčastější součástí imunosupresivní léčby jsou kalcineurinové inhibitory, obvykle cyklosporin nebo tacrolimus. Oba léky jsou schopny aktivace proto-onkogenů a spuštění onkogeneze včetně indukce proliferace, rezistence k apoptóze a metastazování. Randomizované klinické hodnocení u nemocných po transplantaci ledvin potvrdilo, že zvýšené riziko výskytu malignit je spojeno s vyšší dávkou cyklosporinu, nemocní s poloviční dávkou měli signifikantně nižší výskyt malignit. Obdobné nálezy vyšší incidence malignit byly reportovány též u nemocných léčených tacrolimem. Lze předpokládat, že riziko vzniku neoplazií v klinické praxi je spíše funkcí intenzity a délky imunosuprese než použitého léku. To podporuje i skutečnost, že výsledky klinických hodnocení nejsou konzistentní v průkazu zvýšeného rizika malignit při srovnání jednotlivých léků, shodně však dokladují zvýšenou incidenci nádorů studie s vyšší celkovou kumulativní dávkou imunosupresiv.

7.2 mTOR inhibitory

Další skupinou imunosupresiv jsou tzv. mTOR inhibitory (mammalian Target Of Rapamycine). Jejich mechanismus účinku spočívá v ovlivnění signální dráhy fosfatidil inositol-3 kinázy (PI-3K), která je zodpovědná za buněčný metabolismus, růst a proliferaci. Mezi nejznámější mTOR inhibitory patří si-

rolimus a everolimus, méně často jsou v současnosti používány temsirolimus a deforolimus, resp. ridaforolimus. Léky ze skupiny mTOR inhibitorů mají minimální nežádoucí účinky na ledviny, proto se často používají v kombinacích, což umožňuje snížení dávky, případně úplné vynechání kalcineurinových inhibitorů. Z retrospektivních hodnocení a klinických zpráv jsou známy údaje o nižším výskytu malignit při používání mTOR inhibitorů, případně o pozitivním protinádorovém vlivu mTOR inhibitorů u již vzniklých nádorových onemocnění.

7.3 Antimetaboly

Velkou skupinou imunosupresiv jsou antimetaboly. Nejvíce užívaným lékem je mycophenolate mofetil, obvykle v kombinaci s kalcineurinovými inhibitory s cílem jejich redukce. V rozsáhlé studii zahrnující 6751 nemocných po transplantaci ledviny nebyl pozorován zvýšený výskyt lymfomů ani jiných malignit ve srovnání s kohortou bez mycophenolate a jeho zařazení vedlo k jistému protektivnímu účinku. Protektivní účinek mykofenolátu vůči vzniku malignit byl pozorován též u příjemců transplantace srdce. Zůstává otázkou, zda příznivý efekt mTOR inhibitorů a mykofenolové kyseliny spočívá ve skutečném protinádorovém působení, nebo jestli je v důsledku současné redukce kalcineurinových inhibitorů.

Dalším lékem ze skupiny antimetabolitů je azathioprin. Dlouhodobé podávání azathioprinu bylo spojeno zejména se zvýšeným rizikem nádorů kůže kromě melanomu. Důvodem je zřejmě poškození DNA spolu s interakcí mezi UV zářením a thioguaninem, vedoucí k narušení oprav DNA. Kromě nádorů kůže bylo podávání imunosuprese azathioprinem spojeno i s vyšším výskytem lymfoproliferativních onemocnění.

7.4 Ostatní imunosupresiva

Zvyklou součástí imunosupresivních režimů jsou kortikosteroidy. Ty mají při dlouhodobém podávání celé spektrum možných nežádoucích účinků, dosud však nebyl dokladován jejich vliv na vznik *de novo* malignit, naopak mohou hrát určitou protektivní roli, zejména vůči lymfoproliferacím.

Mezi léky s imunosupresivním účinkem používané po transplantacích solidních orgánů patří rovněž monoklonální protilátky. V imunosupresivní terapii

nalezly místo např. blokátory receptoru pro interleukin-2 (IL-2), v současnosti zastoupené lékem basiliximab. Jiný lék této skupiny, daclizumab (anti-CD25), byl později v indikaci prevence akutní rejekce stažen z trhu, důvodem byla nízká poptávka po léku a možnost zastoupení jinými preparáty. V rozsáhlé studii u příjemců transplantované ledviny nebyl prokázán vztah mezi použitím blokátorů receptoru pro IL-2 a vznikem *de novo* malignit.

Zkoumán byl též vliv anti-lymfocytárních protilátek na vznik malignit. U anti-thymocytárních globulinů (ATG, thymoglobulin), což jsou polyklonální protilátky proti antigenům T a B lymfocytů, bylo dokladováno vyšší riziko vzniku lymfomů. U jiných typů protilátek (anti-CD52 – Alemtuzumab) nebyl vztah k onkogenezi prokázán, jejich použití v rámci imunosupresivní terapie po transplantaci orgánů je ale v současnosti spíše limitované a často je dosud předmětem klinických hodnocení.

7.5 Transplantace u nemocných s preexistujícím nádorovým onemocněním

U pacientů připravovaných k alogenním transplantacím je obligátní součástí předtransplantačních vyšetření screening nádorových onemocnění. Vždy je nutné znát celé předchorobí nemocného včetně přítomnosti nádorů v současnosti i v dávné minulosti. Nemocní s aktivní malignitou jsou téměř vždy kontraindikováni k transplantačnímu výkonu, s výjimkou transplantace jater pro jaterní karcinom. Důvodem rezervovaného přístupu k transplantacím u nemocných s anamnézou nádoru je skutečnost, že transplantace obvykle nezlepšuje prognózu nemocného, ale může ji naopak zhoršit. Maligní onemocnění může samo vést k selhání funkce štěpu (např. riziko transplantace ledvin u nemocných s renálním karcinomem nebo mnohočetným myelomem). Navíc je z medicínského i etického pohledu problematické transplantovat alogenní orgány jedincům s nepříznivou prognózou.

Ne každé nádorové onemocnění je však nutné spojeno se zvýšeným rizikem recidivy v potransplantačním období. Je nutné vzít v úvahu zejména konkrétní malignitu, relativní riziko jejího vzniku u transplantovaných a dále též časový odstup od léčby nádoru po plánovanou transplantaci. Nádory, které nejsou ovlivněny imunosupresivní léčbou, by

Tab. 7.2 Doporučení pro minimální časový odstup od diagnózy/léčby maligního onemocnění k orgánové transplantaci (volně dle Batabyal, et al. 2012, s doplněním nových poznatků)

Typ nádoru	Rozsah	AST	CARI	B&D	CST	EBPG	MMOH
renální karcinom	malý nebo náhodně zachycený symptomatický velký nebo invazivní	○ ☺ ●	○ ● —	○ ☺ ☺	— — —	○ ☺ —	○ — ⊕
karcinom močového měchýře	<i>in situ</i> nebo neinvazivní papilom invazivní	○ ☺	○ ☺	○ ☺	○ ☺	☺ —	○ ☺
karcinom prsu	stadium 0–2 (včetně časného stadia) stadium 3–4 (pokročilé/invazivní)	☺ ●	⊕ ●	⊕ ⊕	☺ ●	● ●	⊕ ⊕
kolorektální karcinom	duke A nebo B1 duke C duke D kolorektální karcinom v anamnéze	☺ — — ●	☺ ● ● —	— — — —	⊕ — — ●	☺ ☺ ☺ —	☺ ☺ ☺ —
karcinom dělohy	karcinom těla dělohy karcinom cervixu <i>in situ</i> invazivní karcinom cervixu	☺ ⊕ —	☺ ○ ●	— ○ ⊕	— ☺ —	☺ ○ ●	☺ ○ ●
karcinom prostaty	lokalizovaný invazivní	○ ☺	○ ☺	— ☺	— —	— ☺	— ☺
melanom	<i>in situ</i> invazivní	☺ ●	☺ ●	● ●	☺ ●	● ☺	● ●
nádory kůže mimo melanom	bazaliom skvamózní karcinom	— —	○ —	— —	— —	☺ —	— ☺
leukemie		☺	—	—	☺	—	—
nádory plic		☺	—	—	☺	●	—
lymfomy		☺	☺	⊕	☺	☺	☺
mnohočetný myelom		—	●	—	●	—	—
nádory varlat		☺	☺	—	—	☺	☺
nádory štítné žlázy		☺	☺	—	—	☺	☺
Wilmsův tumor		☺	☺	☺	—	—	☺
Symbol	Doporučení						
○	0 let						
☺	minimálně 2 roky						
⊕	2–5 let						
●	minimálně 5 let						
●	kontraindikováno						
—	není doporučení (nedostatek důkazů)						

AST – American Society of Transplantation, CARI – Caring for Australasians with Renal Impairment, B&D – Bunnapradist and Danovitch, CST – Canadian Society of Transplantation, EBPG – European Best Practice Guidelines, MMOH – Malaysia Ministry of Health

mohly být posuzovány s menším rizikem než onemocnění, která jsou pro potransplantační období specifická (např. Kaposiho sarkom či lymfoproliferativní onemocnění). Na tyto otázky je však velmi těžké odpovědět, protože není možné provádět randomizovaná srovnání. Přesto lze v klinické praxi pro konkrétní situace využít doporučení různých odborných skupin definující indikační kritéria transplantačních výkonů u nemocných s přítomnou malignitou (tab. 7.2).

7.6 Léčba nádorů v imunosuprimovaném terénu

Léčba malignit vzniklých v imunosuprimovaném terénu je svízelná a liší se podle typu nádoru. Obecná doporučení zahrnují prevenci a snížení nadměrné imunosuprese nebo zamezení opakovaného podání antilymfocytárních léků. Některé nádory odpovídají na běžné chemoterapeutické přístupy, u jiných lze využít efektu vlastní imunity vysazením nebo snížením podávané imunosuprese. Dojde-li u příjemce dárkové tkáně k přerušení imunosupresivní terapie, mohou se opětovně imunitní mechanismy obnovit a potlačit zhoubné bujení, současně však mohou vést k rejekci transplantátu. U B-lymfoproliferativních stavů je léčebnou volbou použití rituximabu, protilátky proti CD20 epitopu, EBV-asociované malignity mohou být léčeny pomocí EBV vakcín či EBV-specifických cytotoxických T lymfocytů. Všeobecně platí, že léčba malignit u imunosuprimovaných nemocných má být intenzivní s cílem vyléčení. Zdá se, že nejlepším postupem k zabránění vzniku malignit v posttransplantačním období je snížení dávky rizikových imunosupresivních léků (zejména kalcineurinových inhibitorů) na minimum v co nejkratším čase po provedené transplantaci. Racionální se jeví přidání mTOR inhibitorů či mycophenolate mofetilu.

7.7 Onkologické riziko u rekonstrukčních transplantací

V případech rekonstrukčních operací nejsou známa dlouhodobá a statisticky významná data ohledně vztahu imunosuprese ke vzniku nádorového bujení. Jsou pouze ojedinělé reference, například úmrtí pacientky po transplantaci obličeje na metachronní duplicitní zhoubný nádor, úmrtí pacienta po trans-

plantaci jazyka na generalizaci původního nádoru, diagnostikování spinocelulárního karcinomu tonzily u pacienta po transplantaci laryngu, výskyt posttransplantační lymfoproliferativní nemoci u tří pacientů a další výskyt spinocelulárního a bazocelulárního kožního nádoru u dalších pacientů.

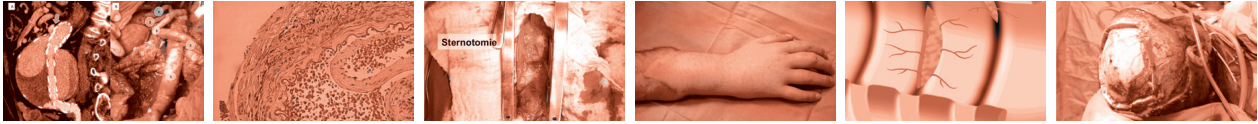
Lze však předpokládat, že zkušenosti budou obdobné jako u příjemců solidních orgánů. V tomto ohledu vyvstává u rekonstrukčních výkonů celá řada otázek, nejen stran chirurgického postupu, ale také posouzení benefitu, možných následků, důvodů pro provádění výkonu a v neposlední řadě též otázka etická. Náhrada solidních orgánů je obvykle život zachraňujícím úkonem a podávání imunosuprese u příjemců alogenních štěpů má za cíl snížení rejekčních epizod s cílem snížení morbidit i mortality. U rekonstrukčních operací je hlavním cílem zlepšení kvality života nápravou vrozených či nově vzniklých defektů. Je proto mimořádně důležité zhodnocení celkového přínosu rekonstrukčního výkonu (s ohledem na psychiku nemocného, sociální začlenění apod.) v porovnání s riziky vyplývajícími z dlouhodobého podávání imunosupresivních léků.

Literatura

1. Batabayal P, Chapman JR, Wong G, Craig JC, Tong A. Clinical practice guidelines on wait-listing for kidney transplantation: Consistent and equitable? *Transplantation* 2012; 94: 703–713.
2. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 1–17.
3. Brem R, Karran P. Multiple forms of DNA damage caused by UVA photoactivation of DNA 6-thioguanine. *Photochem Photobiol* 2012; 88: 5–13.
4. Brennan DC, Rodeheffer RJ, Ambinder RF. Development of malignancy following solid organ transplantation. UpToDate; <http://www.uptodate.com/contents/development-of-malignancy-following-solid-organ-transplantation>. Vyhledáno 24. 8. 2016.
5. Bunnapradist S, Danovitch GM. Evaluation of adult kidney transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 890–898.
6. Campbell S, Pilmore H, Gracey D, Mulley W, Russell C, McTaggart S; KHA-CARI: Kidney

- health Australia – caring for Australasians with renal impairment. KHA-CARI Guideline: Recipient assessment for transplantation. *Nephrology* 2013; 18: 455–462.
7. Collett D, Mumford L, Banner NL, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant* 2010; 10: 1889–1896.
 8. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B, Souillou JP. Effect of long term immunosuppression in kidney graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998; 351: 623–628.
 9. Engels EA, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Wolfe RA, Goodrich NP, Bayakly AR, Clarke CA, Copeland G, Finch JL, Fleissner ML, Goodman MT, Kahn A, Koch L, Lynch CF, Madeleine MM, Pawlish K, Rao C, Williams MA, Castenson D, Curry M, Parsons R, Fant G, Lin M. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011; 306: 1891–1901.
 10. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: ii1–ii71.
 11. Gallagher MP, Kelly PJ, Jardine M, Perkovic V, Cass A, Craig JC, Eris J, Webster AC. Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 852–858.
 12. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646–674.
 13. Chapman JR, Webster AC, Wong G. Cancer in the transplant recipient. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3: a015677. doi: 10.1101/cshperspect.a015677
 14. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, Rush DN, Vazquez MA, Weir MR; American Society of Transplantation American Society of Transplantation. The evaluation of renal transplantation candidates: Clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001; 1: 3–95.
 15. Kirk AD, Cherikh WS, Ring M, Burke G, Kaufman D, Knechtle SJ, Potdar S, Shapiro R, Dharwadkar VR, Kauffman HM. Dissociation of depletion induction and posttransplant lymphoproliferative disease in kidney recipients treated with alemtuzumab. *Am J Transplant* 2007; 7: 2619–2625.
 16. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, Rush D, Cole E; Kidney Transplant Working Group of the Canadian Society of Transplantation. Consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *Can Med Assoc J* 2005; 173: S1–S25.
 17. Krynitz B, Edgren G, Lindelöf B, Baecklund E, Brattström C, Wilczek H, Smedby KE. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008 – a Swedish population-based study. *Int J Cancer* 2013; 132: 1429–1438.
 18. Lebbe C, Euvrard S, Barrou B, Pouteil-Noble C, Garnier JL, Glotz D, Legendre C, Francès C. Sirolimus conversion for patients with posttransplant Kaposi's sarcoma. *Am J Transplant* 2006; 6: 2164–2168.
 19. Liang W, Wang D, Ling X, Kao AA, Kong Y, Shang Y, Guo Z, He X. Sirolimus based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta analysis. *Liver Transpl* 2012; 18: 62–69.
 20. Mbulaiteye SM, Clarke CA, Morton LM, Gibson TM, Pawlish K, Weisenburger DD, Lynch CF, Goodman MT, Engels EA. Burkitt lymphoma risk in U.S. solid organ transplant recipients. *Am J Hematol* 2013; 88: 245–250.
 21. Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 411–419.
 22. MMOH. Renal replacement therapy – Clinical practice guidelines, 3rd ed. Malaysian Ministry of Health, Kuala Lumpur 2009.
 23. Nehlsen SL. Immunosuppression, virus and oncogenesis in mice. *Transplant Proc* 1971; 3: 811–813.
 24. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, McGregor JM, Walker SL, Hanaoka F, Karran P. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005; 309: 1871–1874.
 25. O'Neill JO, Edwards LB, Taylor DO. Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analy-

- sis of the transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1186–1191.
26. Penn I, Starzl TE. Immunosuppression and cancer. *Transplant Proc* 1973; 5: 943–947.
 27. Piseli P, Serraino D, Segolini GP, Sandrini S, Piredda GB, Scolari MP, Rigotti P, Busnach G, Messa P, Donati D, Schena FP, Maresca MC, Tisone G, Veroux M, Sparacino V, Pisani F, Citterio F; Immunosuppression and Cancer Study Group. Risk of de novo cancers after transplantation: results of a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997–2009. *Eur J Cancer* 2013; 49: 336–344.
 28. Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2005; 5: 2954–2960.
 29. Rodriguez-Peralvarez M, de la Mata M, Burroughs AK. Liver transplantation: immunosuppression and oncology. *Curr Opin Organ Transplant* 2014; 19: 253–260.
 30. Santangelo ML, Criscitiello C, Renda A, Federico S, Curigliano G, Dodaro C, Scotti A, Tammaro V, Calogero A, Riccio E, Pisani A, Carlomagno N. Immunosuppression and multiple primary malignancies in kidney-transplanted patients: a single-institute study. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 183523. doi: 10.1155/2015/183523
 31. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117(19): 5019–5032.
 32. Tessari G, Naldi L, Boschiero L, Minetti E, Sandrini S, Nacchia F, Valerio F, Rugiu C, Sassi F, Gotti E, Fonte L, Talamini G, Girolomoni G. Incidence of primary and second cancers in renal transplant recipients: a multicenter cohort study. *Am J Transplant* 2013; 13: 214–221.
 33. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: A cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2140–2151.



Etické otázky transplantační medicíny

Marek Orko Vácha

Lékařská profese si za svůj cíl klade dva cíle: prodloužit život pacienta a zároveň zvýšit kvalitu života pacienta, obecně řečeno, přidat léta životu a život létům. Transplantační medicína se bude ve svých mnoha podoborech zabývat obojím. Na jedné straně je schopna úspěšně provedenými transplantacemi orgánů prodloužit pacientům život, na straně druhé, a možná více než v jiných oborech, bude schopna zvýšit jeho kvalitu. V rámci rekonstrukčních alogenních transplantací se jedná nejen o zvýšení kvality života ve smyslu praktickém, ať se již jedná o transplantaci rukou, nohou nebo obličeje nýbrž jedná se i o určité kritérium krásy, která vždy byla vnímána jako pravolevá souměrnost. Podle výzkumů evolučních psychologů je symetrické tělo a zejména symetrická tvář atraktivní pro bez výjimky všechny dosud známé kultury a etnika. Pokud v rámci rekonstrukční transplantace jsou lékaři schopni transplantovat končetinu či dokonce tvář, nejedná se tedy pouze o zvýšení kvality života ve smyslu zlepšení praktických možností (chůze, uchopování apod.), nýbrž i sebehodnocení pacienta a hodnocení jeho okolí. Totéž se ve specificky větší míře týká rekonstrukce prsou po oboustranné mastektomii.

8.1 Typy transplantátů

Podle toho, odkud získáváme transplantovanou tkáň, odlišujeme čtyři typy transplantací. Tyto čtyři druhy transplantací se kromě odlišných imunologických parametrů odlišují i ve svém etickém hodnocení:

1. **autotransplantáty**, které pacient dává sám sobě (např. transplantace kůže, chrupavčitého nebo kostního štěpu, fatgrafting apod.)
2. **alotransplantace** – transplantace od jiného lidského dárce (allo-grafts), kdy dárce není geneticky identický s příjemcem (mezi různými jedinci stejného druhu).

3. **izotransplantace** – přenos štěpu z jednoho jednovaječného dvojčete na druhého, tj. mezi dvěma geneticky shodnými jedinci.
4. **xenotransplantace** – tkáň nebo orgán je transplantován ze zvířete na člověka (mezi jedinci různých druhů).

V tomto textu si budeme především všimnout bodu 2, tedy transplantace od jiného lidského dárce, který není geneticky identický s příjemcem. Tyto alotransplantace jsou nejčastějším typem transplantace v humánní medicíně. Zahrnují také odběry orgánů živých dárců pro účely transplantací.

8.2 Odběry orgánů živých dárců pro účely transplantací

8.2.1 McFall versus Shimp

I když je tato kazuistika velmi stará (rozsudek je z roku 1978!), velmi dobře čtenáře uvádí do obecných principů etiky transplantací: Dárce k darování nesmí být nikým a ničím nucen, a pokud se z jakýchkoliv důvodů rozhodne proti darování, v civilizované společnosti by neměl být k tomuto kroku nikým nucen.

Robert McFall ve věku 39 let onemocněl aplastickou anémií a pro své přežití nutně potřeboval kompatibilního dárce. Šance na nalezení vhodného dárce byla ovšem velmi malá, lékaři odhadovali, že pouze kolem 1 : 60 tisícům, tedy prakticky nulová. McFall měl šest sourozenců, kteří se jako případní dárci nabízeli, ani jeden z nich však nebyl z biochemických důvodů vhodným dárce.

Zázraky se však dějí. V rámci vyšetření se ukázala zcela nepravděpodobná možnost: McFallův bratranec David Shimp (43 let) byl dokonale kompatibilní osobou.

Shimp ovšem nečekaně odběr kostní dřeně odmítl. Lékaři se jej snažili přesvědčit, že procedura je pro něj – dárce bezbolestná, rutinní a rutinně úspěšná. Dostáváme se zde tedy do utilitaristického kalkulu: Nepatrná škoda pro jednoho může znamenat zachranu života druhého. Shimp ovšem z osobních nespécifikovaných důvodů odběr odmítl.

McFall svého bratrance žaloval. U soudu argumentoval tím, že procedura mu může zachránit život a že tento život může být zachráněn za pouze malého diskomfortu Davida Shimpa. Soud by tedy měl dárčovství kostní dřeně mocí své autority nařídít. V médiích se následně objevila spekulace McFalla, podle které jsou on a David Shimp nevlastní bratři, což by vysvětlovalo i jinak nepravděpodobnou kompatibilitu. „Slyšel jsem, že má matka byla znásilněna Shimpovým otcem,“ uvedl McFall. Soud konstatoval, že za hlavní etickou otázku procesu považuje otázku:

„Abychom zachránili život jednoho svého člena jediným možným způsobem, můžeme jako společnost porušit absolutní právo jiného svého člena na „tělesnou bezpečnost?“

Soudci odpovídají, že ne.

Soudce John P. Flaherty Jr. konstatoval, že Shimpova pozice je sice „morálně neobhajitelná“, avšak rozsučuje, že soud nemá právo jej přinutit k proceduře.

„Morálně je toto rozhodnutí na obžalovaném a podle názoru soudu je morálně neobhajitelné. Ovšem, pokud by naše právo nutilo obžalovaného k zásahu do jeho vlastního těla, změnilo by to samotný koncept a princip, na kterém je naše společnost postavena.“ McFall zemřel 2 týdny po vynesení rozsudku.

8.2.2 Kompenzace žijících dárců

Žijící dárce mohou darovat pouze jeden z párových orgánů, jako je ledvina, a v případě, kdy dárce s jedním orgánem přežije. Žijící dárce mohou darovat také tělní tekutiny a tkáně, které regenerují, jako je krev, kostní dřeň, části jater, oocyty, spermie atd. Nelze tedy darovat orgán za cenu vlastního sebezničení.

8.2.3 Renada Daniel-Patterson

Kazuistika uvádí do problematiky kalkulu zisků a ztrát pro příjemce a dárce a je příkladem situace, kdy ztráta pro dárce může být natolik značná, že je eticky přijatelnější transplantaci neprovést: Zisk příjemce nevyvážá ztrátu kvality života dárce. O celé

kauze referoval list New York Times a později se dostala i do řady učebnic lékařské etiky.

Renada se narodila pouze s jednou – nemocnou – ledvinou. Po dosažení školního věku chodila 7 let třikrát týdně na dialýzu. Vzhledem ke svému zdravotnímu stavu nemohla navštěvovat školu, stýkat se s přáteli a myslet na vzdálenější budoucnost. Renadina matka byla diabetička a jako dárkyně nepřicházela v úvahu. Otec David Patterson nežil s rodinou. Když se Renada stala -nácíletou, otec navázal s rodinou kontakt. Byl ve vězení, kde si odpykával 12letý trest, a ihned nabídl svou ledvinu k darování. Transplantace se podařila a Renada žila 2 roky normální život, imunosupresiva brala občas pravidelně, občas nepravidelně a občas je vynechávala. Po 2 letech nastalo selhání, tělo ledvinu odvrhlo a Renada se vrátila zpět do velmi nízké kvality života spojené s nutností pravidelné dialýzy. V tuto chvíli chtěl v té době 38letý uvězněný otec darovat 16leté dceři i svou druhou ledvinu.

Rodina zastávala názor, že lékaři a etická komise nemají právo hodnotit a tím méně zamítnout otcovu nabídku druhé ledviny, neboť všichni členové rodiny, matka, otec i dcera transplantaci chtějí, a nikdo z vnějšku tedy nemá právo rozhodovat o tom, co bude nebo nebude uděláno.

Otázky Etické komise ovšem vznikaly ohledně dobrovolnosti otcovy nabídky (je ve vězení), risku pro jeho zdraví (řada pacientů bez ledvin nepřežije dialýzu), pravděpodobného úspěchu (transplantace první ledviny se nakonec nezdařila), finančních nákladů pro vězeňský systém (přibližně \$ 40 000 až \$ 50 000 ročně jako náklady za dialýzu). Etická komise žádost odmítla s argumentem, že operace by zkrátila dárčův život. Renadě následně daroval ledvinu otcův bratr žijící v New Orleans. Ani tato transplantace se nezdařila a Renada musela docházet denně na dialýzu; otec byl mezitím propuštěn z vězení. Renada Daniel-Patterson zemřela ve 24 letech, 18. března 2007, týden před 25. narozeninami.

Ze zpětného pohledu se rozhodnutí Etické komise jeví jako prozíravé, neboť zde bylo možné použít argumentaci tzv. principu dvojího účinku.

8.2.4 Etický pohled na evropskou transplantační legislativu

Evropská unie, velmi logicky, eticky prozíravě a v obavě, aby nedošlo k exploataci marginalizovaných skupin obyvatelstva, jako jsou bezdomovci či ilegální imigranti, ustanovila již v roce 1997, aby se darování

organů nestalo zdrojem finančního prospěchu. Ve španělském městě Oviedu byla podepsána Úmluva o lidských právech a biomedicíně (oficiální název je Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny), kterou Česká republika přijala v roce 1998, a především náš parlament ratifikoval v roce 2001. Od tohoto roku, pokud by se text Úmluvy dostal do rozporu s českými zákony, přednost by měla Úmluva. Sedmá kapitola dokumentu nese název Zákaz finančního prospěchu a nakládání s částmi lidského těla a článek 21 konstatuje: „Lidské tělo a jeho části nesmí být jako takové zdrojem finančního prospěchu.“

Dárce tedy daruje orgán zdarma, altruisticky, pokud ovšem obdrží finanční kompenzaci, dostává ji jako „kompenzaci nákladů vzniklých darováním“. Pokud tedy například žena daruje svoje oocyty, na webových stránkách je možné se dočíst, že obdrží až 25 000 Kč, ovšem tyto peníze dostává právě jako kompenzaci nákladů. I když je po právní stránce vše v pořádku, je zřejmé, že na rovině lékařské etiky vznikají otázky, do jaké míry se jedná o skutečně altruistické darování za účelem nezištné pomoci a do jaké se jedná o druh obchodu.

8.3 Odběry orgánů z mrtvých pro účely transplantací

Až do vynálezu stetoskopu a získání znalostí lidské anatomie na začátku 19. století nebyli lékaři schopni stanovit s precizností okamžik smrti. Ovšem nebylo toho třeba, neboť jedinou obavou veřejnosti bylo, aby nedošlo k pohřbení žijícího.

Zhruba od konce druhé světové války se situace začala měnit. Na moderních JIP jsou schopni lékaři rozdělit proces umírání na části a podpořit funkci jednoho orgánu či nahradit technologickými prostředky práci orgánu jiného. Kaskáda událostí, která dříve vedla ke smrti, již není nevyhnutelná. Dříve, jakmile jeden orgán přestal pracovat, ostatní orgány jej rychle následovaly a došlo k exitu.

8.3.1 Smrt

Organismus vyšších obratlovců se filozoficky (i když ne medicínsky) může nacházet pouze ve dvou stavech – organismus je buď živý, nebo mrtvý. Žádný organismus nemůže být v obou stavech zároveň, nebo v ani jednom. Pokud zde jsou dva vzájemně se

vylučující stavy organismu, pak alespoň v teorii musí být smrt náhlý okamžik, bez přechodových stavů.

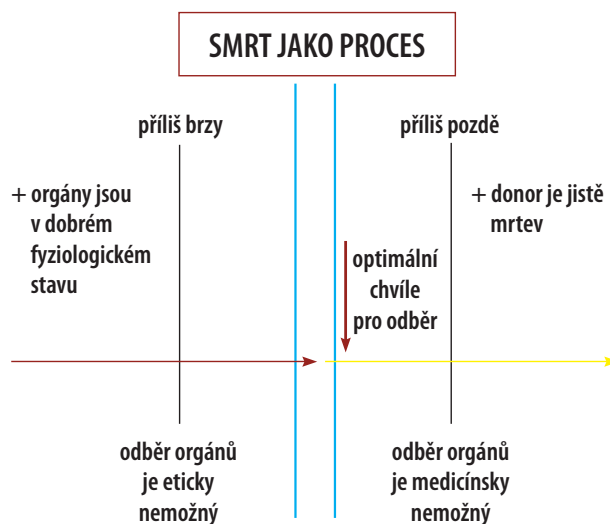
I když filozoficky smrt musí být moment a ne proces, medicínsky tomu tak není. Vždyť i po konstatování smrti je možné ještě nalézt v mozku ostrůvky buněk, které přežívají.

Zatímco dříve byl okamžik smrti v rukou osudu, dnes je okamžik smrti velmi často záležitostí lidského rozhodnutí.

Naléhavost určit přesně okamžik smrti nastává ve chvíli, kdy se začíná úspěšně dařit transplantace orgánů ze zemřelých dárců. Dialýza byla poprvé použita v Bostonu v roce 1948 a první úspěšná transplantace ledviny proběhla v roce 1954 (dárce a příjemce ovšem byli jednovaječná dvojčata). V roce 1965 již 80 % příjemců ledviny přežívá nejméně 1 rok a příjemci ledviny od zemřelých dárců přežijí v 65 % případů. Od samého začátku byl ale vývoj transplantace orgánů zemřelých dárců doprovázen složitými etickými otázkami:

- Kdy lze povolit orgán odebrat?
- Kdo by jej měl přijmout?
- Jak by věc měla být financována?

Logickou snahou je co nejvíce zkrátit dobu studené ischemie, a odebrat tedy orgán pacientovi již jistě zemřelému, ale právě teď zemřelému. Současnou situaci shrnuje schéma na obrázku 8.1.



Obr. 8.1 Schéma optimální doby odběru orgánů od zemřelého dárce

8.3.2 Dárci s nebijícím srdcem

Dárci po smrti srdce (dárci s nebijícím srdcem, DCD – Donor After Cardiac Death):

Stává se, že pacienti s devastujícím poraněním hlavy si stále udržují dost mozkových funkcí na to, aby byla vyloučena diagnóza mozkové smrti. Přesto je prognóza nulová a rodinní příslušníci si přejí odpojení od ventilátoru. V některých zemích právní normy takovými druh dárcovství nepřipouští (např. Německo), český „transplantační“ zákon číslo 285/2002 Sb. tuto kategorii dárců zahrnuje.

Místo odpojení ventilátoru na JIP jsou pacienti převezeni na sál, kde jsou zakryti, kůže je dezinfikována a jsou připraveni na chirurgii. Pacienti, kteří jsou kvůli svým zraněním v bezvědomí, jsou pečlivě monitorováni na EKG a je jim měřen tlak. Když je vše připraveno, ventilátor je vypnut. Bez kyslíku nastává brzy zástava srdce.

Podle protokolu a podle legislativy daného státu je smrt konstatována 2–10 minut po zástavě.

V tuto chvíli chirurgové zahájí operaci a vyjmou žádaný orgán, nejčastěji ledvinu, někdy játra. Orgány jsou ihned uloženy do ledu.

Z pohledu lékařské etiky ovšem můžeme konstatovat přinejmenším dva okruhy námitek:

1. Vztah mezi pacientem a lékařem je intimní, důvěrný a pacient si má být vědom, že žádná třetí strana nemá právo do tohoto vztahu vstoupit. Ani v případě lékařského výzkumu potenciální zisk pro příští generace neopravňuje lékaře, aby přistoupil k experimentu na umírajícím pacientovi, ze kterého by tento pacient již neměl žádný zisk. Pacient si má být jist, že vše, co bude vykonáno, bude vykonáno pro jeho dobro. Pokud je tedy pacientovi byt i jen odebrána krev, je převezen na jiné patro, na jiné oddělení či pokud je mu třeba jen dezinfikována hrud' již s perspektivou odebrání orgánů, nejedná se o činnost, které jsou zacíleny k dobru pacienta, nýbrž k dobru třetí osoby – příjemce.

2. Smrt je definována jako ireverzibilní stav. Pokud bychom ovšem po zástavě srdce chtěli pacienta znovu přivést k životu, v mnoha případech bychom byli úspěšní. Selhává tedy kritérium ireverzibility smrti.

8.3.3 Odběr orgánů z mrtvých

V teorii existují čtyři různé způsoby odběru orgánů mrtvých na základě etických kritérií. Jedná se

o opting-in (předpokládaný nesouhlas), opting-out (předpokládaný souhlas), required request (povinná volba) a routine salvaging (rutinní odběr). V tomto textu jsou ponechány anglické ekvivalenty pro lepší orientaci čtenáře v zahraničních publikacích.

8.3.3.1 Opting-in (předpokládaný nesouhlas)

Mezi země, u kterých najdeme kritérium „předpokládaného nesouhlasu“, patří Austrálie, Brazílie, Kanada, Kuba, USA, Dánsko, Německo, Guatemala, Irsko, Izrael, Japonsko, Libanon, Litva, Malajsie, Mexiko, Holandsko, Nový Zéland, Portoriko, Rumunsko, Taiwan, Velká Británie a Venezuela.

Občan, který za života nezaujme stanovisko, se nestává posmrtným dárcem orgánů. Za života je třeba aktivně vyjádřit přání (učinit volbu směrem dovnitř), aby mohly být v případě smrti orgány darovány. Kartičky potvrzující toto přání mají být nošeny stále s sebou. Pozitivem by mohl být pocit solidarity s nemocnými, negativem pak vlastní úzkost. Tento způsob je zřejmě eticky nejčistší a bez jakýchkoliv námitek.

8.3.3.2 Opting-out (předpokládaný souhlas)

Mezi země, u kterých najdeme kritérium „předpokládaného souhlasu“, patří Argentina, Rakousko, Bělorusko, Belgie, Bulharsko, Kolumbie, Kostarika, Chorvatsko, Česká republika, Ekvádor, Finsko, Francie, Řecko, Maďarsko, Itálie, Lotyšsko, Panama, Polsko, Portugalsko, Rusko, Singapur, Slovenská republika, Španělsko, Švédsko a Tunisko.

Občan, který za života nezaujme stanovisko, se stává posmrtným dárcem orgánů. Za života je třeba aktivně vyjádřit přání (učinit volbu směrem ven), aby v případě smrti nesměly být orgány darovány. Nesouhlas je třeba předem artikulovat. Z etického úhlu pohledu je zde termín „dárce“ přinejmenším sporný, neboť většina občanů České republiky si velmi pravděpodobně situace není vědoma. Opting-out systém může být přirovnán k reklamní agentuře, která pravidelně každý týden posílá občanovi reklamní katalog, pokud občan aktivně nezareaguje dopisem, ve kterém žádá tuto agenturu o neposílání. Znamená to, že pokud občan reklamní katalogy dostává, souhlasí, nebo se jedná pouze o velmi lidskou vlastnost nechat věci běžet svým tempem a neobtěžovat se aktivním odhlášením?

Mohli bychom předpokládaný souhlas s posmrtným odběrem orgánů považovat za pravý souhlas, nebo

jde jen o vytěžování příliš lidské vlastnosti nechat věci běžet svým tempem?

8.3.3.3 Required request (povinná volba, povinné požádání)

V tomto systému by všichni dospělí občané byli požádáni o rozhodnutí, zda se chtějí nebo nechtějí stát dárce. Požádání by se mohlo odehrát při přejímání řidičského průkazu nebo vrácení daní (USA). Žádost pro odebrání orgánů může být požadována od rodinných příslušníků zemřelého státem. Otázka se může stát velmi problematickou v případě, pokud je potenciální donor mladý a rodina nezná jeho či její přání a pokládání otázky ve chvílích zármutku a stresu činí situaci ještě více problematickou.

Pozitivem tohoto přístupu by bylo, že orgánů bude více. Negativem pak otázka, kdy má být člověk požádán. Při vstupu do nemocnice tento dotaz jistě nepříliš přispěje k duševní pohodě pacienta. A co předčasně zemřelí – havárie atd., kteří jsou fyziologicky nejvhodnější? Rovněž pokládat tuto otázku příbuzným spolu s oznámením o nenadálé smrti není eticky optimální.

8.3.3.4 Routine salvaging (rutinní odběr, odběry jako běžná praxe)

Podle tohoto totalitního a silně utilitaristického přístupu orgány nejsou osobním vlastnictvím a měly by být vnímány jako majetek státu. Podle tohoto přístupu je současný systém, kdy orgány mohou být darovány nebo nedarovány na základě předchozího vyjádření zesnulého či přání jeho rodinných příslušníků, mrháním orgány (vzhledem k jejich nedostatku). Tělo zesnulého již jistě není majetkem zesnulého – ten je již mrtev. Není ani majetkem jeho rodinných příslušníků. Pokud je možné pomoci živým, je třeba to udělat.

Nevyžaduje se tedy žádné stanovisko příbuzných, orgány jsou odebírány automaticky, bez ohledu na názor kohokoliv. Výhodou je jednoduchost, netřeba ztrácet čas ohledy. Nevýhodou je jistě necitlivost, absence úcty k člověku i k jeho pozůstalým.

8.4 Česká republika

Během posledních 4 let počet občanů nesouhlasících s posmrtným odběrem stále, i když mírně, ros-

te. Proporcionálně roste i počet nezletilých, procento mužů a žen je stále (tab. 8.1).

Tab. 8.1 Procentuální vyjádření nesouhlasu s posmrtným odběrem orgánů

Rok	Muži	Ženy	Nezletilí	Celkem
2012	50,4 %	49,6 %	201	1149
2013	50,8 %	49,2 %	244	1325
2015	50,1 %	49,9 %	268	1507
2016	50,3 %	49,7 %	296	1648

8.4.1 Transplantační zákon

V České republice situaci upravuje Vyhláška ze dne 12. července 2004 o podrobnostech rozsahu a obsahu povinně uváděných dat do národního registru osob nesouhlasících s posmrtným odběrem tkání a orgánů, ve které se konstatuje, že „Ministerstvo zdravotnictví stanoví podle § 18, odst. 4 zákona č. 285/2002 Sb., o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů a o změně některých zákonů (transplantační zákon)“:

§ 1

(1) Osoby nesouhlasící s posmrtným odběrem tkání a orgánů (dále jen „nesouhlasící osoba“) uvádějí do Národního registru osob nesouhlasících s posmrtným odběrem tkání a orgánů data stanovená transplantačním zákonem 1) s tím, že pokud není přiděleno rodné číslo, uvádí se datum narození. Dále se uvádějí údaje o rozsahu nesouhlasu, a to:

a) vyslovení nesouhlasu s odběrem všech tkání nebo orgánů, nebo vyslovení nesouhlasu s odběrem konkrétně vymezených tkání nebo orgánů; výčet tkání a orgánů je uveden v příloze této vyhlášky. Jestliže jménem nezletilé osoby nebo osoby s omezenou způsobilostí k právním úkonům nebo osoby zbavené způsobilostí k právním úkonům vyslovuje nesouhlas s posmrtným odběrem tkání nebo orgánů této osoby zákonný zástupce, uvádí se do Národního registru osob nesouhlasících s posmrtným odběrem tkání a orgánů vedle dat nesouhlasící osoby podle odstavce 1 též jméno, popřípadě jména a příjmení zákonného zástupce.

(3) Vyslovení nesouhlasu je opatřeno úředně ověřeným podpisem nesouhlasící osoby, v případě postupu podle odstavce 2 úředně ověřeným podpisem zákonného zástupce.

8.4.2 Občanský zákoník

OZ platný od 1. 1. 2014 situaci upravuje v § 92.

(1) Lidské tělo je pod právní ochranou i po smrti člověka. Naložit s lidskými pozůstatky a s lidskými ostatky způsobem pro zemřelého nedůstojným se zakazuje.

(2) Nejsou-li lidské ostatky uloženy na veřejném pohřebišti, má na jejich vydání právo osoba, kterou člověk před svou smrtí výslovně určil; jinak postupně jeho manžel, dítě nebo rodič, a není-li žádný z nich nebo odmítnou-li ostatky převzít, převezme je jeho dědic.

8.5 Náboženské perspektivy

Téměř všechna náboženství a náboženské skupiny podporují darování orgánů a tkání, pokud to ovšem nenaruší život nebo neuspíší smrt dárce. Darování orgánů je podporováno jako skutek lásky, který může zachránit životy. V Evropě bude jistě nejdůležitější pohled židovsko-křesťanské tradice. I dnes totiž slouží hodnoty judaisticko-křesťanské tradice jako určitý standard, s nimiž jsou ostatní hodnoty poměřovány: buď se s nimi ztotožníme, nebo se proti nim naopak vymezíme.

8.5.1 Buddhismus

Nejdou zde příkazy ani pro, ani proti darování. Situace smrti je vnímána jako velmi důležitý okamžik, který by měl být ošetřen s velkou péčí a respektem. Smrt je vzhledem k reinkarnačním představám vnímána jako zkušenost, kterou si každý z nás mnohonásobně zakusí.

V některých komunitách je smrt definována jinak než v západních společnostech a jsou zde odlišné názory na přijatelnost transplantací. Podle mnoha totiž po smrti ještě duše několik dní dlí v těle a připravuje se na další inkarnaci.

8.5.2 Judaismus

Judaismus není deduktivní filozofický systém; jedná se spíše o náboženskou civilizaci, která se v průběhu času vyvíjí. Na rozdíl od katolické církve, která má hierarchickou strukturu, a tedy závazné, citovatelné dokumenty, jako jsou dogmata či encykliky, judaismus nic takového nezná. Při hledání odpovědi na

soudobá bioetická témata postupuje modelem „obrácené pyramidy“. Nejprve se hledají názory současných rabinů, pak se noříme do minulosti, ve které má své zvláštní místo Moše Maimonides, který je mnohými považován za druhého největšího Mojžíše po tom biblickém. Následuje babylónský (8. století) a jeruzalémský talmud (4. století) a konečně thóra samotná.

Tělo náleží Bohu, je Božím darem. Pravidla správné hygieny, spánku, cvičení a stravování nejsou jen rady moudrých zaměřených na to, abychom dožili déle, nýbrž příkazy, kterými jsme dlužni Bohu. Direktiva péče o vlastní zdraví je stejně tak povinná jako povinnosti starání se o chudé. Bůh stvořil a tedy vlastní celý vesmír, včetně těl všech lidí.

Mrtvola nepatří ani dědicům ani širší společnosti. U mrtvol se nesmí jíst ani pít, pohřeb musí být vykonán téhož dne před západem slunce. Kremace je zakázána a vše, co brání rozkladu (např. mumifikování) je zakázáno – s pitvou lze proto souhlasit jen velmi výjimečně. Pravda a lež, správnost a nesprávnost jsou univerzální, věčně platné hodnoty. Nelze se tedy rozhodovat podle intuice, která je poplatná době a vrtošivým rozmarům času. Mluví se především o povinnostech, skoro nikdy o právech.

8.5.2.1 Zemřelí dárce

Všechny hlavní směry židovství podporují dárcovství po smrti. Pokud můžeme zachránit lidský život, je povinností jej zachránit, i když příjemce osobně neznáme. I když je obecně zakázáno odkládat pohřeb nebo mít jakkoliv zisk z mrtvého těla, tato pravidla neplatí, pokud je v sázce záchrana života živého člověka. Odebrání orgánů není vnímáno jako akt znesvěcení těla nebožtíka. Podle některých rabinů je nepřípustná transplantace rohovky žijícímu příjemci, pokud tento příjemce dobře vidí na druhé oko. Příjemce navíc musí být znám a přítomen; není možné orgány skladovat v orgánové bance. Podle jiných rabinů je tato transplantace možná i v případě, že příjemce na druhé oko vidí, vždy je ale potřeba obdržet souhlas nejbližších příbuzných zesnulého.

Zachránit život druhému člověku je natolik posvátný čin, že je pro zemřelé dárce i určitá čest, že se jejich orgány mohou použít tímto způsobem. To platí především v případě, že zesnulý vyplnil dříve vyslovené přání, ve kterém vyjádřil svou vůli darovat části svého těla. Ovšem, i když nejsou k dispozici dříve vyslovená přání zesnulého, základní nastavení

společnosti je takové, že zesnulý je ctěn, pokud může pomoci živému.

Společenství rabínů (the Rabbinical Assembly), organizace sdružující konzervativní rabíny, schválila v roce 1990 rezoluci, která:

„Povzbuzuje všechny Židy, aby se zapsali jako dárci orgánů či tkání buď podepsáním příslušné karty, nebo řidičského průkazu, kde uvedou, že chtějí být dárci orgánů či tkání v případě smrti za účelem záchrany těch, kteří budou tyto orgány a tkáně potřebovat.“

8.5.2.2 Žijící dárci

Co se týče žijících dárců, vzhledem k tomu, že darování obvykle zahrnuje chirurgický zákrok a není zcela bez rizika, nikdo k němu nesmí být nucen, a to ani v případě, že mezi donorem a recipientem je příbuzenské pouto. Darování orgánu je aktem nejvyšší lásky, avšak nejedná se o povinnost.

8.5.3 Katolická církev

Dne 20. června 1991 měl papež Jan Pavel II. projev v rámci I. mezinárodního kongresu Společnosti pro transplantaci orgánů (Address Of His Holiness John Paul II. To Participants Of The First International Congress Of The Society For Organ Sharing), ve kterém mimo jiné uvedl:

„Měli bychom se radovat, že tato medicína, ve službě životu, nalezla v transplantaci orgánů novou cestu jak sloužit lidské rodině, konkrétně tím, že ochraňuje základní dobro osoby.“

Principem křesťanského života je láska, která, má-li být hodna svého slova, má vždy být aktem sebedarování. Darování orgánu je tedy viditelným projevem takového sebedarování. V textu se dále papež vymezuje proti prodávání částí těl a varuje před tím, že prodej tkání a orgánů vede k chápání lidského těla jen jako fyzikální nebo biologické entitě a svádí k instrumentálnímu využití tkání a orgánů. Darování orgánů žijících dárců je aktem lásky. V tomto případě se pochopitelně nemůže jednat o životně důležité orgány. Darování takových orgánů je ovšem možné posmrtně. Darování orgánů mrtvých dárců nejen že je možné, nýbrž naopak protahuje lidské „povolání k lásce“ dokonce až za hranici smrti. Je zde dokonce možné vidět analogii se samotným Kristem, který

svou smrtí smrt přemohl a daroval život. Tak jako Kristus daruje celé své tělo, jsme k dárcovství vybízeni i my, a je zde možné dokonce vidět i určitou analogii vzkříšení: Mrtvý člověk „žije“ v příjemcích toho kterého orgánu. Jsme pozváni k tomu, abychom milovali svého bližního novými způsoby; slovníkem evangelia máme milovat „až do konce“ (Jan 13,1) a přece uvnitř těchto limitů, které nemohou být překročeny, limitů daných lidskou přirozeností samotnou. Lékař si vždy musí být vědom zvláštní vznešenosti této práce; stává se prostředníkem něčeho velmi specifického, daru sama sebe, který dárci dává, i když je již po smrti, k tomu, aby jiný mohl žít.

Darování orgánů, i kdyby se jednalo jen o darování krve, není operace jako každá jiná. Má svou zvláštní hodnotu a lékaři mají být hrdi na to, že mohou svým umem a znalostmi zprostředkovat tento zvláštní akt lidské solidarity. Na prahu 21. století, kdy je lidstvo ohrožováno degradací lidského života, která se projevuje v přístupnosti potratů a eutanazií v různých státech, potřebuje lidstvo obzvláště naléhavě tuto manifestaci nezištné lásky.

V roce 1995 vydal Jan Pavel II. velmi důležitou, „bioetickou“, encykliku *Evangelium Vitae*, ve které navazuje na projev z roku 1991 a znovu podporuje darování orgánů:

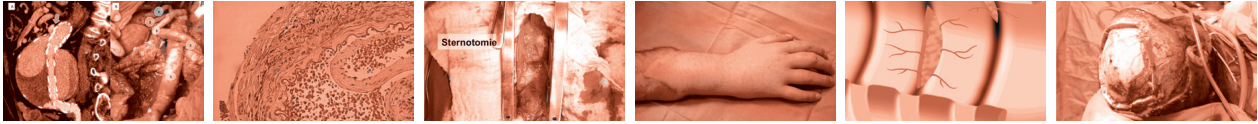
„V tomto kontextu plném lidskosti a lásky vznikají činy vsutku heroické. (...) Mezi mnoha jinými je třeba uvést například darování orgánů v souladu s řádnými etickými důvody, aby nemocným byla dána možnost uzdravení nebo dokonce samotného života v případě, že již není žádná jiná naděje.“ (*Evangelium Vitae*, čl. 86)

Především je tato forma zákroku neoddělitelná od lidského aktu darování. Transplantace žádají předchozí, explicitní, svobodné a vědomé rozhodnutí dárci nebo někoho, kdo legitimně dárci reprezentuje, což je obvykle blízký příbuzný.

Literatura

1. Address of his holiness John Paul II. To participants of the first International Congress Of The Society For Organ Sharing. Thursday, 20 June 1991. http://w2.vatican.va/content/john-paul-ii/en/speeches/1991/june/documents/hf_jp-ii_spe_19910620_trapianti.html

2. Artson BS. Our covenant with stones: a jewish ecology of earth. in judasim and environmental ethics. Yaffe MD. (ed.) Lanaham: Lexington Books 2001.
3. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 6th ed. Oxford, New York: Oxford University Press 2009.
4. Cartwright J. Evolution and human behaviour. A bradford book. Aardvark editorial. Mendham: Suffolk 2000.
5. Darování vajíček, <http://www.darovanivajicek.cz/proc-darovat/>
6. Dorff EN. Matters of life and death. A jewish approach to modern medical ethics. Philadelphia: The Jewish Publication Society 2003.
7. Evangelium Vitae. Encyklika Jana Pavla II. O životě, který je nedotknutelné dobro z 25. března 1995. Praha: Zvon 1995.
8. Girl awaits father's 2d kidney, and decision by medical ethicists. <http://www.nytimes.com/1998/12/05/us/girl-awaits-father-s-2d-kidney-and-decision-by-medical-ethicists.html>
9. Kass LR. The case for mortality. The american scholar 1983; 52(2): 173–191. In Pierce J. Rands G. Contemporary bioethics. Oxford: Oxford University Press 2010; 147–154.
10. Koordinační středisko pro resortní zdravotnické informační systémy. http://www.ksrzis.cz/obsah/pro-verejnost_126_1.html
11. Manninen BA. Stem-cell research utilizing embryonic tissue should not be conducted. In Caplan AL, Arp R. (eds.) Contemporary debates in bioethics. Chichester, West Sussex, UK: Wiley Blackwell 2014.
12. Mathes DV, Kumar N, Ploplys E. A survey of North American burn and plastic surgeons on their current attitudes toward facial transplantation. J Am Coll Surg 2009; 208(6): 1051–1058, e3.
13. McFall vs. Shimp. <http://www.ucla.edu/~ras2777/judpol/mcfall.html> No. 78-177711 (July 26, 1978) 10th Pennsylvania District, Allegheny County
14. Molitor M, Veselý J, Měšťák J. Etické aspekty alogenních transplantací tkáňových celků v rekonstrukční chirurgii. V: Ptáček R, Bartůněk P. (eds.) Etické problémy medicíny na prahu 21. století. Edice celoživotního vzdělávání ČLK. Praha: Grada Publishing 2014; 359–369.
15. Munzarová M. Zdravotnická etika od A do Z. Praha: Grada Publishing 2009.
16. Občanský zákoník. <http://zakony.centrum.cz/obcansky-zakonik-novy/cast-1-hlava-2-dil-2?strana=5>
17. Organ and Tissue Donation. http://uscj.org/images/Organ_And_Tissue_Donation.pdf
18. Pokorná E, Vítko Š. Právní úprava odběrů orgánů v České republice, diagnostika smrti mozku a medicínská kritéria zemřelého dárce orgánů. Postgraduální medicína 2008; 9.
19. Shannon TA, Kockler NJ. An introduction to bioethics. 4th ed. New York/Mahwah: Paulist Press 2009.
20. Shepherd L, O'Carroll RE, Ferguson E. An international comparison of deceased and living organ donation/transplant rates in opt-in and opt-out systems: a panel study. BMC Medicine 2014; 12: 131.
21. Steinbock, B., (2009) The Oxford Handbook of Bioethics. Oxford University Press, Oxford.
22. Šustek P, Holčápek T. Informovaný souhlas. Teorie a praxe informovaného souhlasu ve zdravotnictví. Praha: ASPI. Wolters Kluwer 2007.
23. Úmluva o lidských právech a biomedicíně. <http://www.lkcr.cz/mezinarodni-smlouvy-a-umluvy-432.html>
24. Vyhláška ze dne 12. 7. 2004 o podrobnostech rozsahu a obsahu povinně uváděných dat do národního registru osob nesouhlasících s posmrtným odběrem tkání a orgánů. <http://www.epravo.cz/vyhledavani-aspi/?Id=58233&Section=1&IdPara=1&ParaC=2>



Psychologické a sociální aspekty rekonstrukčních transplantací

Martin Molitor

Úplnost lidského těla neboli integrita má z etymologického hlediska dvojí význam. První je „integrum“ – tedy úplnost, jednotnost, druhým je „in-tangere“ – tedy nedotčenost, nepoškozenost. Psychické vnímání lidského těla a jeho úplnosti je subjektivní a závisí na lidském prožívání zakotveném v životní zkušenosti. Tělesné sebeuvědomování může mít dva základní póly: „mám své tělo“ – tělo je věc, nebo „jsem své tělo“ – tělo jsem já. Mezi těmito póly je široká škála možností. Někde uprostřed je optimální situace s chápáním integrity jako: „jsem tělo, které mám“, tedy identifikuji se se svým fyzickým tělem.

Integrita, tedy kompletnost fyzického těla, je pro lidské bytosti velmi důležitá.

Devastační poranění či nemoc s následkem ztráty části těla působí na lidskou psychiku a sociální pohodu často negativněji než těžké nemoci ohrožující život či překonané polytrauma. Zejména v oblasti obličeje a ruky je trvalý defekt vnímán podstatně hůře než jinde na těle. Podobně velmi negativně je vnímána ztráta části těla, která je určující pro identifikaci pohlaví, u žen zejména prsu a u mužů penisu. V některých sociokulturních oblastech (Afrika apod.) je tato ztráta obzvláště dehonestující. Úplnost a dokonalost těla má dle Freuda velký význam pro formování osobnosti.

9.1 Historie vnímání tělesné dokonalosti

Příčiny, proč je úplnost lidského těla vnímána velmi negativně, lze dohledat již na úsvitu lidských kulturních dějin v době, kdy se začaly formovat základní principy chápání krásy a dokonalosti. Podle řecké mytologie určil Zeus každé bytosti vhodnou míru

a správnou hranici, čímž stanovil harmonii. U příležitosti sňatku Kadma s Harmonií zpívaly múzy verše přebrané od přítomných bohů: „Milý je ten, kdo je krásný, je nemilý, krásný kdo není“. Krása je automaticky spojována s dalšími pozitivními vlastnostmi jako správnost, pravda, míra, vhodnost apod. Při vnímání krásy fyzické se kromě ladnosti a dokonalosti tvarů posuzuje také úplnost a symetričnost. Odchylka je posuzována negativně. Paul Schilder ve své knize „The image and appearance of the human body“ napsal, že vnímání těla je definováno opticky a taktilně a tyto dvě složky se potencují. Symetrické části těla jsou navzájem úzce propojeny fyziologicky a psychologicky. Smysl pro krásu, tedy ladnost, dokonalost a úplnost je v lidské kultuře zakotven po staletí.

Pochopení toho, že nedokonalost těla má pro člověka nepříjemné a někdy až fatální následky, vedlo již dávno k využití této skutečnosti negativně. Záměrná mutilace obličeje hrála v historii lidstva významnou roli. Mrzačení končetin mělo zase kromě estetické deprivace a sociální dehonestace ještě význam pro invalidizaci postiženého a jeho vyřazení z konkurence.

Jak velký sociální význam má například chybění nosu pro vzhled obličeje dokazuje to, že teolog Sanchez prosazoval možnost anulace manželství, pokud některý z manželů utrpěl tuto ztrátu. Některé biblické odkazy (Leviticus) poukazují na to, že člověk bez nosu se nemůže stát knězem. Hyzdění obličeje bylo v minulosti časté jako msta mezi partnery za nevěru. V římském právu mohl podvedený manžel žádat amputaci nosu nevěrné manželky. Tělesné mrzačení bylo rovněž časté i v případech válek k vyjádření dominance nad dobytým územím. Nedávným příkladem

může být válka v Sierra Leone, která po sobě zanechala několik tisíc lidí s amputovanými nebo zmrzačenými končetinami.

Tělesná mutilace sloužila i jako trest za kriminální činy. Již jeden z prvních právních dokumentů „Ham-murabiho kodex“ z babylonské říše z období 1700 př. n. l. popisuje jako jednu z možných forem sankce amputaci rukou, boltců, nosu a vylupování očí.

Mutilace, resp. sebumutilace mohla mít i obranný charakter. V 11. století při vpádu Dánů do Irska si irské ženy usekávaly nosy, aby se zohydily a chránily tím před znásilněním.

Tento hluboce historicky zakořeněný smysl pro dokonalost způsobuje, že lidé postižení jakoukoliv formou mutilace částí těla, které jsou důležité pro sociální život, prožívají skutečné utrpení, jehož míra se nedá objektivizovat. Je přirozené, že se snaží svou nedokonalost skrývat, což je někdy téměř vylučuje ze společenského života, nebo hledají cesty, jak svůj deficit maskovat nebo korigovat. Transplantace jim tuto možnost nabízí, nicméně vzhledem ke komplexnosti, náročnosti a rizikům není toto řešení určeno pro všechny.

9.2 Psychologická příprava před transplantací

Psychologické a psychiatrické vyšetření je důležitou složkou přípravy pacientů před jakýmkoliv transplantacím výkonem. Je nutné zhodnotit míru compliance, schopnost zvládnout náročné pooperační období a také to, jak je pacient schopen zhodnotit a přijmout rizika imunosupresivní terapie. Nesouhlas pacientů s imunosupresivní terapií je u orgánových transplantací dobře známý a vyskytuje se přibližně u 15–18 % příjemců. Odhaduje se, že přibližně 11 % selhání funkce transplantovaných orgánů do 5 let po výkonu je způsobeno z důvodu non-compliance.

Transplantace jako taková s sebou přináší také mnoho stresových faktorů, psychosociálních výzev a nároků na adaptaci. Pacient přirozeně prožívá strach, zda dojde k přihojení transplantovaného orgánu. Obává se, co se stane, pokud dojde k jeho odmítnutí. Má nejistotu z vedlejších účinků imunosuprese. Pro mnoho pacientů je také velmi obtížné přijmout osobní zodpovědnost za dodržování pooperačního režimu a medikace.

Psychologicky je také velmi důležité začlenění přijatého orgánu do celkového tělesného schématu

a emoční zvládnutí pocitu vlastnictví orgánů z mrtvé lidské bytosti. Často je smíšený pocit vděku i viny ve vztahu k dárci a jeho rodině.

Před každou transplantací je tedy nutné formulovat psychologická pozitiva a negativa výkonu u konkrétního pacienta a určit vhodnou psychologickou podporu v posttransplantačním období.

V případech transplantací rekonstrukčních se psychologové a psychiatři potýkají s dalšími specifickými faktory.

9.3 Psychické zhodnocení benefitu a rizika

Vztah riziko-benefit je u transplantací vaskularizovaných kompozitních tkání velmi delikátní a odlišný od orgánových transplantací, kde je bezkonkurenčním přínosem záchrana života nebo jeho signifikantní prodloužení. Kandidáti pro rekonstrukční transplantaci mají tendenci nadhodnocovat přínos operace a současně vytěšňovat rizika a náročnost celé procedury. Zejména ale nedocení náročnosti a délky rehabilitace hrozí demoralizací a demotivací, což se současným výskytem nežádoucích účinků imunosupresivní terapie může vyústit do psychologického selhání. Kandidáti si musí být schopni uvědomit komplexnost výkonu, náročnost pooperačního období i závažná rizika imunosuprese. Musí být srozuměni s tím, že i přes všeobecně příznivé estetické a funkční výsledky jsou tyto dosaženy za cenu velkého úsilí. Musí si být vědomi, že jsou možné nejen závažné komplikace, ale také úmrtí. Například rejekce se ve skupině transplantací ruky a obličeje vyskytla u 85 % příjemců. Sedm rukou muselo být z důvodu rejekce reamputovaných v Číně a dalších sedm z různých příčin v Evropě a Spojených státech amerických. Několik pacientů, většinou po kombinovaných transplantacích, zemřelo na komplikace v přímém vztahu k výkonu nebo imunosupresivní terapii.

Na druhé straně je potřeba upozornit, že rekonstrukční transplantace mohou mít významná pozitiva. Postižení s těžkou devastací obličeje absolvují mnoho (padesát, sedmdesát i více) složitých rekonstrukčních operací v průběhu několika let. Často mají různým způsobem na celém těle stigmatizovaná odběrová místa laloků nebo štěpů. Transplantace obličeje přináší lepší estetické i funkční výsledky jednou operací, ale za cenu větší komplexnosti a zejména následné rizikové medikace.

9.4 Vnímání exponovanosti transplantovaného orgánu

Důležitým faktorem, který zasáhne psychiku příjemce některých typů rekonstrukčních transplantací je, že transplantovaný orgán je viditelný. Zatímco vnitřní orgán je skrytý a v podstatě nikdo o něm nemusí vědět, u končetin a obličeje je to jinak. Všichni, kdo příjemce znají, zaznamenají, že něco je jinak, a brzy odhalí, že nemocný má obličej nebo ruku z „mrtvého člověka“. Negativní pocity může zažívat i příjemce při každém pohledu na transplantovanou končetinu nebo obličej. Neustálý kontakt s částí těla, která si trvale zachovává jisté charakteristiky dárce, může ovlivnit příjemcovu vnímání smrti a umírání, ale také naopak, vztah pacienta k smrti a umírání může ovlivnit psychologické přijetí transplantovaného orgánu.

Otázka možnosti poruchy vnímání vlastní identity po transplantaci obličeje byla částečně zodpovězena dosavadními zkušenostmi z klinické praxe. Jedinci po transplantaci obličeje a jejich blízké okolí se většinou velice rychle ztotožnili s novým obličejem a pacienti subjektivně cítili, že jejich identita se nezměnila. Otázka akceptování transplantované ruky měla podobný vývin. Pacienti po transplantaci ruky necítili ruku jako něco cizího, ale jako součást vlastního těla, se kterou se jim vrátila možnost uskučňování snů a přání.

9.5 Funkce transplantovaného orgánu

Transplantovaná ruka, obličej, larynx, dolní končetina, penis apod. nezačnou plnit svou funkci okamžitě po transplantaci, jak je to běžné po úspěšné transplantaci solidního orgánu. Proces obnovy funkce je stejný jako po replantacích a vyžaduje několik měsíců intenzivní a namáhavé rehabilitace. To vše zasáhne pacienta zrovna v době silného oslabení organismu po náročném výkonu a při zahájení imunosuprese. Jen velmi těžko se příjemcům v tomto náročném období daří zachovávat pozitivní vztah k transplantovanému orgánu, který nefunguje a nikdy nebude plnit svou funkci dokonale. Z tohoto hlediska je velmi důležitý správný výběr příjemce, předoperační příprava a zejména pak pooperační intenzivní psychologická podpora.

9.6 Vztah veřejnosti k rekonstrukčním transplantacím

Z hlediska psychosociálního je důležité povědomí veřejnosti o provedeném výkonu a také její stanovisko. Pozitivní hodnocení odborníků i laiků působí na psychiku operovaného pacienta určitě jinak než stanovisko negativní. Podpora nebo naopak odmítnutí procedury je určující pro náladu ve společnosti. Toto celospolečenské klima nepřímou podporou úspěchu nebo neúspěchu každého operovaného jedince.

Dotazníkový průzkum mezi laickou veřejností provedený ve Velké Británii ukázal, že jen 10 % respondentů bylo principiálně proti myšlence rekonstrukčních transplantací. Další výzkum ze Spojených států amerických zjistil, že respondenti byli ochotni akceptovat nejvyšší riziko v případě transplantace obličeje. Při vysvětlení rizik imunosuprese 77 % lidí s deformací obličeje, 93 % lidí po transplantaci ledvin a 86 % lidí zdravých by bylo ochotných podstoupit tento výkon. Výsledky studií tedy prokazují, že laici vnímají rekonstrukční transplantace jako užitečné.

Podobný průzkum byl proveden i v odborné komunitě. Při dotazníkovém průzkumu Americké společnosti chirurgie ruky 71 % specialistů souhlasilo s tím, že transplantace ruky je eticky zdůvodnitelnou operací ve správné indikaci. Podobný výsledek měl průzkum mezi americkými plastickými chirurgy a specialisty na popáleninovou medicínu ohledně transplantace obličeje; 68 % dotazovaných akceptovalo tuto proceduru za současných podmínek nebo s jistými výhradami týkajícími se imunosuprese nebo dlouhodobého přežívání transplantovaného obličeje.

Vztah odborné i laické veřejnosti k rekonstrukčním transplantacím a jejich zdůvodnitelnosti se přirozeně vyvíjel. V období před klinickým provedením výkonů a těsně po prvních úspěšných transplantacích dominovaly názory negativní. Ty se opíraly o rizika imunosupresivní terapie, rizika psychického dopadu na změnu identity a také o následky eventuálního selhání transplantace. S postupným přibýváním počtu provedených výkonů a pozitivních referencí od samotných příjemců se názory výrazně posunuly směrem ke všeobecnému akceptování této metody rekonstrukce.

9.7 Tlak masmédií

Prováděné rekonstrukční transplantace jsou stále výjimečné a jsou tedy v popředí zájmu sdělova-

cích prostředků. Zejména v úplných počátcích, na konci devadesátých let 20. století, byly tyto výkony prezentované jako něco senzačního. V podstatě nebylo možné uchránit příjemce po transplantaci před zájmem tisku a televize. Prof. Lanzetta, který se účastnil první úspěšně provedené transplantace ruky ve Francii a sám v Itálii provedl tento výkon u tří pacientů, upozornil, že i přes veškerou anonymitu a právní ochranu dárců a příjemců v těchto případech novináři znají jejich identitu téměř ještě před koncem operace. Zdůraznil, že je pro veškerý odborný personál nesmírně důležité mít úzké přátelské vztahy nejen s pacientem a jeho rodinou, ale i s rodinou dárce. Důvěra v tým lékařů je pro pacienta a jeho rodinu psychologicky nesmírně důležitá zejména v případě negativních komentářů veřejnosti. Psychologická atmosféra pro příjemce je nyní však příznivější než před 20 lety, kdy míra negativních ohlasů byla podstatně větší.

Přestože různých transplantací vaskularizovaných kompozitních aloštěpů bylo provedeno na celém světě kolem 200, stále jsou v popředí zájmu a pacienti i jejich rodiny jsou vystaveni větší či menší míře medializace ve formě veřejných vystoupení, tiskových konferencí apod. Všichni zúčastnění musí proto být připraveni na invazivní zájem masmédií.

9.8 Psychologické aspekty transplantace ruky

Důležitost ruky pro plnohodnotný život lidské bytosti je dobře dokumentovaná a zobrazuje se v mnoha podobách v člancích na pomezí medicíny a filozofie. Grant ve své stati „The Hand and the Psyche“ píše, že devastace ruky zasáhne pacienta velice intenzivně a pocit zohyzdění proniká jako ozvěnou celou jeho psychikou. Klapheke ve svém článku uvedl, že existuje jakási „psychologie ruky“. Ruka hraje důležitou roli ve vyzrávání sebeuvědomování, body image a vlastní identity. Také Freud prohlásil, že pro normální vývin osobnosti primární a nejdůležitější je tělesné ego.

Ruce jsou nástrojem soběstačnosti a nástrojem pro uskutečňování koníčků. Mají ale i emoční funkci, vyjadřují pocity, lásku, ale i odmítnutí nebo zlobu. Neméně důležitá je i estetická funkce ruky, dle stavu a vzhledu rukou se dá usuzovat na zaměstnání, zdraví či věk. Zdobení rukou poukazuje také na sociální status.

Při rozhodování o transplantaci ruky je u potenciálních příjemců velmi důležité cítění jakési prázdnoty v místě chybějící části těla. Jedinci, kteří zažili krizovou situaci, byli více ochotní uvažovat o transplantaci ruky a byli ochotnější pro to více obětovat. Jako krizová situace bylo často popisované uklouznutí následované pádem, kdy reflexně natažená amputovaná ruka nezajistila očekávanou ochranu.

Vnímání ztráty končetiny i to, že ztráta zasáhne celou rodinu, dobře ilustrují příběhy pacientů, které se odehrály v rámci programu transplantace ruky v Jewish Hospital Transplant Center v Louisville v USA. Otcové potenciálních recipientů opakovaně deklarovali ochotu darovat svou ruku synovi po amputaci. Dále uvádíme vyjádření některých adeptů, kteří byli vyšetřeni:

„Jedinou možností řešení mého problému je náhrada mé ruky transplantací.“

„Vy mě neposloucháte, rizika mě vůbec nezajímají, žiji s tím 8 let a nikdy jsem si nezvykl a nikdy si nezvyknu.“

„Čtyři roky nemám žádný život a nikdy se se ztrátou ruky nesmírím.“

„Od amputace jsem se nikdy necítil úplně, a pokud zůstanu takhle, tak se nikdy cítit nebudu.“

„Když jsem se dověděl o možnosti transplantace ruky, byl jsem ve vytržení, byl to nejšťastnější okamžik mého života.“

Všechno jsou to silná svědectví, která dokumentují důležitost ruky pro zdravý psychický i sociální život jedince. Nicméně je nutné uvést, že po důkladném kompletním vyšetření byli z 213 adeptů definitivně vybráni pouze dva. Podobná situace byla v Itálii, kde ze 400 žadatelů pouze čtyři byli vybráni jako vhodní a splňující všechna kritéria.

Profesor Lanzetta na základě svých zkušeností uvádí, že lidé po amputaci ruky hledají zejména obnovení fyzické kompletnosti těla a odstranění fantomových jevů. To je jejich primární motivace. Pokud operace nenaplní tato očekávání, pak to pro pacienty znamená naprosté selhání výkonu. Je proto nutné velmi pečlivě zhodnotit motivaci pacientů. Je totiž pravděpodobné, že zrovna postižení, kteří výkon nejvíce žádají a naléhají, patří mezi nejméně vhodné adepty.

Nesplněná očekávání ve spojení s náročným pooperačním režimem vede k novým psychologickým a psychiatrickým konsekvencím. Jsou publikované zprávy o pokusu o sebevraždu po transplantaci ruky

či žádosti o amputaci transplantované končetiny, protože příjemce nebyl schopen integrovat končetinu do svého tělesného schématu.

Komplexnost a komplikovanost výběru správných adeptů k transplantaci ruky ukazuje i studie, která srovnávala psychické a funkční výsledky u lidí po amputaci končetiny a po úspěšné replantaci. I když srovnávání skupin bylo obtížné a počet respondentů omezený, výsledky naznačovaly, že lidé po amputaci se uzdravili rychleji a také se rychleji přizpůsobili nové situaci. Jedinci po replantaci měli více problému ve vztazích, častěji trpěli anxiétou, depresemi a obavami z funkčního postižení replantované ruky.

Současné zkušenosti s transplantacemi rukou ukazují, že většina příjemců uvádí dobrou psychologickou integraci končetiny, zlepšení sebevědomí a sociálního života. Končetina se začlenila do tělesného schématu a vytvořila se „vlastnická“ vazba. Celkově se upravila kvalita života. U oboustranné transplantace jsou psychologické výsledky o něco lepší než u transplantace jednostranné. Bezprostředně po operaci a v časném pooperačním období dochází k přechodnému snížení kvality života, což souvisí s operací, imunosupresivní terapií a zejména náročnou a dlouhodobou rehabilitací.

Při zamyšlení nad dárcovstvím orgánů je zřejmé, že může být jiný vztah k posmrtnému darování vnitřního orgánu než viditelné části těla – ruky. Dotazníkový průzkum provedený v Itálii prokázal, že cca 77 % lidí by bylo ochotných po smrti darovat ruku k transplantaci a 80 % se domnívá, že se k tomu musí vyjádřit i pozůstalí. Dotazovaní také cítili jakousi obavu z toho, jaká osoba bude příjemcem darované ruky a jakým způsobem bude s rukou zacházet.

9.9 Psychologické aspekty transplantace obličeje

U transplantace obličeje jsou více než u jakékoliv jiné rekonstrukční transplantace exponované sociální a psychologické otázky. Jakým způsobem deformace obličeje ovlivňuje psychický stav postiženého a jak transplantace tento stav ovlivní? Jak bude příjemce vnímat svůj nový obličej? Jaký vliv to bude mít na vnímání jeho identity? Jak bude pacient po této operaci přijatý svým okolím, svou sociální skupinou, ale také všeobecně veřejností? Je proto velmi důležité umístit transplantaci obličeje do celkového sociokulturního kontextu.

Obličej je komplikovaná a vysoce subjektivní část lidského těla. Slouží jako primární objekt, na kterém se zobrazují interní biopsychologické motivační stavy ve vztahu k jiným lidem. Obličej je centrem pro individuální identifikaci, sexuální přitažlivost, pohlavní příslušnost, etnické a věkové určující faktory a jiné symbolické znaky zdraví a sociálního statusu. Z obličeje lze vyčíst zdravotní i emoční stav, psychickou a sociální pohodu, motivaci apod. Z očního kontaktu lze určit míru zájmu a také jeho pozitivitu či negativitu.

Disfigurace obličeje velmi významně a někdy kompletně diskvalifikuje jedince ze sociálního života. Odnímá lidské bytosti individualitu, identitu a způsobuje sociální izolaci. Jedinci s deformitou obličeje jsou často přijímáni s despektem, posměchem či znechucením, což je činí sociálně bezmocnějšími. Vnímání člověka s postiženým obličejem okolím má svá úskalí. Podvědomě a často neúmyslně převládají negativní emoce a nepříjemné pocity. Lidé nevědí, jak se k postiženým chovat a mají přirozenou tendenci se jim vyhýbat. Naopak jiní se chovají s přehnaným soucitem, což postižené rovněž utvrzuje v pocitu méněcennosti.

Studiemi bylo prokázáno mnoho zajímavých skutečností. Personalisté automaticky spojují disfiguraci obličeje s menšími pracovními schopnostmi. Stejně i učitelé mají primárně menší požadavky na takto postižené žáky než na žáky zdravé. Chodci čekající na zelenou stojí dál od lidí s mutilací obličeje. Lidé stráví méně času a obětují méně peněz na charitu, pokud ji prezentují jedinci s deformovaným obličejem. Cestující v prostředcích hromadné dopravy si sedají dále od řidičů s postiženým obličejem než od řidičů zdravých.

Tento neustálý sociální negativismus přirozeně vede k chronickému psychologickému stresu a snížení kvality života. Postižení jedinci žijí často v izolaci, straní se společnosti a mají mnoho psychologických problémů. Zejména trpí sociální anxiétou, snížením sebevědomí, negativním sebehodnocením a depresemi. Často podléhají alkoholismu nebo jinému návyku, upadají do beznaděje a zoufalství. Hull ve svém článku uvádí, že přibližně polovina lidí s deformací obličeje má rozpoznatelné psychiatrické symptomy a přibližně 41 % trpí posttraumatickou stresovou poruchou. Nicméně tento většinový jev není pravidlem a malá část jedinců s deformovaným obličejem se umí začlenit do společnosti a svůj hendikep dokáže překonat. Celková sociální situace a osobnostní

kvality, které jsou k tomu potřebné, jsou však zatím nejasné.

Z hlediska psychologického je u příjemců transplantace obličej nutné zohlednit vstupní indikující i kontraindikující kritéria. Tato jsou ostatně determinovaná i u transplantací orgánových. Paradoxně se některá kritéria vylučují s aktuálním stavem. Pro úspěšnou transplantaci je vhodné silné vnímání své identity, která je ztrátou obličej potlačena. Adepti transplantace obličej by měli být jedinci, kteří nejsou schopni se se svým postižením vyrovnat a velmi významně je snížena kvalita jejich života. Přestože pacienti psychicky strádají, měli by být emočně stabilní s dispozicí k optimismu a s dobrou sociální podporou. Měli by být silnou osobností a musí mít dostatečně silné vnímání identity, aby byli schopni vyrovnat se s jistou alterací nebo spíše změnou vzhledu obličej. Kandidáti musí být rovněž dostatečně vyspělí s výbornými kognitivními vlastnostmi, aby byli schopni porozumět vlastnímu výkonu i následně náročné celoživotní péči. Také by neměli být v akutním stadiu posttraumatického stresového syndromu.

U transplantace obličej existuje unikátní problém, který se u ostatních rekonstrukčních transplantací nevyskytuje, a sice problém psychologické bezpečnosti. Zatím neexistuje zkušenost, jaký psychologický vliv by mělo selhání transplantace. Potenciální ztráta starého, i když disfigurovaného vzhledu a selhání rekonstrukce má naprosto nepředvídatelné psychologické konsekvence. Nelze opomenout, že je těžké předvídat i to, jaký psychický efekt bude mít změna vzhledu i v případě technicky úspěšné operace.

Současné zkušenosti z transplantace obličej ukazují, že většina příjemců uvádí zlepšení kvality života, menší míru deprese, úpravu body-image a zlepšení sociální integrace. Stejně jako u transplantace ruky i zde dochází bezprostředně po operaci a v časném pooperačním období k přechodnému snížení kvality života v souvislosti s operací, imunosupresivní terapií a náročnou a dlouhodobou rehabilitací. Zatím nebyla popsána depersonalizace a identifikační konfuze s dárcovským obličejem. Zatím pouze v jednom případě došlo ke ztrátě spolupráce pacienta s opakovanými epizodami rejekce a nakonec úmrtím.

Sociální vnímání disfigurace a transplantace obličej může být i zcela opačné. V dobře vybudované, kulturní, vyspělé a pokrokové společnosti je přirozenou sociální zodpovědností umět akceptovat lidi

s deformitou a ne vnucovat postiženým povinnost pokusit se vypadat „normálně“ za cenu rizikové operace a pooperační medicíny. Stav, kdy lidé budou akceptováni zcela nezávisle na svém vzhledu, je však ideálem, který prozatímni společnosti stále hledají.

9.10 Psychologické otázky transplantace reprodukčních orgánů

Zkušenosti s transplantací dělohy a penisu jsou v současnosti velmi omezené a výkony byly provedené u malého množství pacientů. Nicméně u obou výkonů je přítomný unikátní a specifický psychosociální aspekt a tím je jistá intimita a sexuální kontext.

Alotransplantace dělohy je ve srovnání s jinými transplantacemi vaskularizované kompozitní tkáně výjimečná. Transplantace dělohy dává páru šanci na dítě. Její provedení se týká čtyř subjektů tedy dárce, příjemce, jeho partnera, ale i potenciálně narozeného dítěte, a proto je psychologicky více exponovaná. Asi nejobtížnější psychologické a medicínské rozhodování by stálo před lékaři a před rodiči v případě probíhajícího těžce nezralého těhotenství komplikovaného silnou rezistentní rejekční epizodou.

Transplantace dělohy je prováděna pouze na přechodnou dobu a po narození dítěte nebo dětí může být děloha bez následků odejmuta. Užívání imunosupresivní terapie, veškerá nutná pooperační vyšetřování a sledování jsou tedy pouze dočasná a veškerá omezení a rizika lze chápat pouze jako periodu v životě a ne jako nový způsob celého dalšího života. Transplantace dělohy je výjimečná v dalším dominantním bodě. Není pouze transplantací zlepšující kvalitu života, ale je i transplantací život propagující a vlastně potenciálně život dávající. Zejména naděje na narození vytouženého dítěte může být pro příjemce i jeho rodinu psychologicky nesmírně silným motivujícím prvkem.

Důležitým psychologickým faktorem transplantace dělohy, který jiné rekonstrukční transplantace nemají, je také to, že jedinci zvažující transplantaci dělohy jsou v podstatě zcela zdraví bez jakéhokoliv funkčního nebo estetického deficitu. Kvalita jejich života je tedy srovnatelná s kvalitou života zdravých jedinců. Jedinou jejich nenaplněnou hodnotou je touha po vlastním dítěti. Pro naplnění této touhy plánují podstoupit složitou operaci, která s sebou nese signifikantní rizika. Ze stavu naprostého zdraví se tedy příjemce dobrovolně přesune do stavu vý-

znamného zdravotního rizika a častého kontaktu s nemocnicí, zahrnující více či méně invazivní vyšetřování a kontroly. Kvalita života se tedy významně sníží. Kandidáti musí proto být schopni přijmout fakt, že ze stavu úplného tělesného zdraví se přenesou do stavu srovnatelného s vážnou nemocí.

Současné zkušenosti z transplantace dělohy ukazují, že po úspěšném přijetí a obnovení funkce dělohy se rychle normalizuje kvalita života páru i sexuální funkce. Vztahy mezi živoucím dárce a příjemcem se rychle normalizují s jistou zvýšenou mírou psychické zodpovědnosti příjemce za zdravotní stav dárce.

U transplantace penisu jsou zkušenosti velmi omezené a rozporuplné. Zatímco první příjemce z důvodu mentálního odmítnutí trval na odstranění úspěšně přijetého penisu, další dva pacienti jsou s výkonem velmi spokojeni a jejich psychický stav a pocit mužnosti se významně upravil.

9.11 Selhání psychologické přípravy před rekonstrukční transplantací

Asi nejdominantnějším případem selhání psychologického vyšetření a přípravy k transplantaci byl zrovna první pacient Clint Hallam z Nového Zélandu, u kterého byla úspěšně v roce 1998 ve Francii transplantována ruka. V době transplantace mu bylo 48 let a výkon provedl tým lékařů z Francie, Itálie, Velké Británie a Austrálie. Nemocný přišel o ruku při nehodě. Ruka byla replantovaná, ale pro potíže s hojením a ztrátu citlivosti byla znovu amputována. Pacient o transplantaci ruky opakovaně žádal a prohlašoval, že potřebuje ruku nahradit novou rukou a půjde třeba na kraj světa, aby mu ruka byla transplantována. I přes pečlivou přípravu (jednalo se o první výkon tohoto druhu v době účinné imunosuprese) se nepodařilo zcela zmapovat psychický profil příjemce. Pacient prohlašoval, že je podnikatelem a ruka byla amputovaná při automobilové nehodě. Až po transplantaci se ukázalo, že přišel o ruku při práci okružní pilou ve vězení, kde si odpykával trest pro podvody. V době transplantace čelil v Austrálii dalšímu soudu pro zpronevěru. Zanedlouho po transplantaci byl obviněn lyonskou policií za krádež 20 000 £ nemocnému po transplantaci jater, se kterým se spřátelil v nemocnici. Pro transplantaci tým to bylo šokující zjištění. Mělo to navíc finanční dohru, kdy pacient nebyl schopen zaplatit náklady

na operaci, které nakonec musela převzít nemocnice. Také neměl dostatek prostředků na pokrytí pooperační léčby. Čtyři měsíce po transplantaci přestal spolupracovat s lékařským týmem, přestal rehabilitovat a přibližně 2 roky po operaci přestal užívat imunosupresivní terapii. Kromě finančního nedostatku si stěžoval, že mu léky způsobily průjem, cukrovku a gynekomastii, čímž se cítil více hendikepován než před transplantací. Po vysazení imunosupresivní terapie ruka ztratila funkci a pacient se vyjádřil, že jí nenávidí a chce ji odstranit. Jeho příběh lze dokumentovat třemi větami, které vyslovil:

„Ruka dárce byla větší, růžová a bez chlupů. Má kůže je snědá a s chlupy. Hned jak jsem ruku uviděl, nelíbila se mi, ale co jsem mohl říci?“

„Měl jsem dobrý život, rodinu a vše jsem ztratil, protože jsem chtěl ruku.“

„Jsem přesvědčen, že nakonec nastal čas, že mé tělo nebo mysl si řekly – tak dost!“

Profesor Dubernard, vedoucí transplantčního týmu se vyjádřil, že končetina byla mentálně oddělena od těla. Ruka musela být 2 a půl roku po výkonu amputována. Dr. Hakim, který amputaci v Londýně provedl, byl v také týmu, který pacientovi ruku transplantoval. Po amputaci prohlásil, že pacient ruku odmítal a amputace ho zbavila břemena, které nosil několik let a které si nemohl dále dovolit (obr. 9.1a,b).



Obr. 9.1a Clint Hallam oslavuje úspěšnou transplantaci ruky v místní hospodě v Hampstead



Obr. 9.1b *Clint Hallam po reamputaci transplantované ruky*

Zcela opačným případem je Denis Chatelier, francouzský občan, který byl prvním příjemcem obou rukou na světě. Operace byla provedena v roce 2000 v Lyonu ve Francii stejným týmem, který provedl operaci i u Clinta Hallama. Výkon trval 17 hodin. Pacient přišel o obě ruce ve 20 letech při předčasné explozi podomácku vyrobeného ohňostroje. Po úrazu podlehl depresi a dokonce se pokusil o sebevraždu. Když v roce 1999 viděl dokument o Clintu Hallamovi, okamžitě navštívil profesora Dubernarda v Lyonu s naprostým přesvědčením, že do 1 roku



Obr. 9.2a *Denis Chatelier – to jsou mé ruce*

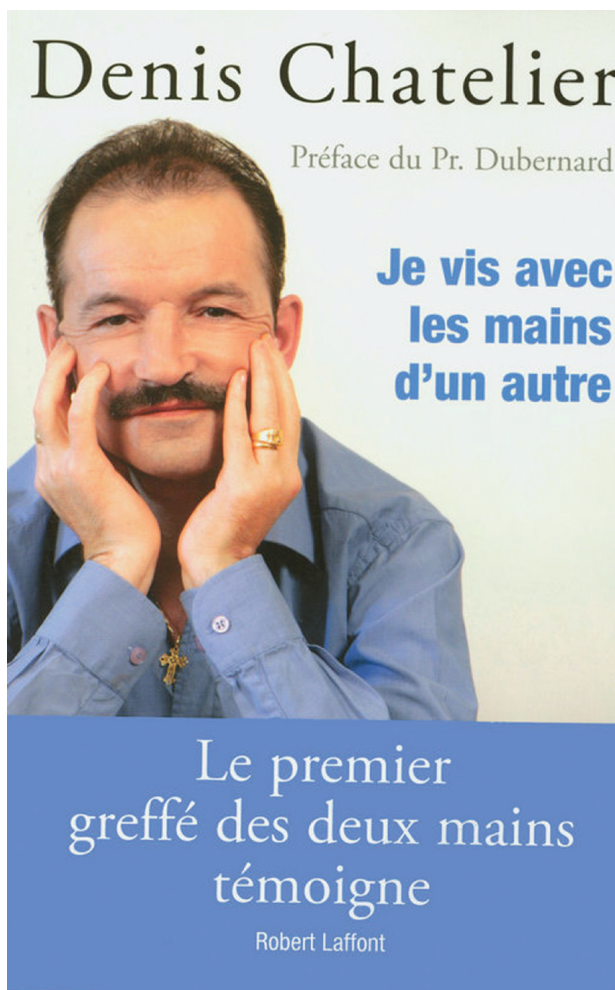
bude mít transplantované obě ruce. Ihned po operaci byl pacient pozitivně motivovaný a optimistický. Po zhojení začal žít zcela normální život. Rok po operaci uváděl, že se cítí velmi dobře. Bioelektrické protézy nenáviděl, protože ho limitovaly v tom, co chtěl dělat. Rok po operaci sice ještě nezvládal jemnější činnosti, jako například zavázat si tkaničky u bot, ale cítil se podstatně soběstačněji, mohl obejmout své dvě malé děti. Byl naprosto odhodlán vrátit se ihned, jak to rehabilitace dovolí, do práce. Přestože původním povoláním byl malířem pokojů, po transplantaci zasvětil svůj život službě lidem s hendikepem. V roce 2008 vydal knižně svůj příběh pod názvem „Je vis avec les mains d'un autre“ (Žiji s rukama jiného) (obr 9.2a–c).

Dalším příkladem selhání psychologické přípravy je nutnost reamputace transplantovaného penisu u prvního příjemce tohoto typu transplantace v Číně necelé 2 týdny po úspěšné operaci. Pooperační průběh byl bez komplikací a nebyly přítomné známky rejekce, což bylo potvrzeno histologickým vyšetřením. Přesto bylo nutné penis amputovat. Příčinou byly silné psychické potíže pacienta, ale zejména jeho manželky. Tyto potíže nebyly blíže specifikovány, nejspíše se jednalo o mentální odmítnutí transplantovaného intimního orgánu. Pacient i jeho partnerka nebyli dostatečně psychicky připraveni na příjem penisu od zemřelého cizího člověka.

Znova, zcela opačným případem, je pacient s první transplantací penisu ve Spojených státech amerických v roce 2016. Pacientem byl 62letý muž, kterému byl penis amputován v roce 2012 po agresivní karcinom. Pacient uváděl, že jeho život se změnil v peklo. Neztratil jen penis, ale ztratil 90 % své identity. Po



Obr. 9.2b *Denis Chatelier – to jsou mé ruce*



Obr. 9.2c Denis Chatelier „Žiji s rukama jiného“

transplantaci byl zcela nadšený výsledkem. Pozoroval zlepšování každým dnem a věřil, že penis bude zcela funkční ve všech ohledech celý jeho další život 20, možná 30 let. Moc děkoval rodině dárce a plánoval je pozvat na koblíhy. Vůbec se nebránil publicitě, naopak prohlašoval, že jeho příklad snad pomůže mnohým mladým mužům, kteří přišli o penis při poranění ve válce. Dokonce plánoval být jakýmsi reprezentantem pro podporu a získávání peněz k provádění transplantace penisu.

Závěr

Psychický a sociální život lidí je historicky významně ovlivněn krásou a dokonalostí lidského těla. Nezbytným aspektem této dokonalosti a krásy je i úplnost těla,

proto jakékoliv deformace nebo deficity jsou vnímané negativně a postižení hledají možnost nápravy. Transplantace všeobecně si pro svou komplexnost, náročnost a také pooperační medikaci se významnými riziky vynucují pečlivou psychologickou a psychiatrickou přípravu. Vyšetření by mělo být zaměřeno na sociální anamnézu a podporu pacienta, anamnézu compliance s předchozími léčebnými procedurami, emoční a kognitivní připravenost pro transplantaci a rozhodovací kapacitu. Tato vyšetření zhodnotí psychologický benefit výkonu, ale i rizika s návrhem přípravy.

U transplantací rekonstrukčních se doporučuje u psychologického vyšetření přihlídnout k několika dalším aspektům. Je potřeba zhodnotit body-image adaptabilitu a kvantifikovat fyzickou i psychickou hodnotu ztracené části těla. Je důležité odhadnout vliv amputace na sebevnímání a sociální vztahy, stupeň adaptace na ztrátu části těla, schopnost užívání protézy nebo epitézy, intenzitu prožívání fantomových efektů atd. Dále je potřebné zhodnotit, jak realistická jsou očekávání příjemce ohledně funkčního i estetického výsledku, jak si uvědomuje, že výkon je stále v jistém smyslu klinickým experimentem, jak se bude umět sžít s částí těla od mrtvého jedince. Také je důležité odhadnout charakteristiku osobnosti, sílu individuality, adaptační schopnosti i potenciál pro psychologickou regresii.

Zkušenosti s první transplantací ruky a penisu ukazují, že psychologické a psychiatrické vyšetření a příprava adepta k rekonstrukční transplantaci jsou skutečně nesmírně důležité. Furr ve svém článku jednoznačně uvádí, že etické a psychosociální aspekty transplantace obličeje jsou zcela rovnocenné problematice chirurgické a imunologické.

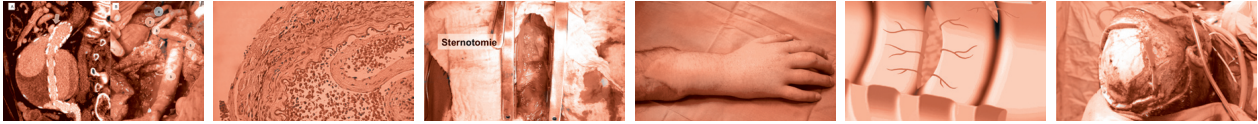
V celkové přípravě k transplantaci některé týmy doporučují vyhledat pomoc jakéhosi „ombudsmana“, tedy relativně nezávislého poradce pacienta. Měl by to být člověk, který je příjemcem respektovaný a je mu blízký. Úkolem tohoto poradce je pomoci pacientovi hodnotit pozitiva a negativa výkonu a vzhledem k relativní nezaujatosti zprostředkovat recipientovi objektivnější pohled na problematiku.

Literatura

1. Bull R, Stevens J. The effects of facial disfigurement on helping behavior. *Ital J Psychol* 1981; 111: 25–29.

2. Campbell FAK. The Case of Clint Hallam's Wayward Hand: Print Media Representations of the 'Uncooperative' Disabled Patient. *Continuum* (Mount Lawley, W.A.) 2004; 18(3): 443–458.
3. Clarke AD, Simmons J, White P, Withey S, Butler P. Attitudes to face transplantation: results of a public engagement exercise at the royal society summer science exhibition. *J Burn Care Rehab* 2006; 27(3): 394–398.
4. Favazza AR. *Bodies under siege. Self-mutilation and body modification in culture and psychiatry*. Second edition. Baltimore Maryland: The Johns Hopkins University Press 1992.
5. Furr LA, Wiggins O, Cunningham M, Vasilić D, Brown CS, Banis JC, Maldonado C, Perez-Abadia G, Barker JH. Psychosocial implications of disfigurement and the future of human face transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120(2): 559–565.
6. Gordon CR, Siemionow M, Papay F, Pryor L, Gatherwright J, Kodish E, Paradis C, Coffman K, Mathes D, Schneeberger S, Losee J, Serletti JM, Hivelin M, Lantieri L, Zins JE. The world's experience with facial transplantation: what have we learned thus far? *Ann Plast Surg* 2009; 63: 572–578.
7. Grant GH. The hand and the psyche. *J Hand Surg Am* 1980; 5(5): 417–419.
8. Hettiaratchy S, Butler PEM. Extending the boundaries of transplantation. *Brit Med J* 2003; 326: 1226–1227.
9. Houston V, Bull R. Do people avoid sitting next to someone who is facially disfigured? *Eur J Soc Psychol* 1994; 24: 279–284.
10. <http://www.cbc.ca/radio/asithappens/wednesday-hamid-aminzada-death-hand-anniversary-ebola-red-cross-in-guinea-and-more-1.2902952/doctor-who-performed-world-s-first-hand-transplant-recalls-complicated-surgery-strange-aftermath-1.2902959>
11. <http://www.dailymail.co.uk/health/article-1389490/The-man-whos-FOUR-hands-How-victim-father-write-amazing-limb-transplant.html>
12. <http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/i-hate-my-new-hand-transplant-man-tells-doctors-634222.html>
13. <http://www.jennyslatman.nl/eacmeconference-prague.pdf>
14. <http://www.theguardian.com/uk/2001/feb/04/robinmckie.nickpatonwalsh>
15. Hull AM, Lowe T, Devlin M. Psychological consequences of maxillofacial trauma: A preliminary study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003; 41: 317.
16. Järholm S, Johannesson L, Brännström M. Psychological aspects in pre-transplantation assessments of patients prior to entering the first uterus transplantation trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015; 94(10): 1035–1038.
17. Järholm S, Johannesson L, Clarke A, Brännström M. Uterus transplantation trial: Psychological evaluation of recipients and partners during the post-transplantation year. *Fertil Steril* 2015; 104(4): 1010–1015.
18. Jones NF. Concerns about human hand transplantation in the 21st century. *J Hand Surg* 2002; 27(5): 771–787.
19. Kirkup J. *A History of Limb Amputation*. London: Springer-Verlag 2007.
20. Klaphaek M. Transplantation of the human hand: psychiatric considerations. *Bull Minniger Clin* 1999; 63: 159–173.
21. Klaphaek MM, Marcell C, Taliaferro G, Creamer B. Psychiatric assessment of candidates for hand transplantation. *Microsurgery* 2000; 20: 453–457.
22. Kumnig M, Jowsey-Gregoire SG. Key psychosocial challenges in vascularized composite tissue transplantation. *World J Transplant* 2016; 6(1): 91–102.
23. Kvernmo HD, Gorahla VS, Gonzales RB, Breidenbach WC. Hand transplantation. A future clinical option? *Acta Orthopaedica* 2005; 76(1): 14–27.
24. Lanzetta M. Osobní sdělení.
25. Lefkowitz A, Edwards M, Balayla J. Ethical considerations in the era of the uterine transplant: an update of the Montreal Criteria for the Ethical Feasibility of Uterine Transplantation. *Fertil Steril* 2013; 100: 924–926.
26. Matas AJ, Humar A, Gillingham KJ, Payne WD, Gruessner RW, Kandaswamy R, Dunn DL, Najarian JS, Sutherland DE. Five preventable causes of kidney graft loss in the 1990s: a single center analysis. *Int* 2002; 62: 704–714.
27. Mathes DW, Kumar N, Ploplys E. A survey of North American burn and plastic surgeons on their current attitudes toward facial transplantation. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 1051–1058.

28. Mathes DW, Schlenker R, Ploplys E, Vedder N. A Survey of North American hand surgeons on their current attitudes toward hand transplantation. *J Hand Surg* 2009; 34: 808–814.
29. Mavroforou A, Malizos K, Karachailos T, Chatzitheofilou K, Gianoukas D. Punitive limb amputation. *Clin Ortop Relat Res* 2014; 472(10): 3102–3106.
30. Morelon E, Kanitakis J, Petruzzo P. Immunological issues in clinical composite tissue allotransplantation: Where do we stand today? *Transplantation* 2012; 93(9): 855–859.
31. Petruzzo P, Dubernard JM. World experience after more than a decade of clinical hand transplantation: update on the French program. *Hand Clin* 2011; 27: 411–416.
32. Pruzinsky T. Social and psychological effects of major craniofacial deformity. *Cleft Palate Craniofac J* 1992; 29: 578–584.
33. Schilder P. *The image and appearance of the human body*. Routledge, 2 Park Square, Milton Park, Abingdon, Oxon, OX14 4RN, 2000.
34. Schuind F, Van Holder C, Mouraux D, Robert Ch, Meyer A, Salvia P, Vermeylen N, Abramowicz D. The first Belgian hand transplantation-37 month term results. *J Hand Surg Br* 2006; 31: 371–376.
35. Schweitzer RT, Rovelli M, Palmer D. Noncompliance in organ transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49: 374–380.
36. Sperati G. Amputation of the nose throughout history. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009; 29(1): 44–50.



Právní aspekty vaskularizovaných kompozitních alograftů a registry

Eva Pokorná, Martin Molitor

Transplantace kompozitních tkání (Composite Tissue Transplantation – CTT), neboli vaskularizovaných kompozitních alograftů (Vascularized Composite Allografts – VCA), se provádějí v mnoha zemích na světě. Přesný počet těchto transplantací se pouze odhaduje, protože přesná čísla nejsou evidována, a to i přesto, že v květnu 2002 byl zřízen „Mezinárodní registr transplantací ruky a kompozitních tkání“ (International Registry for Hand and Composite Tissue Transplantation, www.handregistry.com). Není totiž nikde zakotvena a akceptována právní povinnost nebo norma, která by nařizovala tyto výkony registrovat. Proto údaje v něm jsou neúplné a závisejí pouze na vůli osob, které tyto výkony provádějí, zda své transplantace do registru nahlásí. Musí také ale mít povědomí, že tento registr vůbec existuje a že mají možnost výkon do registru zahrnout. Navíc údaje z některých zemí byly pro nepřesnost a nespořádanost nebo pro etickou nekorektnost či medicínskou nespolehlivost vyřazeny. V současnosti je v databázi registru evidováno 17 pracovišť z USA, Evropy, Asie a Austrálie. Byla rovněž založena Mezinárodní společnost transplantace ruky a kompozitních tkání (ISHCTAS – International Hand and Composite Tissue Allograft Society) pořádající pravidelné kongresy. Společnost byla založena v roce 2002 v Itálii na svém prvním a ustanovujícím kongresu.

10.1 Současné právní postavení VCA ve světě

Ve všech zemích, kde byly doposud tyto transplantace prováděny, byly většinou klasifikované jako klinický výzkum a podléhaly schválení etickou komisí a většinou i ministerstva zdravotnictví nebo jiného kompetentního

orgánu příslušné země. Rozvoj transplantční rekonstrukční chirurgie a nárůst počtu těchto operací si vyžádal reakci oficiálních autorit a oficiální zakotvení.

V únoru 2014 registrovala Americká transplantologická společnost 28 VCA transplantací provedených v jedenácti různých transplantčních centrech a devět pacientů v šesti centrech bylo na čekací listině pro VCA. Ve Spojených státech amerických byly proto 3. července 2014 tyto operace včleněny oficiálně do transplantčního programu zaštiťovaného OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network). Kompozitní tkáně jsou zahrnuty do waiting listu v síti UNOS (United Network for Organ Sharing) pod názvem VCA (OPTN final rule 42CFR part 121). V srpnu 2014 již v USA bylo oficiálně certifikováno 15 nemocnic k provádění rekonstrukčních transplantací užitím VCA. Od 1. září 2015 je v USA povinné hlášení provedených VCA transplantací a je snahou získat a centralizovat i veškerá data z výkonů provedených před tímto termínem, aby bylo možné analyzovat výsledky výkonů.

V memorandu UNOS je stanoveno devět kritérií, která musí být splněna, aby tkáň mohla být jako VCA v registru evidována. Rovněž jsou stanoveny podmínky pro pracoviště tyto výkony provádějící. VCA dle memoranda musí splňovat tyto podmínky:

1. Transplantovaný štěp je vaskularizovaný a vyžaduje chirurgické spojení cév, aby byl funkční.
2. Transplantovaný štěp obsahuje mnoho typů tkání.
3. Je získán z lidského dárce (žijícího nebo zemřelého) jako anatomická a strukturální jednotka.
4. Je transplantovaný lidskému příjemci jako anatomická a strukturální jednotka.
5. Je s ním minimálně manipulováno, tedy není významně zpracována nebo jinak procesována.

6. Je použitý k homologní, identické náhradě (má stejnou funkci u příjemce jako u dárce).
7. Není žádným způsobem kombinovaný s jiným umělým zařízením.
8. Je citlivý k ischemii, a proto může být uchováván pouze po přechodnou, krátkou dobu.
9. Je imunologicky aktivní, vnímavý k rejekci a vyžaduje podávání imunosupresivní terapie.

V každé zemi musí transplantace kompozitních tkání respektovat právní regulace dané země. V současnosti jsou tyto výkony všeobecně považovány za klinický výzkum a pracoviště, které je provádějí, nebo plánují provést, žádají o schválení příslušné zodpovědné etické komise. Individuálně jsou pak vypracovány podrobné informované souhlasy s konkrétním výkonem. Souhlasy jsou zaměřené obvykle na rizika operace a anestezie a speciálně pak na rizika a nežádoucí účinky imunosupresivní terapie.

10.2 Právní a sociální důsledky provádění VCA

Při plánování transplantací vaskularizovaných kompozitních alograftů je nutné myslet i na možné nezvyklé právní konsekvence. Jedná se především o transplantace obličeje a rukou, kde dochází k jakémusi křížení možné identifikace osoby – určující rysy obličeje a otisky prstů.

Zejména otisky prstů jsou velmi důležitým faktorem, který je potřebné při transplantaci ruky právně ošetřit. V současnosti jsou stále hlavním identifikačním kritériem bohatě využívaným v kriminologii, v některých zemích jsou součástí cestovních pasů, slouží také pro přístup do mobilního telefonu, do zaměstnání, do chráněných prostorů apod.

Letiště v Tel Avivu pomocí otisků prstů identifikovalo od roku 1988 pravidelné cestující tedy cca 50 tisíc lidí, kteří cestovali z pásma Gazy denně za prací do Izraele. Na olympijských hrách v Atlantě v roce 1996 byly využívány otisky prstů k identifikaci zaměstnanců her, atletů a jiných účastníků a jejich doprovodů, což představovalo cca 150 000 osob. I když je prokázáno, že identifikace osoby dle otisků prstů není zcela nezpochybnitelná (dohaduje se chybovost 0,8 %), jejich využití se nejspíše bude dále více a více rozvíjet.

U obličeje je studiem i klinickými zkušenostmi prokázáno, že výsledný tvar a vzhled obličeje je tím

více podobný dárci, čím větší část obličeje se použije a čím komplexnější je provedena transplantace. Pokud štěp obsahuje pouze měkké tkáně, je podobnost s dárcem menší, než transplantuje-li se segment obličeje nebo celý obličej i s kostními strukturami. Nicméně dotazníkový průzkum mezi francouzskými chirurgy z roku 2012 prokázal, že pro příjemce je u transplantace obličeje důležitější jeho celková funkční hodnota (krytí obličeje, mimika, symetričnost, bez deformit a defektů) než samotný vzhled. Lze tedy očekávat, že příjemce pro transplantaci obličeje v touze po dosažení přirozeného-normálního vzhledu bude ochoten přijmout významně jiný typ obličeje i za cenu jakési změny identity.

Výjimečná je také transplantace dělohy, kde je nutné zohlednit, že transplantace se týká nejen dárce a příjemce, ale i partnera příjemce a zejména potenciálně narozeného dítěte. Důležité je taky právní zvládnutí otázky mateřství v případě živých dárců dělohy, podobně jako je tomu u programu umělého oplodnění (IVF – *in vitro* fertilisation).

Nesmí být opomenuta ani sociální stránka výkonů. Část pacientů, kteří plánují podstoupit transplantaci zejména rukou, jsou ve své zemi v důsledku amputace oficiálně invalidizováni a pobírají sociální podporu či jiné výhody. V Itálii například po transplantaci ruky byl pacientům odebrán invalidní příspěvek s odůvodněním, že nesplňují kritéria, a to přesto, že funkce ruky po transplantaci je limitována a také užívají imunosupresivní terapii, která je v jistém smyslu rovněž omezuje a znevýhodňuje.

10.3 Právní normy pro odběry orgánů a transplantace v České republice

Přestože transplantace orgánů a odběry orgánů od zemřelých dárců pro transplantací účely jsou v současnosti běžnými lékařskými výkony, existuje všeobecná shoda v tom, že by měly být upraveny samostatnou právní normou.

V České republice je tato oblast zdravotní péče od roku 2002 vymezena přímo zákonem, který byl v roce 2013 novelizován. Cílem novely bylo implementovat do českých právních norem Směrnici Evropského parlamentu a Rady 2010/53/EU o jakostních a bezpečnostních normách pro lidské orgány určené k transplantacím.

10.4 Právní předpisy upravující odběry a transplantace orgánů a tkání

- Zákon č. 285/2002 Sb. o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů a o změně některých zákonů (Transplantační zákon)
- Zákon č. 44/2013 Sb., kterým se mění zákon č. 285/2002 Sb., o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů a o změně některých zákonů (Transplantační zákon), ve znění pozdějších předpisů, a další související zákony
- Vyhláška č. 114/ 2013 Sb. o stanovení bližších podmínek posuzování zdravotní způsobilosti a rozsahu vyšetření žijícího nebo zemřelého dárce tkání nebo orgánů pro účely transplantací (Vyhláška o zdravotní způsobilosti dárce tkání a orgánů pro účely transplantací)
- Vyhláška č. 115/ 2013 Sb. o stanovení specializované způsobilosti lékařů zjišťujících smrt a lékařů provádějících vyšetření potvrzující nevratnost smrti pro účely odběru tkání nebo orgánů určených pro transplantaci (Vyhláška o specializované způsobilosti lékařů zjišťujících a potvrzujících smrt pro účely transplantací)
- Vyhláška č. 111/2013 Sb. o stanovení požadavků na vytvoření pracovních postupů pro zajištění systému jakosti a bezpečnosti lidských orgánů určených k transplantaci

Pro medicínskou praxi mají mimořádný význam zejména ty části uvedených právních norem, které upravují diagnostiku smrti a vymezují podmínky, za kterých nelze odběr orgánů pro transplantace provést. Zákon též definuje některé pojmy odlišně než například Občanský zákoník, a vzhledem k tomu, že se jedná a speciální právní normu, je Transplantační zákon obecnému Občanskému zákoníku nadřazen. Pro klinickou praxi jsou důležité následující základní pojmy:

- **orgány** – části lidského těla tvořené strukturovaným uspořádáním tkání, které organismus neumí nahradit, pokud jsou z těla zcela odstraněny
- **možný dárce** – pacient, u něhož se s ohledem na jeho zdravotní stav předpokládá smrt a možnost odběru tkáně nebo orgánu, nebo tělo zemřelé osoby, u níž byla prokázána smrt a u níž se předpokládá možnost odběru tkáně nebo orgánu
- **smrt** – nevratná ztráta funkce celého mozku, včetně mozkového kmene, nebo nevratná zástava krevního oběhu

- **osoba blízká** – příbuzný v řadě přímé, manžel, registrovaný partner, sourozenec nebo osoba sešvagřená (jedná se o daleko užší definici, než uvádí Občanský zákoník)
- **odběr** – všechny zákroky nutné pro získání tkání nebo orgánů určených pro transplantaci včetně vyšetření za účelem posouzení zdravotní způsobilosti dárce a jeho přípravy na odběr

10.5 Diagnostika smrti u dárců orgánů

Odběr od zemřelého dárce lze provést, jen byla-li zjištěna smrt. Lékaři, kteří zjišťují smrt, se nesmějí zúčastnit odběru od zemřelého dárce nebo transplantace a nesmějí být ošetřujícími lékaři uvažovaného příjemce. Zjištění smrti možného dárce musí být vždy prováděno nejméně dvěma lékaři s příslušnou specializovanou způsobilostí, kteří dárce vyšetřili nezávisle na sobě.

Smrt se zjišťuje prokázáním nevratné zástavy krevního oběhu, nebo nevratné ztráty funkce celého mozku, včetně mozkového kmene v případech, kdy jsou funkce dýchání nebo krevního oběhu udržovány uměle (smrt mozku).

10.5.1 Nevratná zástava krevního oběhu

Zástava oběhu je nejčastěji definována jako asystolie nebo průkazné zjištění absence organizované elektrické aktivity na EKG, průkazné zjištění absence pulzové křivky při invazivní monitoraci krevního tlaku či průkazné zjištění absence mechanické aktivity srdce při ultrazvukovém vyšetření srdce.

Většina z potenciálních dárců po nevratné zástavě oběhu jsou nemocní s těžkým postižením mozku nejrůznější etiologie, kteří zemřou, ale nedojde u nich ke splnění všech klinických kritérií smrti mozku. Další možnou skupinou jsou nemocní s terapeuticky neovlivnitelným multiorgánovým selháním se zachovalou funkcí nejméně jednoho transplantabilního orgánu.

Rozhodnutí o zařazení do dárcovského programu se provádí před přechodem na paliativní péči. O možnosti tohoto postupu je informováno příslušné transplantační centrum a zpravidla poté rodina nemocného. Transplantační centrum zjistí předem vyslovené přání nemocného (v České republice evidenci v Registru osob nesouhlasících s posmrtným darováním orgánů) a na základě dostupných labora-

Příloha č. 3 k vyhlášce č. 114/2013 Sb.

Protokol o zjištění smrti (k § 10 zákona č. 285/2002 Sb.)	
Jméno a příjmení: Jan NOVÁK	Rodné číslo: 581231 / 0023
Nabylo-li přiděleno RČ datum narození:	
Pracoviště: ARO, NSP Kolín	
Číslo chorobopisu: 2345	Číslo zdravotní pojišťovny: 111
1. lékař zjišťující smrt (lékař A) MUDr. Josef JANU jméno a příjmení	2. lékař zjišťující smrt (lékař B) MUDr. Eva PĚKNÁ jméno a příjmení
vedoucí lékař ARO pracovní zařazení	lékař JIP neurologie pracovní zařazení
I. Zjištění smrti průkazem nevratné zástavy krevního oběhu	
Zjištěna nevratná zástava krevního oběhu	
lékař A:	podpis
.....	čas (hodina:minuta)
.....	čas (hodina:minuta)
lékař B:	podpis
.....	čas (hodina:minuta)
.....	čas (hodina:minuta)

Protokol o zjištění smrti podle Přílohy č. 3 k vyhlášce č. 114/2013 Sb. k § 10 zákona č. 285/2002 Sb.	
Jméno a příjmení: Helena Arová	Rodné číslo: 655512 / 1234
Nabylo-li přiděleno RČ datum narození:	
Pracoviště: VFN, KAR	
Číslo chorobopisu: 1234	Číslo zdravotní pojišťovny: 111
1. lékař zjišťující smrt (lékař A) MUDr. Jan Novák jméno a příjmení	2. lékař zjišťující smrt (lékař B) MUDr. Anna Květová jméno a příjmení
lékař ARO pracovní zařazení	lékařka ARO pracovní zařazení
Předpoklady, na jejichž základě byl indikován přechod na paliativní péči (v případě kategorie Maastricht 3): - zástava srdce s protrahovanou resuscitací, laická KPR 10 min, RZS 25 min, ROSC 35 min - neurologicky 10 dní po odtlumení: hluboké areaktivní koma, GCS 3, irreverzibilní postanoxické poškození mozku - indikován přechod na paliativní péči	
I. Zjištění smrti průkazem nevratné zástavy krevního oběhu	
- nutno splnit minimálně dvě z následujících tří kritérií:	
1. průkazné zjištění absence organizované elektrické aktivity na EKG (ano/ne)	ANO
2. průkazné zjištění absence pulzové křivky při invazivní monitoraci krevního tlaku (ano/ne)	ANO
3. průkazné zjištění absence mechanické aktivity srdce při ultrazvukovém vyšetření srdce (nížež globální okluzy levé komory srdeční, absence separace cípů aortální chlopně) (ano/ne)	ANO
lékař A: 31.12.2013 12:32 datum čas 1 (hod:min)	12:37 čas 2 (hod:min) podpis
lékař B: 31.12.2013 12:32 datum čas 1 (hod:min)	12:37 čas 2 (hod:min) podpis
Závěrečná diagnóza: Nevratná zástava krevního oběhu Na základě výše uvedených vyšetření byla zjištěna smrt.	
lékař A: 31.12.2013 12:37 datum a čas	podpis
lékař B: 31.12.2013 12:37 datum a čas	podpis

Obr. 10.1 Protokol o zjištění smrti průkazem nevratné zástavy oběhu – vzorově vyplněný formulář s fiktivními údaji

II. Zjištění smrti průkazem nevratné ztráty funkce celého mozku

1. Předpoklady, na základě kterých lze uvažovat o diagnóze smrti mozku

1.1 Diagnostika základního mozkového postižení:
lékař A: KRANIOTRAUMA
lékař B: KRANIOTRAUMA
1.2 Vedejší diagnózy:
lékař A: HYPERTENZE
lékař B: HYPERTENZE
1.3 Datum a čas úrazu nebo onemocnění:
lékař A: 11.12.2013 20:15
lékař B: 11.12.2013 20:15
datum, čas (hodinaminuta)
datum, čas (hodinaminuta)

Bylo vyloučeno, že na bezvědomí se v okamžiku vyšetření podílil (odpověď ano/ne)
lékař A lékař B

intoxikace	ANO	ANO	lékař B
tlumivé a relaxační účinky léků	ANO	ANO	ANO
metabolický nebo endokrinní rozvrat	ANO	ANO	ANO
přímá podchlazení	ANO	ANO	ANO

2. Klinické známky smrti mozku

	lékař A	lékař B
20.12.13 9:30	20.12.13 9:30	20.12.13 9:30
datum, čas (hodinaminuta)	datum, čas (hodinaminuta)	datum, čas (hodinaminuta)
fotoreakce - oboustranně chybí (ano/ne)	ANO	ANO
korneální reflex - oboustranně chybí (ano/ne)	ANO	ANO
vestibulookulární reflex - oboustranně chybí (ano/ne)	LEVÁ ANO, PRAVÁ NELZE*	LEVÁ ANO, PRAVÁ NETEST.
motorická reakce při otáčením podráždění v inervaci oblasti n. trigeminus - oboustranně chybí (ano/ne)	ANO	ANO
kašlací reflex provokovaný hlubokým tracheobronchiálním odsáváním - chybí (ano/ne)	ANO	ANO
trvalá zástava spontánního dýchání - apnoický test při Pa CO ₂ mmHg - splněn (ano/ne)	ANO	ANO
hluboké bezvědomí (Glasgow coma scale - skóre)	3	3

* trauma a trampa náda pravého zvukovodu

3. Potvrzení nevratnosti klinických známek smrti mozku

3.1 angiografie mozkových tepen
zjištěna absence naplně cerebrálních úseků mozkových tepen:
.....
datum čas (hodinaminuta)
jméno, příjmení a podpis vyšetřujícího lékaře

3.2 mozková perfuzní scintigrafie
zjištěna absence záchytu radiofarmaka v mozkové tkáni:
20.12.13 14:20
datum čas (hodinaminuta)
jméno, příjmení a podpis vyšetřujícího lékaře
MUDr.
.....

3.3 vyšetření sluchových kmenových evokovaných potenciálů
časně akusticky evokovaná potencionalia mozkového kmene
vlny II. - V. vyhaslé oboustranně (ano/ne)
.....
datum čas (hodinaminuta)
jméno, příjmení a podpis vyšetřujícího lékaře

3.4 transkraniální dopplerovská sonografie
zjištěna zástava toku v mozkových tepnách:
.....
datum čas (hodinaminuta)
jméno, příjmení a podpis vyšetřujícího lékaře

3.5 CT angiografie
zjištěna absence naplně cerebrálních úseků mozkových cév:
.....
datum čas (hodinaminuta)
jméno, příjmení a podpis vyšetřujícího lékaře

Obr. 10.2 Zjištění smrti průkazem nevratné zástavy funkce celého mozku – vzorově vyplněný formulář s fiktivními údaji

torních výsledků posoudí medicínská kritéria indikace či kontraindikace k odběru orgánů.

Odborné společnosti (Česká společnost intenzivní medicíny – ČSIM, Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny – ČSARIM a Česká transplantologická společnost – ČTS) vytvořily doporučený postup před odběrem orgánů od zemřelých dárců po nevratné zástavě krevního oběhu, který vychází z právních norem, znalostí medicíny a potřeb klinické praxe v České republice (obr. 10.1).

10.5.2 Smrt mozku

Smrt mozku byla jako samostatná diagnóza poprvé podrobně popsána v padesátých letech 20. století. I když od této doby uplynulo více než 60 let, není tato diagnóza ve všech zemích chápána zcela identicky. Základní zásady stanovení smrti mozku podle českého Transplantačního zákona:

- Zákon předepisuje podmínky, za kterých lze uvažovat u nemocného o diagnóze smrti mozku a povinné klinické vyšetření v případě, že by se mohl stát potenciálním dárce orgánů pro transplantace.
- Vyšetření takového nemocného musí být provedeno dvěma lékaři nezávisle na sobě.
- Klinická diagnóza musí být povinně potvrzena některou z „instrumentálních“ diagnostických metod, konkrétně angiografií mozkových tepen, perfuzní scintigrafií mozku, vyšetřením sluchových kmenových evokovaných potenciálů, počítačovou tomografickou angiografií, transkraniální dopplerovskou ultrasonografií.
- O provedených vyšetřeních musí být povinně učiněn záznam do předepsaného formuláře Protokolu o zjištění smrti“.
- Pro potřeby přesného stanovení okamžiku smrti je rozhodný čas zjištění smrti uvedený v protokolu lékařem B.

10.5.2.1 Podmínky a předpoklady diagnózy smrti mozku

O diagnóze smrti mozku lze uvažovat pouze v případě, kdy jsou splněné následující předpoklady a definované podmínky:

- U pacienta není diagnostická pochybnost o příčině strukturálního poškození mozku ani o jeho nevratnosti.
- Pacient je v hlubokém bezvědomí, dechové funkce jsou zajištěny umělou plicní ventilací a dalšími dia-

gnostickými postupy bylo vyloučeno, že bezvědomí bylo v okamžiku vyšetření způsobeno intoxikací, účinky léčiv s tlumivým a relaxačním působením v míře, která by znemožňovala klinické vyšetření, metabolickým nebo endokrinním rozvratem, který by byl primární příčinou bezvědomí, nebo primárním podchlazením nemocného.

10.5.2.2 Klinické známky smrti mozku

Po splnění výše uvedených předpokladů a podmínek smrti mozku musí být prokázána nevýbavnost kmenových reflexů, které testují jednotlivé etáže mozkového kmene (zornicová areflexie, korneální areflexie, vestibulookulární areflexie, absence jakékoliv motorické reakce na algický podnět aplikovaný v inervační oblasti hlavových nervů, absence kašlacího reflexu nebo jakékoliv rychlé motorické reakce na hluboké tracheobronchiální odsávání, trvalá zástava spontánního dýchání prokázána apnoickým testem).

U 50–75 % jedinců s nepochybnou diagnózou smrti mozku se vyskytuje řada spontánních a provokovaných pohybů, které jsou důsledkem deliberovaných míšních automatismů. Tyto motorické projevy nejsou v rozporu s diagnózou smrti mozku.

10.5.2.3 Instrumentální vyšetření smrti mozku

U nemocného, u kterého byly předchozím vyšetřením shledány všechny klinické známky smrti mozku, musí být diagnóza povinně potvrzena některou z předepsaných instrumentálních metod: angiografií mozkových tepen, mozkovou perfuzní scintigrafií, vyšetřením sluchových kmenových evokovaných potenciálů, počítačovou tomografickou angiografií, transkraniální dopplerovskou ultrasonografií.

Diagnostika smrti mozku u dětí do konce prvního roku života se musí provést dvakrát v odstupu nejméně 48 hodin (obr. 10.2).

10.6 Právní kontraindikace možného dárce k odběru orgánů

Ne všichni jedinci s prokázanou smrtí nevratnou zástavou oběhu nebo nevratnou zástavou funkce celého mozku jsou vhodnými dárce orgánů. Pro odběr orgánů od zemřelých dárců existují jak právní, tak i medicínské kontraindikace.

Odběr od zemřelého dárce je vyloučen, pokud:

- Sám zemřelý (nebo jeho zákonný zástupce) v průběhu svého života vyslovil prokazatelně nesouhlas s posmrtným odběrem tkání a orgánů, tzn., že zemřelý je evidován v Národním registru osob nesouhlasících s posmrtným odběrem tkání nebo orgánů, nebo zemřelý ještě za svého života přímo ve zdravotnickém zařízení před ošetřujícím lékařem a jedním svědkem prohlásí, že nesouhlasí s odběrem v případě smrti. U nezletilých osob, nebo u osob zbavené zdravotní způsobilosti musí toto prohlášení učinit zákonný zástupce.
- Na základě posouzení zdravotní způsobilosti nelze vyloučit, že zemřelý trpěl nemocí či stavem, které by mohly ohrozit zdraví nebo život příjemce.
- Zemřelého nelze identifikovat.

Pokud nebylo prokázáno, že zemřelý vyslovil za svého života prokazatelně nesouhlas s posmrtným odběrem, platí, že s odběrem souhlasí.

10.7 Sdělení předpokládaného odběru osobě blízké

V zákoně je zakotven tzv. princip předpokládaného souhlasu s odběrem orgánů, pokud zemřelý za svého života nevyslovil prokazatelně nesouhlas, nicméně zákon ukládá povinnost o předpokládaném odběru informovat osobu blízkou, pokud pacient za svého života prokazatelným způsobem nevyslovil zákaz sdělování informací o svém zdravotním stavu. Pokud je pacientem uvedeným ve větě první nezletilá osoba nebo osoba zbavená způsobilosti, možnost odběru sdělí ošetřující lékař jejímu zákonnému zástupci. Ošetřující lékař zároveň určeným osobám, popřípadě zákonnému zástupci vysvětlí rozsah a účel předpokládaného odběru, a to při respektování anonymity příjemce.

Sdělení má mít informativní charakter a nejedná se o získávání souhlasu s odběrem orgánů.

10.8 Odběr orgánů od zemřelého dárce, který je cizinec

Odběr orgánů od zemřelého cizince není kontraindikován, nicméně je nutno splnit zákonné podmínky.

Odběr lze provést v případě, je-li cizinec držitelem platného dokladu o souhlasném projevu vůle k posmrtnému darování tkání nebo orgánů vydaného

k tomu příslušným orgánem státu, jehož je cizinec občanem (dárčovská karta). Jde-li o cizince, který není držitelem dárčovské karty, učiní Koordinační středisko transplantací (KST) písemný dotaz u příslušného orgánu státu, jehož je cizinec občanem, zda cizinec nečinil projev vůle směřující k vyjádření nesouhlasu s posmrtným odběrem tkání nebo orgánů, nebo vyslovil souhlas s darováním tkání nebo orgánů, je-li ve státě, jehož je cizinec občanem, uplatňována zásada předpokládaného nesouhlasu.

Neobdrží-li poskytovatel zdravotních služeb do 72 hodin informaci o projevu vůle zemřelého nebo nelze-li informovat osobou blízkou cizince, má se za to, že podmínky pro odběr nejsou splněny.

10.9 Mezinárodní spolupráce

Mezinárodní výměna tkání a orgánů k transplantacím je přípustná pouze za předpokladu, že jejím cílem je nalezení nejvhodnějšího příjemce nebo záchrana čekatele na transplantaci, jehož život je bezprostředně ohrožen, a za předpokladu, že tkáně a orgány splňují požadavky na jakost a bezpečnost a že je zajištěna jejich sledovatelnost. Nabídka orgánu do zahraničí v rámci mezinárodní výměny orgánů je možná pouze tehdy, pokud v České republice není v Národním registru osob čekajících na transplantaci evidován vhodný čekatel, nebo se jedná o postup v rámci členství v mezinárodních transplantacích organizacích.

10.10 Zákaz finančního prospěchu nebo jiných výhod a obchodování s tkáněmi a orgány

- Lidské tělo a jeho části nesmí být zdrojem finančního prospěchu.
- Dárce ani jiné osoby nesmí uplatňovat vůči příjemci žádné nároky.
- Inzerování a reklama za účelem poptávky nebo nabídky tkání a orgánů jsou zakázány.
- Obchodování s tkáněmi a orgány odebranými za účelem transplantace je zakázáno.

Za nedodržení zákona jsou vyjmenovány sankce. Zahnují pokuty, zákaz činnosti i tresty odnětí svobody podle závažnosti porušení zákonných povinností.

10.11 Kontraindikace odběru orgánů z medicínských důvodů

Vzhledem k přetrvávajícímu nedostatku orgánů k transplantacím jsou kritéria kladená na zemřelého dárce orgánů trvale předmětem diskuzí. Absolutní kontraindikace odběru orgánů pro transplantaci účely jsou jednoznačně definovány. Ostatní kontraindikace jsou považovány za relativní, protože je vždy nutné přihlížet k riziku, které vyplývá pro potenciálního příjemce orgánu a ke klinickému stavu příjemce orgánu.

Absolutní medicínské kontraindikace dárce k odběru orgánů jsou:

1. **přenosné infekční onemocnění** potenciálního dárce, které by mohlo ohrozit život příjemce orgánu (syndrom získané imunodeficiency – AIDS, aktivní onemocnění tuberkulózou, hepatitidou B nebo hepatitidou C – v některých případech lze uvažovat o transplantaci orgánu pozitivnímu příjemci, a léčbou neovlivnitelný septický stav
2. **maligní onemocnění** potenciálního dárce, které by mohlo být přeneseno transplantovaným orgánem do těla příjemce s výjimkou primárního izolovaného tumoru mozku, izolovaného karcinomu kůže kromě maligního melanomu a některých karcinomů *in situ*. Ne zcela jasná a jednoznačná jsou kritéria pro dárce, kteří mají maligní onemocnění v anamnéze a jsou ve více než pětileté remisi. Některá centra je považují za kontraindikované, některá je akceptují s výjimkou karcinomu prsu, maligního melanomu a sarkomů měkkých tkání. Každého dárce s anamnézou malignity v remisi je nutné posuzovat individuálně, přihlížet i k dalším rizikovým faktorům, ale na druhou stranu také ke klinickému stavu potenciálního příjemce
3. **podezření**, že po transplantaci orgán nebude v těle příjemce schopen dostatečné funkce. Jedná se kontraindikace spíše relativní, které se vztahují k jednotlivým orgánům (stav po infarktu myokardu je kontraindikací pro odběr srdce, nicméně nevyklučuje odběr jater, ledvin, plic). Definitivní rozhodnutí je v kompetenci transplantčního centra, které bude orgán odebírat a které má více údajů o zdravotním stavu konkrétního příjemce, kterému by se měl orgán transplantovat.
4. anamnéza rizikového chování dárce z hlediska možnosti přenosu infekce HIV
5. systémová onemocnění se závažnými dopady na tkáň a orgány určené k transplantaci

6. Creutzfeldova-Jakobova nemoc nebo jiná prionová onemocnění člověka nebo podezření na ně
7. chronická hemodialýza v anamnéze

Zvažování indikace je velmi individuální, je nutné přihlížet k mnoha faktorům a měl by jej učinit indikující lékař vždy po dohodě s odborníkem transplantčního centra.

10.12 Posuzování zdravotní způsobilosti zemřelého dárce dle právních norem

Za posouzení zdravotní způsobilosti zemřelého dárce orgánů je zodpovědné transplantční centrum provádějící odběr orgánů. Nemoci, vady a stavy vylučující zdravotní způsobilost dárce (viz výše) jsou vyjmenovány v příloze vyhlášky č. 114/2013 Sb.

Zvažují-li lékaři transplantaci život zachraňujícího orgánu u příjemce v akutním ohrožení života a pravděpodobnost, že se ve stejné době vyskytne vhodný ideální dárce je téměř nulová, je možné odběr orgánu k transplantaci získaného od ne zcela ideálního dárce provést. To znamená, že při posuzování zdravotní způsobilosti dárce je možné transplantaci orgánu zvážit i v případě, kdy nejsou k dispozici všechny minimální údaje nezbytné pro charakterizaci orgánů a dárce, pokud podle analýzy rizik a přínosů v konkrétním případě, včetně ohrožení života příjemce, převažují očekávané přínosy pro příjemce nad riziky vyplývajícími z neúplných údajů.

Závěr o zdravotní způsobilosti zemřelého dárce lze vydat i v případě zjištění zdravotní nezpůsobilosti tohoto dárce, pokud by riziko pro zdraví příjemce vyplývající z této zdravotní nezpůsobilosti bylo zanedbatelné ve srovnání se život zachraňující transplantací.

10.13 Právní aspekty transplantací kompozitních tkání v České republice

Z českých právních norem vyplývá, že transplantace kompozitních tkání se řídí pravidly orgánových transplantací (kompozitní tkáň zcela splňuje právní definici orgánu). Pacienti čekající na tento druh transplantací musí být zařazeni do oficiální národní čekací listiny, kterou spravuje KST, stejně tak dárce kompozitní tkáně i příjemce musí být evidováni v příslušných národních registrech.

V případě transplantací orgánů či tkání od žijících osob, lze výkon provést, pouze pokud:

- Provádí se výhradně v zájmu léčebného přínosu pro příjemce.
- V době odběru není k dispozici vhodná tkáň nebo orgán od zemřelého dárce a neexistuje jiná léčebná metoda srovnatelného účinku.
- Je dárce osoba způsobilá dát způsobem stanoveným tímto zákonem svobodný, informovaný a konkrétní souhlas a tento souhlas skutečně vyslovila.
- Jedná se o obnovitelné tkáně nebo jeden z funkčních párových orgánů.

Odběr orgánů od žijícího dárce, pokud dále není stanoveno jinak, lze provést ve prospěch příjemce, který:

1. Je osobou blízkou dárce, pokud dárce vyslovil svobodný, informovaný a konkrétní souhlas ve vztahu k této osobě.
2. Není osobou blízkou dárce, pouze za podmínek, že:
 - Dárce prokazatelným způsobem výslovně projevil vůli darovat svůj orgán tomuto příjemci; výslovný projev vůle (dále jen „vyjádření“) musí být učiněn písemně a musí mít úředně ověřený podpis dárce; vyjádření je nedílnou součástí zdravotnické dokumentace dárce.
 - S tímto darováním vyslovila etická komise souhlas.

10.14 Etická komise

Etická komise je nezávislý orgán, který ustavuje a zrušuje statutární orgán poskytovatele zdravotních služeb provádějícího odběr orgánu dárce ve prospěch příjemce, který není jeho osobou blízkou, nebo obnovitelné tkáně nezletilým osobám, osobám zbaveným způsobilosti nebo osobám neschopným vyslovit souhlas. Etická komise může být ustavena jako stálá komise nebo podle potřeby k jednotlivým případům. Musí mít nejméně pět členů. Je tvořena lékaři, jedním klinickým psychologem a právníkem. Nejméně dvě třetiny členů etické komise nesmí být v pracovněprávním nebo obdobném vztahu k poskytovateli zdravotních služeb, které bude odběr orgánu či tkáně žijícímu dárce provádět.

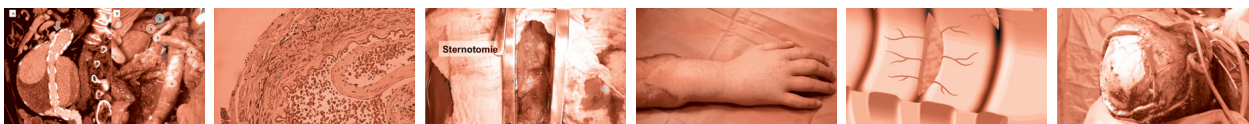
To, že zákonné normy by měly postihnout všechny reálné situace, se předpokládá, ale ne vždy tomu tak je. S rozvojem vědy, nových postupů, klinických experimentů může dojít k problematickým situacím. V České republice se tato skutečnost vyskytla například s rozvojem programu transplantace dělohy od

žijících žen, většinou matek potenciálních příjemkyň. Děloha není obnovitelnou tkání ani párovým orgánem. V tomto případě reagovalo MZ ČR povolením programu transplantace dělohy jako projektu klinické studie.

Literatura

1. Alcorn JB. Memorandum: Use of VCA grafts to reconstruct the abdominal wall. Dostupné na: http://optn.transplant.hrsa.gov/media/1159/vca_abdominal_wall_memo.pdf
2. Doporučený postup před odběrem orgánů od zemřelých dárců po nevratné zástavě krevního oběhu; www.csim.cz
3. Farrel RM, Falcone T. Uterine transplant: new medical and ethical considerations. *Lancet* 2015; 385: 581–582.
4. Lanzetta M, Petruzzo P, Margreiter R, Dubernard JM, Schuind F, Breidenbach W, Lucchina S, Schneeberger S, van Holder C, Granger D, Pei G, Zhao J, Zhang X. The international registry on hand and composite tissue transplantation. *Transplantation* 2005; 79(9): 1210–1214.
5. Petruzzo P, Lanzetta M, Dubernard JM, Landin L, Cavadas P, Margreiter R, Schneeberger S, Breidenbach W, Kaufman C, Jablecki J, Schuind F, Dumontier C. The international registry on hand and composite tissue transplantation. *Transplantation* 2010; 90(12): 1590–1594.
6. Petruzzo P, Lanzetta M, Dubernard JM, Margreiter R, Schuind F, Breidenbach W, Noll R, Schneeberger S, van Holder C, Kaufman C, Jablecki J, Landin L, Cavadas P. The international registry on hand and composite tissue transplantation. *Transplantation* 2008; 86(4): 487–492.
7. Pirnay P, Foo R, Hervé C, Meningaud JP. Ethical questions raised by the first allotransplantations of the face: a survey of French surgeons. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40(8): e402–407.
8. Pokorná E. Dárce ledvin. V: Viklický O, Janoušek L, Baláž P, a kol. *Transplantace ledviny v klinické praxi*. Praha: Grada Publishing 2008.
9. Pokorná E. Organizace multiorgánového odběru. V: Baláž P, Janek J, Adamec M, et al. *Odběry orgánů k transplantaci. Odběry orgánů na transplantácie*. Praha: Karolinum 2011; 54–64.

10. Pokorná E. Právní marginální dárce, kontraindikace odběru z medicínských důvodů. V: Kieslichová E, a kol. Dárci orgánů. Praha: Maxdorf 2015.
11. Pokorná E. Právní podklady pro odběry orgánů a provádění transplantací v ČR. V: Kieslichová E, a kol. Dárci orgánů. Praha: Maxdorf 2015.
12. Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2010/53/EU ze dne 7. července 2010, o jakostních a bezpečnostních normách pro lidské orgány určené k transplantacím
13. Vyhláška č. 115/ 2013 Sb., o stanovení specializované způsobilosti lékařů zjišťujících smrt a lékařů provádějících vyšetření potvrzující nevratnost smrti pro účely odběru tkání nebo orgánů určených pro transplantaci (vyhláška o specializované způsobilosti lékařů zjišťujících a potvrzujících smrt pro účely transplantací). Sbírka zákonů 2013, částka 51; 1246–1247.
14. Vyhláška č.114/ 2013 Sb., o stanovení bližších podmínek posuzování zdravotní způsobilosti a rozsahu vyšetření žijícího nebo zemřelého dárce tkání nebo orgánů pro účely transplantací (vyhláška o zdravotní způsobilosti dárce tkání a orgánů pro účely transplantací). Sbírka zákonů 2013, částka 51; 1236–1245.
15. www.handregistry.com
16. www.handtransplant.com
17. Zákon č. 285/2002 Sb., o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů a o změně některých zákonů. Sbírka zákonů 2002, částka 103; 6050–6071.
18. Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách). Sbírka zákonů 2011, částka 131.
19. Zákon č. 44/2013 Sb., kterým se mění zákon č. 285/2002 Sb., o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů a o změně některých zákonů (transplantační zákon), ve znění pozdějších předpisů, a další související zákony, Sbírka zákonů 2013, částka 19; 305–317.



Transplantace v dětském věku

Jakub Zieg, Martin Molitor

Transplantace významně změnily životy mnoha dětí s orgánovým selháním. První transplantace ledviny byla provedena již v roce 1954 ve Spojených státech amerických u dospělých jednovaječných dvojčat. Od té doby se díky pokrokům v chirurgických technikách, intenzivní péči a vývoji nových léků prognóza transplantovaných pacientů výrazně zlepšila a transplantace představují optimální léčbu dospělých i dětských pacientů s orgánovým selháním. Některé aspekty transplantace u dětí jsou obdobné jako u dospělých: režim imunosupresivní léčby, mechanismus rejekcí, virových infekcí a jejich klasifikace. Rozdíly jsou naopak v chirurgických technikách, příčinách selhání orgánů a také v odlišném metabolismu některých léčiv. V případě dětí musíme brát navíc v úvahu vliv léčby na růst, vyšší riziko infekčních komplikací a posttransplantační lymfoproliferativní nemoci (PTLD).

V posledních desetiletích došlo k významnému zlepšení přežití dětí po transplantaci. Je tomu vzhledem k novým chirurgickým technikám, modernějším imunologickým metodám sloužícím k výběru vhodného dárce, dále používáním účinnější imunoprese, případně zvolením adekvátní desenzitizační léčby před transplantací. **Tabulka 11.1** znázorňuje přežívání orgánů po transplantaci v dětském věku.

Tab. 11.1 Přežívání orgánů po transplantaci u dětí (převzato z Kim JJ, et al. Long term outcomes in children after solid organ transplantation. Clinics 2014)

Orgán	Jednoleté přežití štěpu	Pětileté přežití štěpu
ledvina (kadaverózní dárce)	95,1%	66–78%
játra	84–93%	81–88%
srdce	86–90%	68–75%
plic	78–88%	35–41%

Hlavními indikacemi provedení orgánové transplantace v dětském věku jsou vrozené vady: anomálie ledvin a uropoetického traktu, atrézie žlučových cest, vrozené srdeční vady atd. Zvláštní skupinou příjemců orgánu jsou malé děti vzhledem k váhovému omezení pro dárce. V této věkové skupině je také v porovnání se staršími dětmi snižené přežití pacientů i štěpů.

11.1 Imunosupresivní léčba

Na základě výsledků multicentrických studií se v léčbě využívá mnoho typů moderních imunoprese. Imunologické režimy z poslední doby významně snížily riziko vzniku akutní rejekce, nicméně s sebou přinesly také vyšší výskyt infekcí, malignit i orgánového poškození. Např. u pacientů po transplantaci ledviny se významně snížila incidence časných pooperačních komplikací, ale diagnostika a léčba chronické rejekce zůstává nadále velkým problémem.

Kortikoidy jsou více než 40 let základní součástí většiny imunopresivních režimů po transplantaci. Jejich použití je bohužel zatíženo mnoha nežádoucími účinky, jako jsou porucha růstu, katarakta, glaukom, osteoporóza, porucha glukózové tolerance, obezita a poruchy nálady. Proto je snaha kortikoidy v průběhu léčby časně vysadit či zavést imunopresivní režimy bez kortikoidů. Recentní studie prokázala, že terapie s vynecháním kortikoidů při současném podání indukční léčby monoklonální protilátkou proti receptoru pro interleukin-2 na T lymfocytech nevedla v průběhu tříletého sledování k vyššímu výskytu rejekcí ani PTLD v porovnání se skupinou dětí léčených kortikoidy a indukční léčbou. Metaanalýza studií zabývajících se problematikou vysazení kortikoidů po transplantaci ledviny prokázala, že u nesenzitizovaných dětí léčených indukční léčbou – protilátkami proti receptoru pro

interleukin-2 nebo thymoglobulinem spolu s kalcineurinovým inhibitorem a mycophenolate mofetilem – lze kortikoidy časně vysadit.

Také podávání kalcineurinových inhibitorů (cyklosporin A, tacrolimus) s sebou nese riziko rozvoje nežádoucích účinků: hypertenze, hirsutismus, diabetes, hyperlipidemie, křeče. Nefrotoxické účinky přispívají ke vzniku chronických změn transplantované či zdravé ledviny u transplantace jiných orgánů. Proto je v současnosti také zjevná snaha o vytvoření imunosupresivních protokolů bez kalcineurinových inhibitorů. Např. studie se sirolimem prokázaly, že u pacientů s nízkým rizikem může být sirolimus podáván namísto kalcineurinového inhibitoru.

Velkým problémem je v současnosti transplantace tzv. senzitizedovaných pacientů. Senzitivace může vzniknout po podání transfuze erytrocytů či trombocytů nebo po předchozích transplantacích tvorbou nových protilátek, namířených většinou proti vlastnímu HLA systému. Předpokládá se, že tyto protilátky mohou vzniknout i spontánně nebo následkem prodělání některých infekcí, úrazů a operačních výkonů. Přítomnost protilátek proti vlastnímu HLA systému je spojena se vznikem akutní i chronické protilátkové rejekce. Děti s vysokým procentem protilátek před transplantací obvykle podstupují tzv. desenzitizaci jako prevenci poškození štěpu protilátkami. Léčebně se používají imunosupresiva, monoklonální protilátky, intravenózní imunoglobuliny, plazmaferézy a imunoabsorpce. Rizikem desenzitizace jsou hlavně infekční komplikace. Desenzitizační léčba se také musí opakovat v případě, že se včas nepodaří nalézt vhodného dárce orgánu.

11.2 Růst dětí po transplantaci solidních orgánů

Dětští příjemci solidních orgánů trpí často růstovým neprospíváním. Jedním s hlavních cílů úspěšné orgánové transplantace v dětském věku je dosažení optimální výšky pacienta. V pretransplantačním období je důležité zajištění dostatečného kalorického příjmu, v indikovaných případech se podává rekombinantní růstový hormon. Hlavními faktory ovlivňujícími finální výšku dítěte jsou věk v době transplantace, funkce štěpu a kumulativní dávka kortikoidů. Mladší děti (pod 6 let) mají větší růstový potenciál. Ve studii TWIST byl pozorován příznivý vliv časného vysazení kortikoidů na růst u prepubertálních

pacientů bez zvýšeného rizika vzniku akutní rejekce. Několik studií se také zabývalo vlivem vysazení kortikoidů na růst dětí po transplantaci jater. Ukázalo se, že především časné vysazení kortikoidů zlepšilo růstové parametry. U několika dětských pacientů se závažnou růstovou retardací po transplantaci jater byl s úspěchem podáván růstový rekombinantní hormon bez zvýšeného rizika vzniku akutní rejekce. K ověření bezpečnosti této léčby bude třeba provést studie na větším počtu pacientů.

11.3 Psychosociální aspekty transplantací u dětí

Konečné stadium chronického onemocnění orgánů významně ovlivňuje nejen fyzický stav, ale i psychický a sexuální vývoj nemocného dítěte. Tito pacienti musí akceptovat mnoho omezení: dodržování diety, užívání četné medikace, časté kontroly lékařem. Také terapie komplikací základního onemocnění, například chronického onemocnění ledvin včetně dialyzační léčby a později nežádoucí účinky imunosupresivní medikace po transplantaci, bývají pro pacienty velkou zátěží.

Tyto faktory mohou přispívat ke vzniku psychických onemocnění nebo poruchy přizpůsobení. Časná péče psychologa je proto zásadní v odhalení psychických obtíží. Psycholog je součástí mezioborového transplantačního týmu, který dále tvoří lékaři, zdravotní sestry, nutriční terapeuti, kliničtí farmakologové, učitelé a sociální pracovníci. Úkolem tohoto týmu je zajištění komplexní péče o transplantované pacienty. Transplantace by, pokud možno, měla pacientovi umožnit aktivní život včetně možnosti věnovat se rekreačnímu sportu či jiným koníčkům. Dobrá spolupráce mezi lékařem a pacientem je důležitým faktorem ovlivňujícím osud transplantovaných dětí. Neužívání medikace je hlavním rizikovým faktorem vzniku rejekce u adolescentních pacientů, proto je prevence non-adherence v podobě edukace dětí a jejich psychologické podpory nepostradatelnou součástí péče o děti po transplantaci.

11.4 Tranzice – přechod od pediatriké péče k dospělosti

Četné studie prokázaly, že právě adolescence je rizikovým faktorem pro nonadherenci. Proto je důleži-

té zajistit nejen podporu dětí a jejich rodin v tomto období, ale také umožnit hladký přechod pacientů – tranzici – do péče specialistů pro dospělé. Proces tranzice musí být nastaven tak, aby vyhovoval individuálním potřebám dítěte. Pacienti obvykle docházejí do specializované tranziční ambulance v rámci transplantčního centra pro dospělé. Součástí tranzice by měla být společná setkání dětských a dospělých specialistů a jejich koordinovaná péče. Tranziční programy významně zlepšily prognózu transplantovaných pacientů.

11.5 Tolerance po transplantaci – cíl do budoucna

Nespecifická imunosuprese je v současnosti hlavním nástrojem k prevenci rejekce transplantovaných orgánů. Dlouhodobá imunosupresivní terapie je ale spojena s četnými nežádoucími účinky, rizikem vzniku infekcí a malignit. Tyto důsledky jsou významnější právě u dětí, které mají delší očekávanou dobu přežití po transplantaci. Snahy o minimalizaci imunosuprese spolu se zlepšením kvality života jsou proto hlavním cílem transplantční medicíny. Navození imunologické tolerance, trvalého imunologického přijetí transplantovaného orgánu bez použití imunosuprese je také ideálním řešením non-adherence. Nejvhodnějším orgánem ke studiu imunologické tolerance jsou játra. Akutní rejekce po transplantaci jater nevede ke vzniku dlouhodobých následků, možnost minimalizace imunosuprese i navození imunologické tolerance jsou častějšími jevy než v případě transplantace jiných orgánů. Je nutné také pátrat po specifických imunologických markerech tolerance k nalezení vhodných kandidátů minimalizace imunosuprese.

11.6 Vaskularizované kompozitní alotransplantace u dětí

Určitě existuje velké množství potenciálních indikací k transplantacím vaskularizovaných kompozitních tkání u dětí. Kromě pouhých stavů nelze opomenout závažné vrozené vady v oblasti obličeje (atypické rozsáhlé rozštěpy, těžké formy kraniofaciální mikrosomie, vrozené tumory) nebo končetin (amélie, fokomelie, constricting ring syndrome) apod. Jsou to stavy, které nejsou v současnosti chirurgic-

ky plnohodnotně řešitelné, protože nejsme schopni adekvátně obnovit či nahradit chybějící nebo deformovanou část těla.

11.7 Etické aspekty transplantace VCA u dětí

Z etického hlediska je nutné si uvědomit, že kromě všech ostatních aspektů v podstatě chybí pohled konkrétního pacienta na provedený výkon. Novorozenec nebo malé dítě není schopné adekvátně rozhodnout, zda transplantaci podstoupit či nikoliv. Bude však nositelem transplantované tkáně v budoucnu, včetně všech možných rizik, komplikací a limitovaného funkčního výsledku. Bude se také muset vyrovnat s vlastnictvím ruky, či jiného orgánu od zemřelého. Jak bude dítě v budoucnu reagovat na to, že takhle zásadní rozhodnutí bylo provedeno bez akceptování jeho názoru a přání? Jak se bude vyrovnávat s tím, že je nositelem ruky či obličeje zemřelého, s tím že má vyšší riziko vzniku karcinomu apod.? Tato zodpovědnost bude tedy jen na rodičích dítěte, kteří musejí za všech okolností mít na paměti především jeho benefit.

Děti s vrozenou vadou zejména končetin jsou velmi adaptabilní a dokážou se s chybějící funkcí končetiny dobře vyrovnat. Jejich autonomie v každodenním životě je ohromující a významně lepší než u dospělých lidí po amputaci. Dá se říct, že jsou funkčně téměř kompetentní, jsou ale jinak konstituovaní. Nicméně jistá sociální méněcennost a následně i psychická deprivace u nich zůstává. S vědomím dobré adaptace na straně jedné a rizik operace a imunosupresivní terapie na straně druhé je velmi těžké zodpovědět otázku: „Dítě se narodilo s jednou rukou, nebylo by ale lepší, aby mělo obě?“

11.8 Anatomické aspekty VCA u dětí

Zejména u vrozených vad musíme zvážit otázku, zda bude příjemcův hypoplastický pahýl schopen přijmout dárcovu eutrofickou končetinu apod. U vrozených vad končetin jsou velmi často přítomné funkční a anatomické variace proximálně od chybějící části. U rekonstrukčních operací, například u přenosu prstů z nohy na ruku při vrozené vadě, jsou rodiče a pacient upozorněni na možnost nedokončení operace, pokud se zjistí, že nejsou k dispozici cévy dostatečného kalibru či jiné důležité struktury na pahýlu.

U vrozených vad musíme u příjemce vždy počítat nejen s hypoplastickými cévami, nervy, svaly a šlachami, ale i kostmi, což potvrzuje zkušenost při provedené transplantaci horní končetiny u novorozenceho dítěte v Malajsii. Zde bylo nutné u chybějící ruky přenést celou horní končetinu v oblasti proximální paže. Je samozřejmě možné postupovat tímto způsobem, tedy přenášet větší celky, než je reálná vada, nicméně při selhání transplantace může dojít k situaci, kdy na tom bude příjemce hůře než před operací.

11.9 Funkce VCA po transplantaci u dětí

Stejně jako u replantací i u transplantací lze u dětí očekávat o něco lepší funkční výsledky než u dospělých pacientů. Je to způsobeno rychlejší regenerací tkání, kratší délkou nervů, které musí regenerovat a také lepší schopností dětí vytvořit si náhradní pohyby při deficitu některé funkce. Z těchto důvodů u dětí lze akceptovat i vyšší transplantace (v oblasti paže, stehna apod.) s nadějí dosažení dobrého funkčního výsledku.

Stejně jako u růstu jsou u doposud provedených rekonstrukčních transplantací u dětí pouze omezené informace ohledně funkce. Dle dostupných zdrojů jsou výsledky příznivé. Nejlépe dokumentovaný je výkon u transplantace dolní končetiny u novorozence v Kanadě, kde se dítě začlenilo do normálního života s funkční končetinou s náhradními pohyby.

U dětí je důležité zhodnotit možnost kortikální reintegrace, tedy reaktivace mozkových korových center pro transplantovanou část těla. I zde je předpoklad, že dojde k rychlé reaktivaci, nejspíše rychlejší než u dospělých pacientů. Podrobné funkční MR vyšetření u dítěte z Kanady prokázalo, že se v mozkové kůře vytvořilo centrum pro ovládání transplantované končetiny v podstatě identické s centrem pro zdravou končetinu. Dítě sice mělo společnou třetí končetinu se svým siamským dvojčetem, nicméně kortikální reprezentace pro ni byla nejspíše minimální a také pod duální kontrolou od dvojčete. Případ dítěte tedy prokazuje, že po narození a okamžité transplantaci při dostatku impulzů kortikální plasticita umožní vytvoření centra, které zajistí funkci končetiny, která chyběla. Otázkou však zůstávají děti, u kterých došlo k amputaci bezprostředně po narození nebo dokonce u novorozenců s vrozenou

vývojovou vadou a s chyběním končetiny (např. u syndromu amniotických pruhů) a u kterých je transplantace plánovaná s několikaletým odkladem. U těchto dětí se totiž korové centrum pro funkci chybějící končetiny nejspíše vůbec nevyvinulo, protože v prepartálním a postpartálním období nebyly přítomné aferentní impulzy pro jeho vytvoření. Je také známo, že chybějící cílový orgán vede také k hypoplazii spinální reprezentace, tedy že hypoplastické nervy obsahují méně axonů a fasciкулů. Bude tedy dítě narozené s jednou končetinou schopno používat končetiny dvě? Zatím není probádáno, nakolik je plastická neuronová síť schopná vytvářet zcela nová centra pro funkci chybějící části těla. V případě plánování transplantace u těchto dětí je tedy nutné počítat s nepředvídatelnými funkčními výsledky a kortikální reintegrací. Přítomnost fantomových vjemů z chybějící končetiny u dětí narozených bez ní (cca v 10–20 % případů) a také často výborná klinická integrace přenesených prstů z nohy na ruku u dětí však naznačují přítomnost „a priori“ centrální reprezentace nebo jiného reorganizačního mechanismu.

11.10 Růst transplantovaných VCA

Otázka růstu transplantovaných končetin není zatím zcela zodpovězena, protože zkušenosti jsou limitované. Lze na ní ale usuzovat z výsledku u provedených replantací po totální amputaci. V počátcích replantační chirurgie byly jisté obavy ohledně růstu tkání jednak z důvodu primárního poranění, jednak z důvodu překonané ischemie. Již v roce 1980 však byla publikována práce, která prokázala většinou minimální retardaci růstu replantované končetiny. Beyermann se podrobně zabýval růstem kostí po replantaci a zjistil, že replantovaná končetina roste v průměru 93 % v porovnání se zdravou stranou, v případě poranění epifýzy se růst snižuje na 86 %. Dá se očekávat, že s růstem transplantovaných končetin nebo části obličeje se skeletem to bude podobné. Nicméně je nutné zohlednit celkově větší zátěž a stres, které dítě prožívá po transplantaci ve srovnání s replantací, ale zejména užívání imunosupresivní terapie. V experimentu na králíčím a krysím modelu bylo prokázáno, že při užívání rapamycinu je růst kosti zpomalen o 11 % po 2 týdnech a dokonce 19 % po 4 týdnech.

U provedených transplantací končetin u prvního dítěte z Malajsie nejsou dlouhodobé výsledky publi-

kované. U druhého novorozence 6 let po transplantaci byla končetina kratší o 6,5 cm. U posledního 8letého chlapce uběhla krátká doba sledování a výsledky nebyly zatím zveřejněné.

11.11 Provedené VCA u dětí

V současnosti jsou jen velmi malé zkušenosti s rekonstrukčními transplantacemi u dětí. Dle dostupných zdrojů byly zatím provedené tři výkony, dvakrát v novorozeneckém věku a jednou u dítěte ve věku 8 let.

U prvního novorozence se jednalo o transplantaci levé horní končetiny mezi homozygotními dvojčaty v roce 2000 v Kuala Lumpur v Malajsii. Výkon byl proveden v měsíci života u dvojčat, kdy jeden plod měl těžce poškozený mozek s neschopností dlouhodobého přežití (anencefalus) a druhý měl deformovanou levou paži (chybějící ruku). Nebyla podávána imunosuprese a došlo k přihojení s dobrým funkčním výsledkem.

Podobný výkon byl proveden také u druhého novorozence v Kanadě v roce 2004, kde u siamských dvojčat (nonsanguinózní ischiopagus) s vyloučením přežití obou dětí byla po jejich oddělení jedna dolní končetina transplantována z neperspektivního na perspektivní dvojče. Došlo ke zhojení bez imunosuprese s uspokojivou funkcí. Tyto výkony jsou podrobně popsány v kapitole 31.

V posledním případě se jednalo o oboustrannou transplantaci rukou. Dítě přišlo o všechny čtyři končetiny z důvodu infekce ve věku 2 let a bylo již po transplantaci ledviny s imunosupresivní terapií. Výkon byl proveden v roce 2016, došlo ke zhojení a časné výsledky byly příznivé. Rok a půl po operaci bylo dítě v podstatě soběstačné s dobrou funkcí rukou, bylo schopné psát, jíst a provádět úkony běžného života. Senzitivita na prstech pro jemný dotek se objevila 6 měsíců po operaci a funkce intrinsických svalů se oboustranně obnovila mezi 7. a 10. měsícem.

Závěr

Transplantace u dětí jsou v současnosti nejvhodnější metodou léčby orgánového selhání. Díky pokrokům v medicíně se stále optimalizují chirurgické postupy i imunosupresivní režimy. Funkční transplantanční tým a dobrá spolupráce dítěte a jeho rodiny jsou nutnými předpoklady úspěšného posttransplantačního

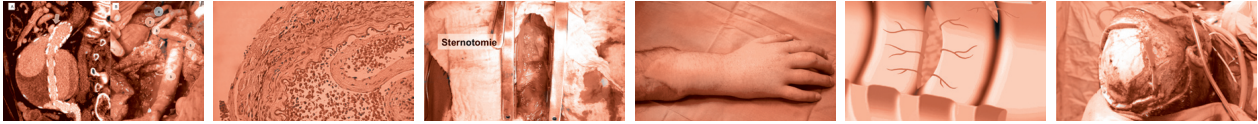
průběhu. Ideální léčba je efektivní a zatěžuje pacienta co nejméně nežádoucími účinky. Edukace spolu s psychologickou podporou nemocných jsou důležitými faktory hlavně u adolescentů, u kterých patří non-adherence mezi nejčastější komplikace léčby.

U transplantace kompozitních tkání z rekonstrukčních důvodů je nutné zejména zvážit užívání imunosupresivní terapie celý život s vysokým rizikem závažných, život ohrožujících komplikací již v mladém věku. Otázkou je i růst a funkce transplantovaných tkání, které mohou být ovlivněné pooperačním stresem i užíváním imunosupresivní terapie. Funkce je také významně ovlivněna spoluprací dítěte při rehabilitaci. Na druhé straně je potřeba vzít v potaz lepší regenerační schopnosti dětského organismu, lepší integraci transplantované tkáně do tělesného schématu i spontánnější schopnost budování náhradních pohybů při nedokonalé funkci.

Literatura

1. Amaral S, Kessler SK, Levy TJ, Gaetz W, McAndrew Ch, Chang B, Lopez S, Braham E, Humpl D, Hsia M, Ferry KA, Xu X, Elder D, Lefkowitz D, Feudtner Ch, Thibaudeau S, Lin IC, Kovach SJ, Schwartz ES, Bozentka D, Carrigan R, Steinger D, Kanchwala S, Zlotolow DA, Kozin S, Jensen FE, Bryant PR, Shaked A, Levine MH, Levin LS. 18-month outcomes of heterologous bilateral hand transplantation in a child: a case report. *Lancet (Child&Adolescent Health)* 2017; 1(1): 35–44.
2. Amaral S, Levin LS. Pediatric and congenital hand transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2017 Jul 14. doi: 10.1097/MOT.0000000000000453 [Epub ahead of print].
3. Beyermann K, Hahn P, Mutsch Y, Lanz U. Bone growth after finger replantation in childhood. *Hanchir Mikrochir Plast Chir* 2000; 32(2): 88–92.
4. Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children. *N Engl J Med* 2014; 371(6): 549–558.
5. <http://www.dailymail.co.uk/health/article-5503/Baby-given-tragic-sisters-arm.html>
6. dostupné na: <http://www.hurriyetdailynews.com/malaysia-baby-gets-transplanted-arm-of-her-twin-sister.aspx?pageID=438&n=malaysia-baby-gets-transplanted-arm-of-her-twin-sister-2000-06-12>

7. Fattah A, Cypel T, Donner EJ, Wang F, Alman BA, Zuker RM. The first successful lower extremity transplantation: 6-year follow-up and implications for cortical plasticity. *Am J Transpl* 2011; 11(12): 2762–2767. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03782.x
8. Gálvez JA, Gralowski K, McAndrew C, Rehman MA, Chang B, Levin LS. Assessment and Planning for a Pediatric Bilateral Hand Transplant Using 3-Dimensional Modeling: Case Report. *J Hand Surg Am* 2016; 41(3): 341–343. doi: 10.1016/j.jhssa.2015.12.010
9. Gilbert A. Toe transfers for congenital hand defects. *J Hand Surg (Am)* 1982; 7: 118–124.
10. Grenda R. Effects of steroid avoidance and novel protocols on growth in paediatric renal transplant patients. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(4): 747–752.
11. Gurnaney HG, Fiadjoe JE, Levin LS, Chang B, Delvalle H, Gálvez J, Rehman MA. Anesthetic management of the first pediatric bilateral hand transplant. *Can J Anaesth* 2016; 63(6): 731–736. doi: 10.1007/s12630-016-0625-y
12. Hymes LC, Warshaw BL. Linear growth in pediatric renal transplant recipients receiving sirolimus. *Pediatr Transplant* 2011; 15(6): 570–572.
13. Kim JJ, Marks SD. Long-term outcomes of children after solid organ transplantation. *Clinics (Sao Paulo)* 2014; 69(Suppl 1): 28–38.
14. McO'Brien B, Franklin JD, Morrison WA, MacLeod AM. Replantation and revascularisation surgery in children. *Hand* 1980; 12(1): 12–24.
15. Melzak R. Possible phantom pain for childhood extremity aplasia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1998; 66(1): VI.
16. Momeni A, Chang B, Levin LS. Technology and vascularized composite allotransplantation (VCA)-lessons learned from the first bilateral pediatric hand transplant. *J Mater Sci Mater Med* 2016; 27(11): 161. doi: 10.1007/s10856-016-5771-9
17. Murray JE. The first successful organ transplants in man. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 5–9.
18. Naesens M, Salvatierra O, Benfield M, Ettinger RB, Dharnidharka V, Harmon W, Mathias R, Sarwal MM. Subclinical inflammation and chronic renal allograft injury in a randomized trial on steroid avoidance in pediatric kidney transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12(10): 2730–2743.
19. Pascual J, Rovuela A, Galeano C, Crespo M, Zamora J. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(2): 825–832.
20. Phornphutkul C, Lee M, Voigt C, Wu KY, Ehrlich MG, Gruppuso PA, Chen Q. The effect of rapamycin on bone growth in rabbits. *J Orthop Res* 2009; 27(9): 1157–1161.
21. Pillet J. Esthetic prostheses. In Gupta, et al. (eds.) *The growing hand*. St. Louis: Mosby 2000; 1079–1090.
22. Sanchez CP, He YZ. Bone growth during rapamycin therapy in young rats. *BMC Pediatrics* 2009; 9: 3.
23. Stoeckel MC, Jörgrens S, Witte OW, Seitz RJ. Reduced somatosensory hand representation in thalidomide-induced dysmelia as revealed by fMRI. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 556–562.
24. Stoeckel MC, Pollok B, Witte OW, Seitz RJ, Schnitzler A. Shrinkage of somatosensory hand area in subjects with upper extremity dysmelia revealed by magnetoencephalography. *Neurophysiol* 2005; 93: 813–818.
25. Wei FX, Jain V, Chen SHT. Toe-to-hand transplantation. *Hand Clin* 2003; 19: 165–175.
26. Wieërs G, Gras J, Bourdeaux C, Truong DQ, Latinne D, Reding R. Monitoring tolerance after human liver transplantation. *Transpl Immunol* 2007; 17(2): 83–93.
27. Wilkins KI, McGrath PJ, Finley GA, Katz J. Phantom limb sensations and phantom limb pain in child and adolescent amputees. *Pain* 1998; 78(1): 7–12.
28. Zion's Story: The Gift of hands. Dostupné na: www.chop.edu/stories/zion-s-story-gift-hands#.VorgYrbhBkg
29. Zuker RM, Redett R, Alman B, Coles JG, Timoney N, Ein SH. First successful lower-limb transplantation: technique and functional result. *J Reconstr Microsurg* 2006; 22(4): 239–244. doi: 10.1055/s-2006-939928



Vaskularizované kompozitní alotransplantáty – výhled do budoucnosti

Martin Molitor

Transplantace kompozitních tkání otevírají naprosto nové možnosti v rekonstrukční chirurgii. Touto technikou je u většiny defektů možné provést téměř dokonalou rekonstrukci a naplnit základní princip rekonstrukční plastické chirurgie, tedy zachování tvaru a funkce. Není těžké si u porážkových stavů nebo u defektů po onkochirurgických výkonech nebo úrazech představit transplantaci nosu, boltců, prsů apod.

Transplantace vaskularizovaných kompozitních alotransplantátů nejsou však pro svou komplexnost rutinními výkony. Tyto operace jsou ještě stále na všech dobře zavedených pracovištích prováděny formou klinického experimentu po pečlivé přípravě a po schválení kompetentní etickou komisí. Technická a logistická stránka operací je v podstatě zvládnutá a před provedením nového typu transplantace není většinou problém výkon nasimulovat a natrénovat disekcí na kadaverech. Nicméně ještě stále zůstává mnoho otázek, které nejsou zodpovězené. Některé jsou pro budoucnost rekonstrukčních transplantací zcela zásadní:

- Dokáže ekonomický systém zemí při neustále rostoucích nákladech na zdravotní péči zvládnout výdaje na tyto výkony?
- Dokážou výhody dlouhotrvajících funkčních a estetických výsledků převážit signifikantní výskyt závažných komplikací včetně odmítnutí štěpu a smrti?
- Dokážou benefity rekonstrukčních transplantací eventuálně zcela eliminovat potřebu provádění konvenčních rekonstrukčních výkonů?

12.1 Ekonomické faktory

Transplantovaní jedinci jsou většinou mladí a jinak zdraví lidé, a dá se tedy předpokládat dlouhodobé

přežívání a užívání imunosupresivních léků. Vzhledem ke zkušenostem s transplantací solidních orgánů a dlouhodobému přežívání transplantovaných štěpů nelze u pacientů po VCA vyloučit ani eventuální nutnost retransplantace.

Finanční kalkulace pro zdravotní pojišťovny pro provedení transplantace ruky v České republice jsou za 1. rok cca 450 000–500 000 Kč, za 2 roky přibližně 700 000 Kč. V této kalkulaci je zahrnuta operace (odběr a transplantace), pobyt na JIP, hospitalizace, rehabilitace, psychoterapie a pomocná vyšetření. V této kalkulaci nejsou zahrnuté náklady na léky. Další, těžko předvídatelné náklady vznikají nutností léčby eventuálních chirurgických komplikací (trombóza cév, infekce) a komplikací imunosupresivní terapie (rejekce, oportunní infekce, metabolické změny, nádory).

V USA pouze aktuální náklady na imunosupresivní terapii činí cca 5000–13 000 USD na rok. Průměrné náklady na hodinu provozu sálu jsou cca 3600 USD. Odhadované náklady transplantace dělohy ve Velké Británii činí přibližně 50 000 £ na pacienta. Významné rozšíření provádění VCA by tedy jednoznačně mělo signifikantní ekonomické konsekvence.

12.2 Budování klinických center

Jedním z nejdůležitějších faktorů pro uvedení VCA jako reálné a rutinní léčebné možnosti je vybudování specializovaných center. Centra musí v sobě zahrnovat vyspělé pracoviště transplantační medicíny, rekonstrukční chirurgie, traumatologie, maxilofaciální chirurgie, otorinolaryngologie, urologie, gynekologie, onkologie a všech jiných potenciálně zúčastněných oborů. Současně je žádoucí, aby tato

centra byla napojena na výzkumná pracoviště zabývající se transplantací medicínou, na anatomické ústavy s možností provádění simulačních transplantací apod.

12.3 Výběr dárce

Výběr a získání dárce pro transplantaci VCA, zejména obličeje, končetin nebo penisu, je velmi obtížný proces. Jedná se totiž o odběr viditelných částí těla, které mají navíc identifikační charakter nebo jsou spojené s intimitou a také se vznikem často silných emocí. Pro rodinu zemřelého je proto rozhodnutí o poskytnutí těchto orgánů obtížné a v některých sociokulturních regionech v podstatě nemožné. Pokud se rodina rozhodne tkáň darovat, musí se spokojit s kremací či klasickým pohřbem bez expozice těla nebo s užitím protéz a epitéz.

Nedostatek dárců pro transplantace je všeobecným problémem a pro rekonstrukční transplantace je to problém zásadní. Například na transplantaci obličeje je nyní v USA čekací doba až 180 měsíců. Rozšíření fondu dárců by vedlo nejen ke zkrácení čekací doby, ale umožnilo by nejspíše i šanci na lepší imunologickou a estetickou shodu mezi dárce a příjemcem, což potenciálně může vést k lepším výsledkům. Vyžaduje to však legislativní změny a také změny ve vnímání transplantací veřejností a změny sociálního a kulturního prostředí. Zejména kulturní a sociální tradice se vyvíjely staletí, jsou poměrně rigidní a těžko ovlivnitelné.

12.4 Výzkum regenerace nervů a kortikální reintegrace

Pro funkci transplantovaných kompozitních tkání je často nutná dobrá reinervace a kortikální reintegrace (ruka, obličej, dolní končetina, larynx, penis, jazyk, potenciálně břišní stěna).

Při transplantaci rukou byla potvrzena důležitost plasticity mozkové reprezentace jednotlivých částí těla. Po amputaci končetiny, z důvodu vymizení periferních impulzů, dochází k částečnému zániku a částečnému přesunu motorických center pro tuto končetinu v mozkové kůře. Centra pro jemnou motoriku prstů se parciálně přesouvají do místa reprezentace rtů, protože postižený jedinec využívá ústa k pomocnému úchopu. Mozková kůra prokazuje fascinující plasticitu. Po transplantaci ruky dochází

k mozkové reintegraci a rychlé reaktivaci a přesunu mozkových motorických center na svá původní místa a to pro extrinsické ale i intrinsické svaly ruky. U obličeje je to stejné. Komplexnější problém a složitější reintegrace je však u současné transplantace obou rukou nebo obličeje a ruky apod.

Další důležitou otázkou je optimální regenerace nervů. Za ideálních podmínek postupuje regenerace nervů přibližně 1 mm za den, tedy 10 cm dlouhý nerv regeneruje 100 dní. Stejně jako u vysokých replantací je proto problematická indikace transplantace horní končetiny v oblasti paže, kde je šance na dobrou reinervaci minimální. Existují možnosti jak regeneraci nervů urychlit přidáváním růstových faktorů, odjímáním faktorů, které regeneraci nervů brání apod. Také některá imunosupresiva při správném dávkování podporují regeneraci nervů (tacrolimus). Nicméně zatím neexistuje metoda, která by regeneraci nervů v klinické praxi signifikantně urychlila. Výzkum v oblasti regenerace nervů je proto pro provádění některých VCA klíčový.

Důležité je i optimální topografické spojení nervů. Provedlo se mnoho pokusů o mapování vnitřního uspořádání nervů zejména na horní končetině. Těmito studii se prokázalo, že nervy mají svou vnitřní fascikulární architekturu, která může být poměrně variabilní nejen mezi různými jedinci, ale také i mezi pravou a levou stranou u stejného jedince. Tato architektura se mění v průběhu nervu s tím, jak se od něj odštěpují jednotlivé větve. Správné spojení jednotlivých fascikulů je velmi obtížné i u přímé sutury poraněného nervu, u transplantace je v podstatě nemožné. Zásadní je to samozřejmě u smíšených nervů, kde spojení pahýlu motorického fasciklu se senzitivním vede k zaručené ztrátě funkce. I u čistě motorických nervů je však ideální spojení fascikulů pro svalové skupiny se stejnou nebo podobnou funkcí. Během operace lze v současnosti získat základní představu o rozložení motorických fascikulů periferního pahýlu nervu elektrostimulací. U centrálního pahýlu tato technika není přínosná. Zde je tedy prostor pro nalezení metody peroperačního mapování vnitřní fascikulární architektury periferních i centrálních pahýlů nervů.

12.5 Rehabilitace

Po úspěšné transplantaci solidního orgánu začne orgán plnit svou funkci spontánně a téměř ihned. U transplan-

tované ruky, obličej, laryngu, dolní končetiny, penisu apod. tomu tak není. Obnova funkce vyžaduje dlouhodobou, namáhavou rehabilitaci. Zkušenosti s VCA ukazují, že je to zejména náročný pooperační režim s rehabilitací, častými kontrolami a imunosupresivní terapií, který na příjemce působí demotivačně. Jen velmi těžko se pacientům daří zachovávat kladný vztah k transplantovanému orgánu, který není funkční a jeho funkčnost vyžaduje ohromné úsilí. Sofistikovaná a účinná forma rehabilitace s rychlou progresí je tedy velmi důležitá.

12.6 Donor specifická tolerance

Základním medicínským i etickým problémem VCA je imunosupresivní terapie. Tato s sebou nese závažné nežádoucí účinky ve smyslu metabolických změn (diabetes, hyperlipidemie, nefroroxicity, neurotoxita, hepatotoxicita apod.), oportunních infekcí (cytomegalová infekce, EBV infekce apod.) a malignit (zejména kůže a lymfomů). Doposud došlo u dvou příjemců VCA z důvodů imunosupresivní terapie k renálnímu selhání s nutností transplantace ledviny. Cytomegalová infekce je poměrně častá a několik příjemců VCA zemřelo na sepsi. U šesti nemocných po transplantaci kompozitní tkáně se vyskytl zhoubný nádor. V jednom případě bazocelulární, ve druhém spinocelulární karcinom kůže. Ve třech případech se vyskytla posttransplantační lymfoproliferativní nemoc. Příjemce po transplantaci jazyka zemřel na generalizaci původního nádoru, první příjemkyně transplantace obličej zemřela na duplicitní posttransplantační malignitu.

I přes užívání imunosupresivní terapie se akutní rejekce vyskytuje přibližně u 85–87 % VCA. Většinou se dá dobře zvládnout modifikací imunosupresivní terapie. Nicméně akutní i chronická rejekce již vedla k nutnosti provedení amputace 12 transplantovaných končetin.

Stejně jako u orgánových transplantací i u VCA je nejdůležitějším aspektem celého výkonu imunitní stránka. Proto se výzkum v oblasti transplantací všeobecně nejvíce zabývá nalezením reprodukovatelné a spolehlivé cesty nastolení donor specifické tolerance. Je to stav, kdy tělo příjemce kompletně akceptuje transplantovaný orgán od dárce, ale zůstává mu zachována obranyschopnost vůči všem ostatním cizím antigenům.

12.7 Simultánní (konkomitantní) transplantace

Simultánní transplantace větších tkáňových celků, jako jsou obličej a ruce nebo horní a dolní končetiny najednou, představují nejvyšší stupeň komplexnosti rekonstrukčních transplantací. Operace je logisticky a technicky náročná a také pro pacienta znamená ohromnou zátěž a riziko. Operace trvá mnoho hodin, dochází k signifikantnímu riziku ischemiko-reperfuzního syndromu. Vždy je nutné doplňovat velké objemy krevních ztrát a pečlivě vyvažovat rovnováhu vnitřního prostředí a tělesnou teplotu při prokrvování velkého objemu chlazených transplantátů. Příjemce je zatížen velkým objemem vysoce antigenně aktivních tkání. Představuje to pro něj imunitní bouři s nutností užívání agresivní imunosupresivní terapie. Také rehabilitace je komplexní, náročná a dlouhodobá. Zkušenosti ukazují, že při rehabilitaci dvou a více transplantovaných kompozitních tkání jsou průběh rehabilitace i kortikální reintegrace prodloužené.

U provedených simultánních transplantací je poměrně vysoké riziko morbidity a také mortality. Doposud bylo v odborné literatuře referováno několik závažných komplikací a úmrtí u těchto výkonů. Jeden příjemce se současnou transplantací rukou a obličej zemřel z důvodu těžké mozkové anoxie 65 dnů po operaci. Jiný pacient zemřel po oboustranné transplantaci rukou z důvodu plicního edému a kongestivního selhání srdce, další zemřel na sepsi 101 dnů po operaci. U pacienta po transplantaci tří končetin bylo den po transplantaci nutné reamputovat dolní končetinu a nakonec skončil na renální a srdeční selhání měsíc po výkonu. U jednoho příjemce po transplantaci všech čtyř končetin bylo nutné pro metabolický rozvrat provést reamputaci všech končetin. U dalšího pacienta po transplantaci obličej a obou rukou bylo nutné z důvodu na léčbu nereagující akutní rejekce amputovat ruce, rejekci obličej se podařilo zvládnout a pacient přežil.

Uvedené nepříznivé zkušenosti se simultánními transplantacemi naznačují, že v současnosti ještě nejspíše medicínská věda není připravena k provádění takto komplexních výkonů. Z hlediska technického a logistického je výkon možné uskutečnit. Problémem je ale perioperační zajištění homeostázy a zvládnutí imunitní reakce. Proto simultánní transplantace zůstávají výzvou do budoucnosti.

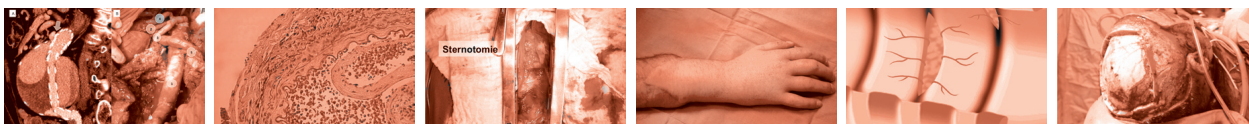
12.8 Registr transplantací

V současnosti schází podrobný registr provedených VCA. Dopusud existující registr www.handregistry.com shromažďuje pouze informace o provedených transplantacích rukou a obličejů. Z důvodu inkompletních a nekoherentních údajů o pacientech a výsledcích byly z registru vyjmuti pacienti z některých center, proto ani v tomto registru nejsou údaje úplné. Pro validní přehled provedených transplantací, zhodnocení výsledků a vypracování optimálních postupů je důležité vytvořit registr všech provedených výkonů s co nejpodrobnějšími údaji o pacientech, proceduře, pooperačním režimu a výsledcích.

Literatura

- Barth RN, Bartlett ST. Composite tissue transplantation: what does the future look like? *Transpl Reviews* 2007; 21: 129–135.
- Cavadas PC, Thione A, Blanes M, Mayordomo-Aranda E. Primary central nervous system posttransplant lymphoproliferative disease in a bilateral transfemoral lower extremity transplantation recipient. *Am J Transpl* 2015; XX: 1–4.
- Dubernard JM. Composite tissue allografts: a challenge for transplantologists. *Am J Transpl* 2005; 5: 1580–1581.
- Fattah A, Cypel T, Donner EJ, Wang F, Alman BA, Zuker RM. The first successful lower extremity transplantation: 6-year follow-up and implications for cortical plasticity. *Am J Transpl* 2011; 11(12): 2762–2767. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03782.x
- Fischer S, Kueckelhaus M, Pauzenberger R, Bueno EM, Pomahac B. Functional outcomes of face transplantation. *Am J Transpl* 2015; 15(1): 220–233.
- Güerrissi JO, Gil Miranda MF. Intraneural topography of the extratemporal facial nerve: microsurgical nerve reconstruction. *J Craniofac Surg* 2007; 18(3): 578–585.
- Hettiaratchy S, Butler PEM. Face transplantation – fantasy or the future? *Lancet* 2002; 360: 5–6.
- <http://abcnews.go.com/blogs/health/2012/02/27/triumph-then-failure-in-first-four-limb-transplant/>
- <http://www.adalia.com.tr/index/turkish-hospital-performs-triple-limb-and-face-transplant/>
- <http://www.dailymail.co.uk/health/article-2106380/Quadruple-limb-transplant-performed-doctors-time.html>
- <http://www.ibtimes.com/atilla-kavdir-dead-months-after-receiving-triple-limb-transplant-turkey-694734>
- http://www.lidovky.cz/zemrela-zena-ktera-jako-prvni-podstoupila-transplantaci-tvare-pve-/zpravy-svet.aspx?c=A160906_183832_ln_zahranici_bri
- Chiarapattanakom P, Leechavengvongs S, Witoonchart K, Uerpaiojkit C, Thuvasethakul P. Anatomy and internal topography of the musculocutaneous nerve: the nerves to the biceps and brachialis muscle. *J Hand Surg Am* 1998; 23(2): 250–255.
- Kann BR, Furnas DW, Hewitt CW. Past, present and future research in the field of composite tissue allotransplantation. *Microsurgery* 2000; 20: 393–399.
- Mackinnon SE, Dellon AL. Fascicular patterns of the hypoglossal nerve. *J Reconstr Microsurg* 1995; 11(3): 195–198.
- Marchettini P, Cline M, Ochoa JL. Innervation territories for touch and pain afferents of single fascicles of the human ulnar nerve. Mapping through intraneural microrecording and microstimulation. *Brain* 1990; 113(Pt5): 1491–1500.
- Martinez ID, Badia J, Pascual-Font A, Baeza AR, Naveroo X. Fascicular topography of the human median nerve for neuroprosthetic surgery. *Frontier in Neuroscience* 2016; 10: 1–13.
- Ravindra KV, Wu S, McKinney M, Xu H, Ildstad ST. Composite tissue allotransplantation: current challenges. *Transpl Proceedings* 2009; 41: 3519–3528.
- Ravindra KV, Wu S, Bozulic L, Xu H, Breidenbach WC, Ildstad ST. Composite tissue transplantation: a rapidly advancing field. *Transpl Proceedings* 2008; 40: 1237–1248.
- Semionow MZ, Fatih Z, Gordon CR. Face, upper extremity, and concomitant transplantation: potential concerns and challenges ahead. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126(1): 308–315.
- Siemionow M, Mendiola A. Methods of assessment of cortical plasticity in patients following amputation, replantation, and composite tissue allograft transplantation. *Ann Plast Surg* 2010; 65(3): 344–348.

22. Uysal H, Özkan Ö, Barçın E, Şenol U, Tombak K, Özkan Ö. Referred facial sensation on the hand after full face transplantation. *Neurology* 2016; 86(9): 836–839.
23. Washington KM, Solari MG, Sacks JM, Horiobe EK, Unadkat JV, Carvell GE, Simons DJ, Lee WP. A model for functional recovery and cortical reintegration after hemifacial composite tissue allotransplantation. *Plast Reconstr Surg* 2009; 123(2 Suppl): 26S–33S.
24. Watchmaker GP, Gumucio CA, Crandall RE, Vannier MA, Weeks PM. Fascicular topography of the median nerve: a computer based study to identify branching patterns. *J Hand Surg Am* 1991; 16(1): 53–59.
25. Wu S, Xu K, Ravindra K, Ildstad ST. Composite tissue allotransplantation: past, present and future – the history and expanding applications of CTA as new frontier in transplantation. *Transpl Proceedings* 2009; 41: 463–465.
26. www.handregistry.com
27. Zeuner KE. Comment: Reorganization alters sensory perception after full face transplantation. *Neurology* 2016; 86(9): 839.



Odběry orgánů pro účely transplantace

Peter Baláž

I přestože pravidla pro transplantaci vaskularizovaných kompozitních alograftů (Vascularized Composite Allografts – VCA) jsou odlišná než ta, která platí pro transplantaci životně důležitých orgánů, je odběr VCA přímo závislý na odběru orgánu. Úspěch transplantace je závislý na technicky dokonale provedeném odběru, následné konzervaci, samotné transplantaci, na následné péči a zejména úspěšnosti imunosupresivní terapie. Jelikož jsou kompozitní tkáně odebírané během odběru orgánů a tkáni většinou u zemřelých (kadaverózních dárců), měl by odebírající chirurg znát základní pravidla odběru orgánů. Kapitola proto předkládá základní informace o typech zemřelých dárců, technice multiorgánového odběru a možnostech konzervace orgánů.

13.1 Zemřelí dárci orgánů a tkání

Dárce většiny orgánů a tkání může být osoba, u které byla potvrzena smrt mozku (dárce s bijícím srdcem) nebo s ireverzibilní zástavou oběhu (dárce s nebijícím srdcem) a která splňuje všechna legislativní a medicínská kritéria stanovená Transplantačním zákonem České republiky.

Mezi základní legislativní kontraindikace patří:

1. nesouhlas dárce (dospělého svéprávného), který je vyznačen zápisem v Národním registru odmítačů odběrů, vzniklý za života dárce
2. nesouhlas rodičů nebo soudem pověřeného opatrovníka u osob nezletilých a nespěprávných
3. možnost zmaření účelu pitvy u trestných činů
4. neznámá totožnost

Mezi základní medicínské kontraindikace patří:

1. malignita s výjimkou *in situ* karcinomu kůže, děložního čípku a primárních mozkových tumorů
2. Creutzfeldova-Jacobsova nemoc

3. septický stav neznámého původu
4. HIV, HbsAg a HCV pozitivita
5. neznámá doba zástavy oběhu (u dárců s nebijícím srdcem)

Ostatní medicínsky komplikující stavy jsou posuzovány přísně individuálně s ohledem na urgenci potencionálního příjemce.

13.2 Kategorie dárců

Dárce s bijícím srdcem a prokázanou smrtí mozku (Heart Beating Donor – HBD) je nejčastější kategorií dárců v České republice. Umožňuje simultánní odběr všech orgánů, který označujeme jako multiorgánový odběr. Výhodou HBD je minimální nebo žádná teplá ischemie (doba od zástavy oběhu dárce do zahájení proplachu orgánu ledovým perfuzním roztokem).

Dárce s nebijícím srdcem (Non-Heart Beating Donor – NHBD) je definován jako dárce, jehož smrt byla způsobena ireverzibilní zástavou cirkulace. Tento typ dárce tvoří v České republice přibližně 5 až 10 %. Orgány u NHBD jsou vždy vystaveny určité míře teplé ischemie. Je to období dysfunkce cirkulace od zástavy oběhu až do doby perfuze odebíraného orgánu prezervačním roztokem a následného chlazení.

Dárce s nebijícím srdcem rozdělujeme podle znalosti doby zástavy cirkulace na dva typy: kontrolovaný a nekontrolovaný, a čtyři kategorie (tab. 13.1).

Tab. 13.1 *Kategorizace NHBD*

Kategorie	Stav potenciálního dárce	Alternativní kategorizace
I	mrtvý při příjezdu do nemocnice	nekontrolovaný
II	ukončená KPR pro neúspěch	nekontrolovaný
III	očekávaná zástava cirkulace	kontrolovaný
IV	náhlá zástava cirkulace u DBD	kontrolovaný/ nekontrolovaný

KPR – kardiopulmonální resuscitace, DBD – dárce po smrti mozku

13.3 Organizace multiorgánového odběru

Organizace multiorgánového odběru (MOO) je činnost, která je závislá na transplantačním koordinátorovi. Ten do celého procesu zapojí od první telefonické informace o potencionálním dárci až k dokončení odběru orgánů všechny kompetentní lékaře a ostatní pracovníky. U HBD trvá tento proces několik hodin a vyžaduje dokonalé medicínské a organizační schopnosti transplantačního koordinátora.

Postup MOO:

1. obdržení první informace o potencionálním dárci musí obsahovat: a) jméno, příjmení, b) krevní skupinu, c) hmotnost, výšku, d) anamnézu, e) aktuální klinický stav, f) laboratorní výsledky, g) RTG srdce a plíce.
2. kontakt Národního registru osob nesouhlasících s posmrtným darováním tkání a orgánů
3. kontakt Koordinačního střediska transplantací České republiky, které rozhodne o předběžné alokaci jednotlivých orgánů na základě priority v čekací listině
4. kontakt odborníků transplantačního centra se sdělením informace o potenciálním dárci orgánů
5. zajištění transportu dárce do transplantačního centra nebo zajištění organizace MOO v dárcovské nemocnici
6. komunikace mezi odběrovým a transplantačním týmem během MOO
7. zajištění pitvy (podmínka odběru orgánů)

13.4 Chirurgická technika multiorgánového odběru

Odběr orgánu je klíčovou operací, bez které nelze provést žádnou transplantaci. Orgány lze získat od žijících dárců nebo dárců nežijících, a to jak se stanovou ireverzibilní oběhovou zástavou, tak i stanovou smrti mozku. Celosvětový rozvoj odběru od nežijících dárců s mozkovou smrtí byl zahájen přijetím koncepce stanovení mozkové smrti Alexandrem Guyem v roce 1966. Odběr jednotlivých orgánů je obvykle součástí MOO, kdy se kromě ledvin odebírají srdce, plíce, játra, pankreas, tenké střevo a cévy.

13.4.1 Chirurgická technika odběru u HBD

Technika MOO byla poprvé popsána dr. Thomsem Starzlem v roce 1984. Odběr orgánu je standardizovaný operační postup, který je zvládnutelný se základním instrumentáři a proveditelný na standardním operačním sále v kterékoliv nemocnici. Kromě přísně aseptických podmínek se během odběru musí respektovat etické principy zacházení s mrtvým a po ukončení operace musí být tělo dárce uvedeno do takového stavu, aby se co nejméně odlišovalo od stavu před odběrem. Také platí, že MOO nesmí překazit účely pitvy, a proto musejí být všechny změny uvedené v operačním protokolu.

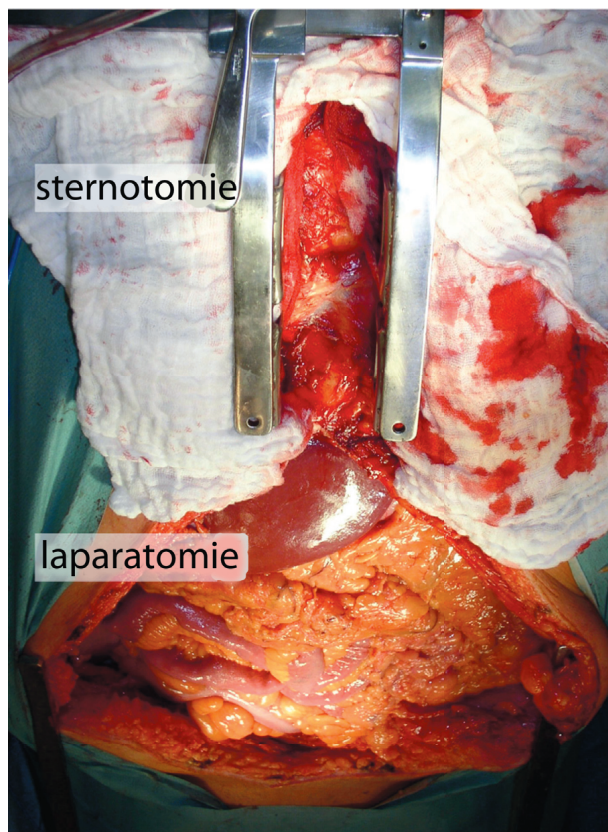
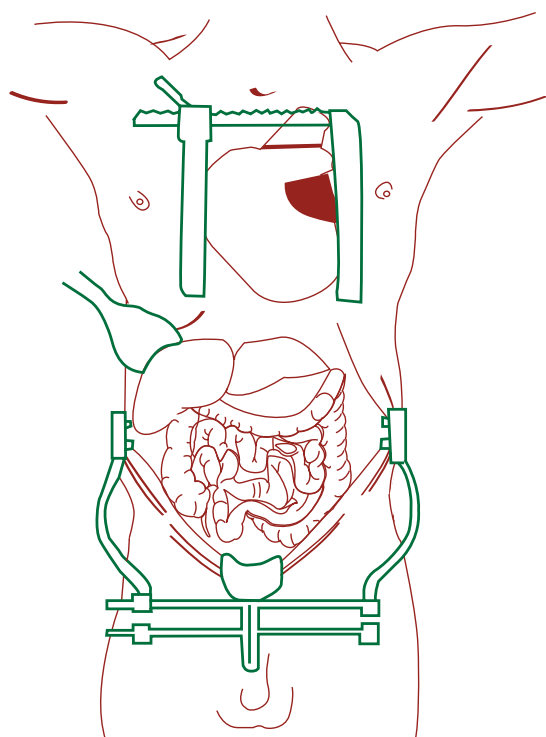
Tělo dárce je na operačním sále uloženo v poloze na zádech s abdukovanými horními končetinami. Ještě před dezinfekcí operačního pole je nutná důkladná inspekce těla, kdy pátráme po eventuálním maligním onemocnění kůže. Následuje dezinfekce a rouškování operačního pole od jugula až k symfýze. Přístup k hrudním a nitrobřišním orgánům je zabezpečen střední laparotomií a sternotomií (obr. 13.1a,b).

13.4.2 Fáze odběru orgánů

Odběr orgánů má tři na sebe navazující fáze:

1. preparace
2. perfuze
3. explantace

1. Ve **fázi preparace** si chirurg zpřístupňuje jednotlivé orgány, které jsou v plánu odběru. Hodnotí se jejich makroskopická kvalita, pátrá se po patologických a traumatických změnách. Pokud nebyla shle-



Obr. 13.1a,b Přístup do břišní a hrudní dutiny (zdroj: Baláž P, Janek J, Adamec M. Odběry orgánů k transplantaci. Praha: Karolinum 2011; 78)

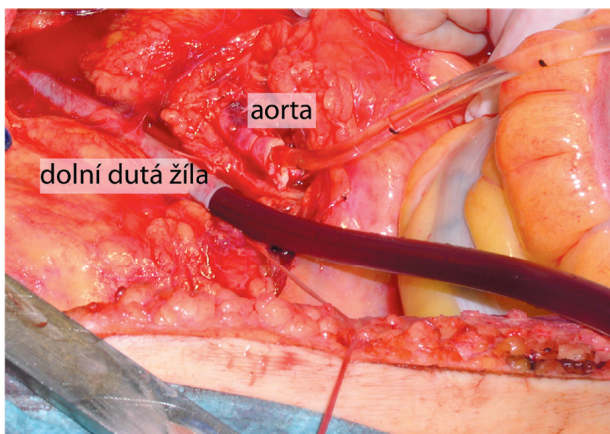
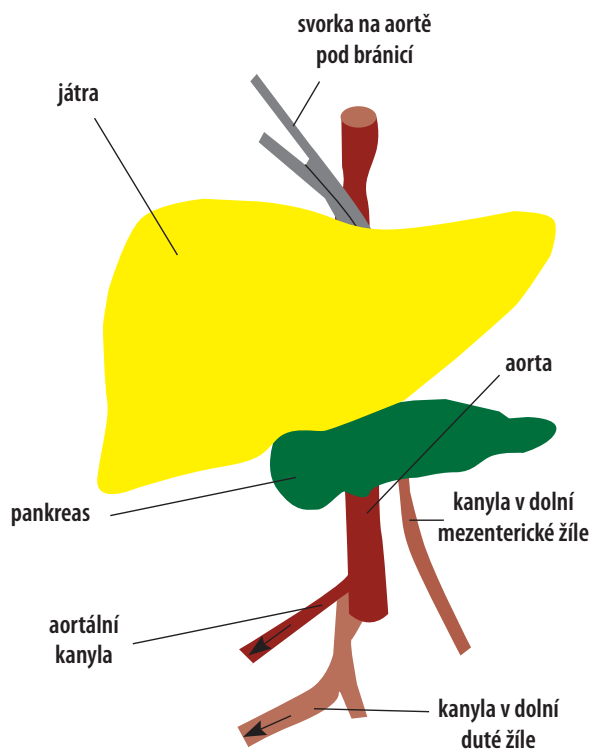
dána kontraindikace k odběru, je zahájena preparace abdominální aorty těsně nad bifurkací a ve stejném místě dolní duté žíly. Tyto cévy slouží k zavedení perfuzní kanyly (aorta) a odtokové kanyly (dolní dutá žíla) na tzv. efluát, což je směs krve a perfuzního roztoku. Při odběru jater je preparována dolní mezenterická žíla, kterou některá centra využívají pro selektivní perfuzi portálního řečiště. Na závěr je vypreparovaná aorta pod bránicí. Zde je po zahájení perfuze naložena cévní svorka, čímž se zabrání perfuzi nitrohruďních orgánů, které jsou perfundovány samostatně přes kanylu zavedenou do oblouku aorty z torakotomie (obr. 13.2a,b). Před samotnou perfuzí je intravenózně podán heparin.

2. **Perfuzní fáze** představuje proplach orgánů perfuzním roztokem o teplotě 4 °C. Perfuze se provádí přes intraaortální kanylu v aortální bifurkaci, na kterou je napojen infuzní set z kontejneru s roztokem. Ten je umístěn nad tělem dárce v infuzním stojanu. Po zasvorkování aorty pod bránicí je perfuzní roztok silou gravitace vháněn do jednotlivých orgánů, ze kterých je krev odváděna přes kanylu zavedenou

do dolní duté žíly. Celý proces perfuze trvá přibližně 10 minut, v této fázi je dutina břišní vyplněna ledovou tříští za účelem zevního chlazení orgánů. Účelem hypotermie je redukce enzymatických pochodů v odebíraných orgánech se snížením autolýzy na minimum. Současně s perfuzí nitrobřišních orgánů je prováděna perfuze srdce a plic. Při zahájení perfuze se začíná počítat čas studené ischemie, který končí obnovením průtoku krve orgánem v těle příjemce.

3. **Explantace** je poslední částí odběru, kdy se jednotlivé vypreparované orgány explantují z těla dárce. Explantace začíná srdcem, pak následují plíce, játra, pankreas a ledviny. Jako poslední jsou odebírány cévy a kompozitní tkáně. Pouze raritně jsou kompozitní tkáně odebírané před odběrem život zachraňujících orgánů. Základním principem explantace všech orgánů je kontrola neporušenosti cévního zásobení orgánů a ostatních struktur důležitých pro funkci (močovod, žlučovod). Orgány jsou sterilně zabalené do speciálních přepravných boxů v konzervačním roztoku a ledové tříští a jsou transportovány do transplantáčnických center k samotné transplantaci.

K dokumentaci patří průvodní list obsahující všechny informace o anatomii orgánů a eventuelních variacích zjištěných při odběru.



Obr. 13.2a,b Kanylace při MOO (zdroj: Baláž P, Janek J, Adamec M. *Odběry orgánů k transplantaci*. Praha: Karolinum 2011; 82)

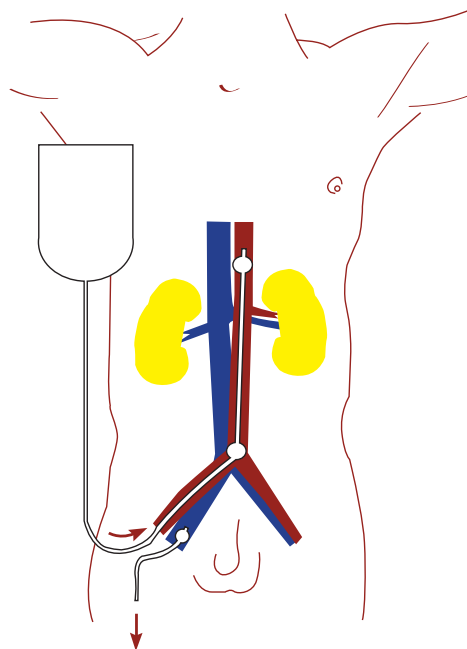
13.4.3 Chirurgická technika odběru u NHBD

Před odběrem je v průběhu srdeční masáže (u dárců kategorie I a II) nebo před vysazením podpory oběhu (u dárců kategorie III) intravenózně aplikován

heparin. Po deklaraci smrti a dodržení „no-touch“ intervalu provádí odběrový tým perfuzi a následný odběr orgánů některou ze dvou nejpoužívanějších technik.

První je *in situ* perfuze orgánů pomocí Double-Ballon Triple-Lumen (DBTL) katétru (obr. 13.3). Katétr je navržen tak, aby balony obturovaly abdominální aortu v její bifurkaci a v úrovni bránice. Dlouhou incizí v pravém tříslu jsou vypreparované femorální cévy. Přes tepnu je zaveden DBTL katétr do abdominální aorty až po odpovídající značku. Následně je abdominální balonek expandován a celý katétr je povytažen směrem ven z třísla, čímž je abdominální balonek zaklíněn na bifurkaci aorty. Následně je insuflován hrudní balonek, který je umístěn nad viscerálními větvemi abdominální aorty. Třetí lumen DBTL katétru je připojen na perfuzní set a aorta mezi hrudním a břišním balonkem je jím perfundována. Odvádění efluátu je zabezpečeno cestou Foleyova katétru zavedeného ve společné femorální žíle. Explantace orgánu probíhá stejným způsobem jak u MOO u HBD.

Druhou nejpoužívanější je technika rychlé kanylace aorty, vhodná obzvláště pro kontrolované NHBD. Pacient je po stanovení smrti okamžitě převezven na



Obr. 13.3 Umístění DBTL katétru u NHBD (zdroj: Baláž P, Janek J, Adamec M. *Odběry orgánů k transplantaci*. Praha: Karolinum 2011; 119)

operační sál a skalpelem je provedena střední laparotomie s naložením břišního retraktoru. V první fázi se neprovádí preparace orgánu, pouze preparace aorty, která je dobře palpovatelná nad bifurkací. Přes aortotomii je do aorty zavedena perfuzní kanyla a perfuze je zahájena již v tomto momentu. Efluát je odváděn přes venotomii dolní duté žíly. Po perfuzi jsou orgány preparovány a explantovány stejným způsobem jak u HBD.

13.5 Konzervace orgánů

Základním cílem konzervace orgánů je jejich ochrana před autolýzou a zajištění okamžitého nástupu jejich funkce po implantaci do těla příjemce. Čas studené ischemie, tedy čas, který uplyne od odběru orgánů až po nástup jejich funkce, může být významně prodloužen vhodnou konzervační metodou a výběrem konzervačního roztoku. Mezi základní typy konzervačních metod patří:

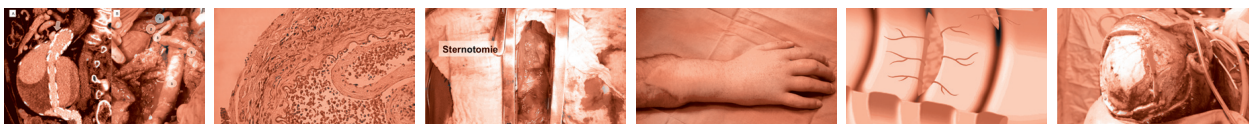
1. **prezervace chladem** (Cold Storage – CS) je zlatým standardem v prezervaci orgánů. Pro svoji jednoduchost, nízkou cenu je metodou volby u většiny orgánů odebraných z HBD. Tato metoda ale neposkytuje dostatečnou ochranu orgánům poškozeným teplou ischemií u NHBD.
2. **prezervace pulzatilní hypotermickou perfuzí pomocí prezervačního přístroje** (Hypothermic Machine Perfusion – HMP). Jde o přístroj kontinuálně udržující hypotermickou (1–10 °C) perfuzi odebraného orgánu s možností testování via-

bility štěpu a farmakologického ovlivnění orgánu v průběhu perfuze. Metoda se využívá hlavně u ledvin odebraných z NHBD.

K perfuzi a následné konzervaci orgánu se používají speciálně navržené roztoky o teplotě 4 °C, které mají napodobovat co nejvíce intracelulární prostředí a minimalizovat enzymatickou aktivitu buněk orgánů a tkání během konzervace. Mezi základní roztoky patří roztok University of Wisconsin (UW), Histidin-Tryptofan-Ketoglutarát (HTK), Euro-Collins (EC) a Celsior.

Literatura

1. Hasman D. Dárci orgánů a tkání. V: Baláž P, Janek J, Adamec M. Odběry orgánů k transplantaci. Praha: Karolinum 2011; 34–37.
2. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995; 27(5): 2893–2894.
3. Pokorná E. Organizace multiorgánového odběru. V: Baláž P, Janek J, Adamec M. Odběry orgánů k transplantaci. Praha: Karolinum 2011; 48–52.
4. Rokošný S, Kuntscher V, Baláž P. Dárce s nebíjícím srdcem. V: Baláž P, Janek J, Adamec M. Odběry orgánů k transplantaci. Praha: Karolinum 2011; 113–126.
5. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158 (3): 223–230.



Experimental vascularized composite allotransplantation

*Dragos Zamfirescu, Takako Kanatani, Martin Molitor, Andreea Grosu-Bularda,
Mihail Climov, Andrei Stefanescu, Launa Lazarescu*

Conventional reconstructive techniques may fail to achieve satisfying functional and aesthetic results in patients that present extensive defects, affecting multiple functional tissue layers, frequently requiring multiple and staged surgeries with mediocre outcome. For these complex situations, transplantation of Vascularized Composite Allografts – VCA (or Composite Tissue Allotransplantation – CTA) initiated a new era in reconstructive surgeries, with a particular restorative opportunity.

VCA transplantation is a recent reconstructive possibility that is based on restoration of the defect by allotransplanting a vascularized tissue unit with multiple elements: skin, muscle, tendon, cartilage, bone, nerve, bone marrow. Ever since the first hand transplant performed in 1998 in France, VCA revealed a high capability of replacing extensive tissue deformities and disfigurements (burns, gunshots, congenital facial malformations), conferring a viable restorative opportunity for injuries involving more functional tissue layers, that cannot be repaired using traditional reconstructive methods, enabling restoration of extensive tissue defects in only one stage surgery with satisfying functional and aesthetic outcome. An important part of these surgeries have been reported globally for different anatomic locations: face, scalp, tongue, larynx, trachea, upper and lower extremities, bones and joints, abdominal wall, penis and uterus. These procedures are considered life-style saving and have functional and quality-of-life enhancing indications rather than life-saving indications.

14.1 Vascularised composite allotransplantation

After the first successful hand transplantation, advances in surgical technique, immunosuppressive therapy and rehabilitation programs has paved the way to the success of other VCAs. The discussion regarding these procedures, with their functional benefits and restoration of quality of life, dwells on the life-long immunosuppressive therapy that is required and the implied side-effects. However, because VCA is not a life-saving procedure, and necessitates life-long administration of immunosuppressive drugs, it has been controversial. One must balance the opposing requirements for prolonged graft survival, with the need to minimize immunosuppressive drug treatment. Researchers have tried to reduce this dilemma in the past three decades by attempting to induce tolerance in animal models by a reduction or removal of immunosuppressants following various regimes. Translational studies are required to develop less toxic immunosuppressive therapies and possibly acquire donor-specific tolerance, the optimal case in transplantation, in order to extend VCA indications.

To date no successful protocols has been established.

14.2 Microsurgical models for vascularized composite allotransplantation

Operating on animal models enables the adaptation with microsurgical techniques in experimental VCA allotransplantation and evaluating significant immunological aspects: rejection dynamics, immunosuppression protocol tests and inducing immunologic tolerance. Rats are a very good alternative as small animal models for experimental composite tissue allotransplantation in order to further organize a complex translational program.

A microsurgery laboratory is advised to provide a location for organizing a formal study program, where multiple clinical cases can be simulated. Even though animal model limitations exist in practice, clinically relevant transplant models can be set in large extent in order to permit the understanding of underlying mechanisms of immunologic (innate, adaptive immunity and signalling pathways) or non-immunologic aspects (ischemia-reperfusion, drug side-effects, functional recovery).

Undoubtedly, transplantation in rats is the most beneficial in the study of transplant immunobiology, in which more immunological means can be used. In research it is very important to produce dependable, reliable, reproducible data. Numerous surgical adjustments can produce an important variation of allograft survival. It is useful to summarize common transplant rat models in order to enhance microsurgical quality and to save surgical time, as a result, which will lessen and improve animal use. Furthermore, adopting invariable surgical procedures can provide reliable data, efficiently improving the research translation from bench to large animal model, even to bedside.

Mainly, small animals produce comparable living systems that enable researchers to analyze both the coordinated course of the immune response after allotransplantation and the way different kinds of preventive interventions and therapy protocols can be utilized to manipulate the recipient's immune system and postpone allograft rejection.

Therefore it is important to differentiate between animal models set for either basic immunologic or specific functional studies. Thus, research based on animal models in this field, mainly concentrates on the analysis of the basic mechanisms of the alloimmune response during graft rejection; before they can be applied to humans, new strategies and

protocols for immunomodulation and induction of tolerance after restorative transplantation are tested largely on animals. Another important research interest concentrates on the enhancement of nerve regeneration and functional results after restorative transplantation.

The first successful rat limb allotransplantation was reported by Shapiro in 1978. Maria Siemionow and collaborators performed the first successful face transplantation in rats.

Later, numerous VCA models were realized in both small and large animals. These different models were used for performing immunological studies in order to determine the ideal protocol to halt rejection and immunosuppressive drugs toxicity. Experimental VCA models represent today, the workhorse of VCA research, as they allow investigating the technical viability and assessing the effects of different immunosuppression and immune tolerance strategies.

According to the classification proposed by Siemionow and Zor, VCA experimental models are divided into 5 main categories corresponding to the type and content of the VCA: skin and soft tissue-containing VCA models (groin flap, abdominal wall, etc.), immunomodulatory VCA models (thymus, vascularized bone marrow), hind limb allograft transplantation models, facial VCA models (full face, midface, hemiface, etc.) and other VCA models (models of specific organs – trachea, penis).

14.3 VCA experimental models in rats

Rats are important animal models for the research of human health and disease. The great number of inbred strains and large quantities of biochemical, physiological, behavioral, cellular, toxicological, pharmacological and immunological data obtained in the last 40 years make the rat a great model for research in reconstructive transplantation.

We previously presented our experience with some experimental microsurgical animal models used in the research field of VCA, studies performed in order to familiarize with technical and immunological aspects involved in reconstructive transplantation. All these animal models were vascularized allotransplants from Brown Norway to Lewis rats. Zamfirescu reported success rate of transplantation of 95.2% for 125 procedures, including: orthotopic and heterotopic hind limb transplantation, femur transplantation

limb and contra-lateral femur transplantation, knee transplantation, heterotopic calf transplantation, tail transplantation, sternum transplantation, hemiface transplantation, scalp transplantation, ear transplantation, penis transplantation, heterotopic mandible transplantation toe to thumb transplantation. Also groin flap allotransplantation and abdominal wall allotransplantation were explored as surgical models; it means VCA without bone and bone marrow.

14.3.1 Hind limb transplantation in rats

Allograft of the rat hind limb has been the most widely used animal model for CTAs to emulate human hand transplantation after the report by Shapiro and Cerra in 1977. There are many research groups and each group uses similar but no identical surgical techniques, various combinations of rat donor and recipient, and a modified immunosuppressive protocols.

Among previous reports, Molitor et al. described in detail the procedures for rat hind-limb transplantation. They explained their regimen for animal selection, surgical procedure, anesthesia, donor termination and early postoperative and complication management. They also described a postoperative methodology to critically assess nerve regeneration and functional recoveries. They recommended that researchers use a strong histocompatibility mismatch e.g. by a combination of rats (Brown Norway-to-Lewis) (Fig. 14.1) in their studies of immunosuppressive therapy and induction of tolerance as it may add conclusiveness to the results.



Fig. 14.1 Experimental animals – rats: Lewis left and Brown Norway right

14.3.2 Orthotopic hind limb allogeneic transplantation on rats

(Brown Norway-to-Lewis) (Fig. 14.2–14.11)

Vascular anastomoses – femoral artery and vein (10/0 nylon, interrupted stitches, artery 8–10 stitches, vein 10–12 stitches) end-to-end.

Nerve anastomoses – saphenous nerve (sensitive) and sciatic nerve (motor) (10/0 nylon, interrupted stitches, saphenous nerve 6–8 stitches, sciatic nerve 8–12 stitches) epiperineural end-to-end anastomosis.

Femoral bone osteosynthesis using intramedullary K wire and cerclage with stainless steel suture wire.

Muscle suture using 4/0 single nylon stitches, precise adaptation of functional muscle groups.

Skin closure with running 4/0 nylon suture.

Total operative time (donor and recipient) average 2 hours, recipient surgery 1.5 hours, ischemia time round 1 hour.

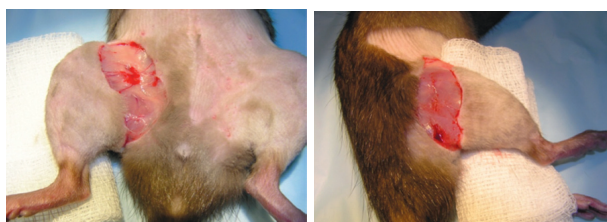


Fig. 14.2a,b Donor – Brown Norway hind limb preparation – skin incision

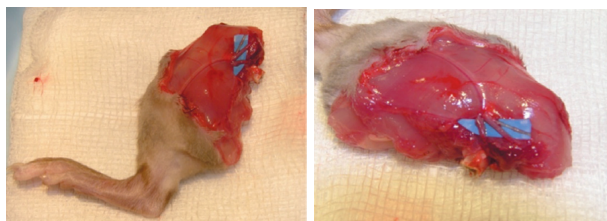


Fig. 14.3a,b Donor – Brown Norway hind limb harvested – limb ready for transfer

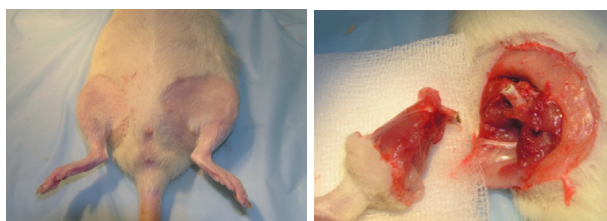


Fig. 14.4a,b Recipient – Lewis hind limb amputation

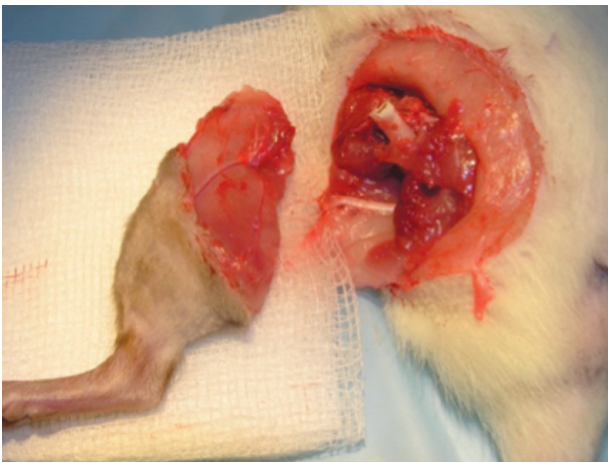


Fig. 14.5 Donor (Brown Norway) limb in place for recipient (Lewis) transplantation

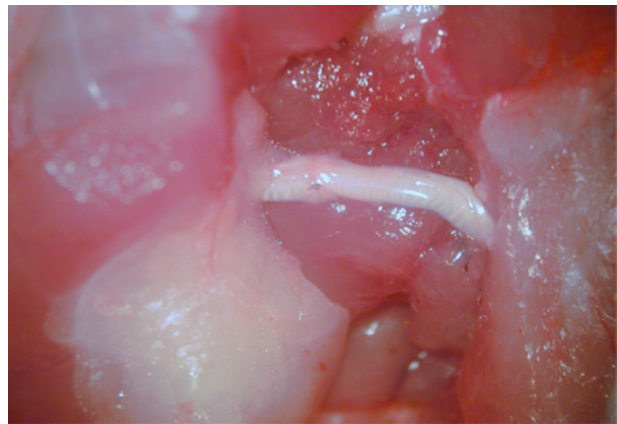


Fig. 14.8 Sciatic nerve epiperineural anastomosis

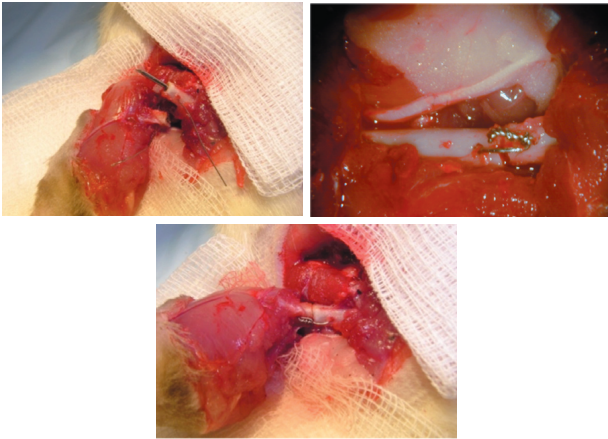


Fig. 14.6a-c Femoral bone fixation with intramedullary rod and wire cerclage



Fig. 14.9 Muscle repair

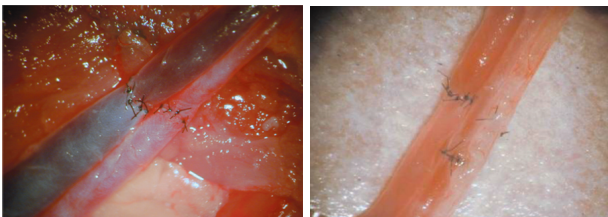


Fig. 14.7a,b Femoral artery and vein anastomosis and saphenous nerve epiperineural suture

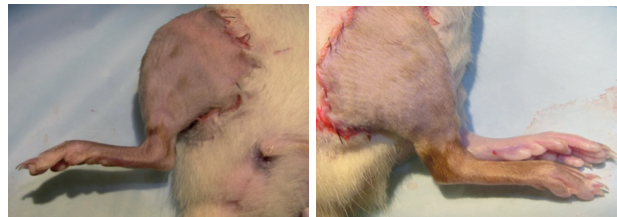


Fig. 14.10a,b Skin closure – hind limb allotransplantation completed

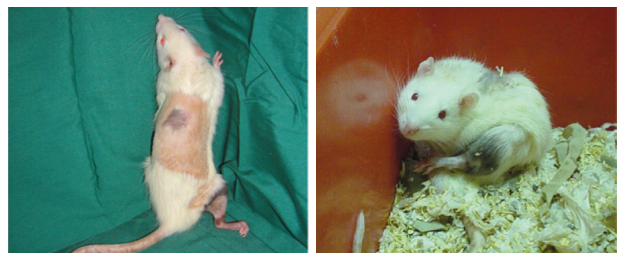


Fig. 14.11a,b Functional results

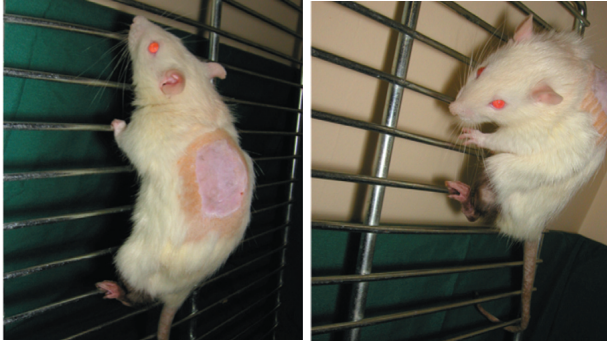
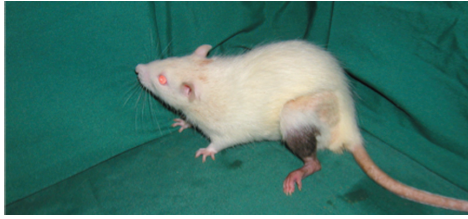


Fig. 14.11c-e Functional results

14.3.3 Heterotopic hind limb allogeneic transplantation on rats at knee level

(Brown Norway-to-Lewis) (Fig. 14.12–14.16)



Fig. 14.12 Donor stump after harvesting of hind limb

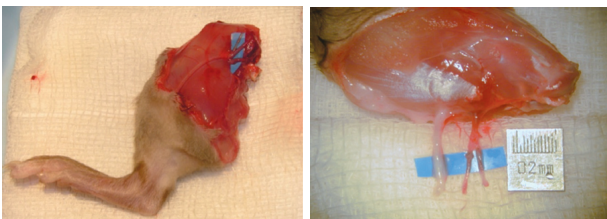


Fig. 14.13a,b Donor hind limb ready for transplantation

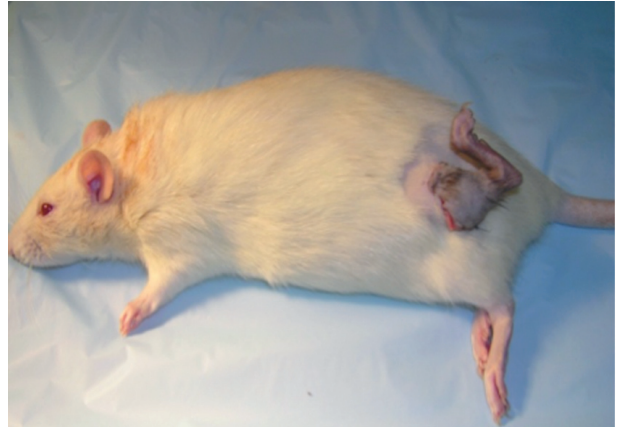


Fig. 14.14 Heterotopic hind limb allotransplantation completed – recipient's external thigh region



Fig. 14.15 Heterotopic hind limb allotransplantation completed – detail



Fig. 14.16 Heterotopic hind limb allotransplantation completed – result

14.3.4 Heterotopic hind limb isogenic transplantation on rats

(Brown Norway-to-Brown Norway) (Fig. 14.17, 14.18)

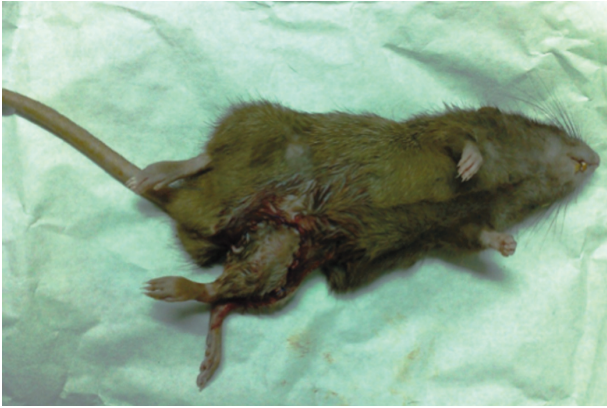


Fig. 14.17 The hind limb from the donor was transplanted to the inguinal area of recipient and was covered with an epigastric flap



Fig. 14.18 Heterotopic hind limb isogenic transplantation – final result

14.3.5 Heterotopic femoral osteomyocutaneous allogeneic transplantation on rats

(Brown Norway-to-Lewis) (Fig. 14.19–14.24)

Vascular anastomoses – femoral donor's vessels to inguinal recipient's vessels end-to-end.

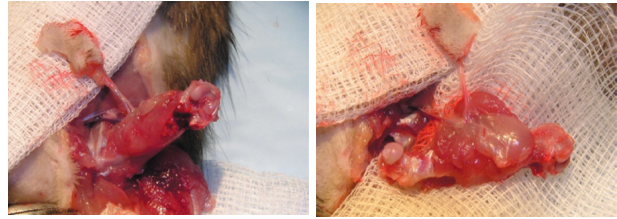


Fig. 14.19a,b Femur and skin flap with vascular pedicle preparation on donor

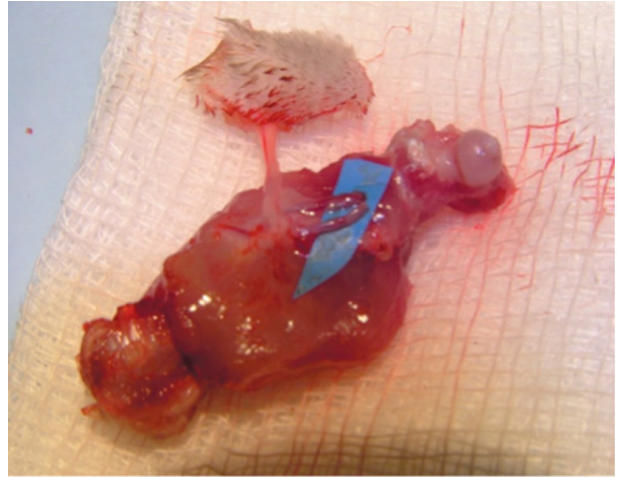


Fig. 14.20 Femur osteomyocutaneous allotransplant ready for transplantation



Fig. 14.21 Recipient vascular pedicle identification



Fig. 14.22 Donor's composite graft placed on recipient's site

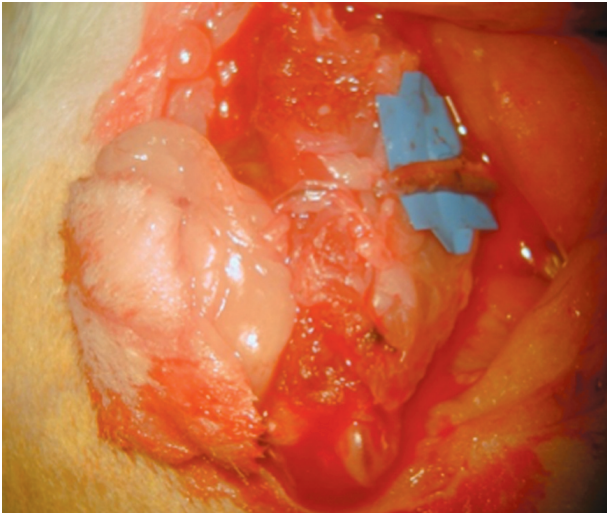


Fig. 14.23 Vascular anastomoses accomplished

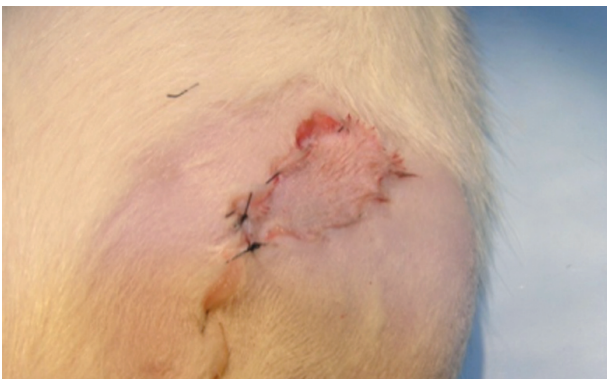


Fig. 14.24 Femoral osteomyocutaneous allogeneic transplantation completed, skin paddle visible and well nourished

14.3.6 Heterotopic knee allogeneic transplantation on rats

(Brown Norway-to-Lewis) (Fig. 14.25–14.27)
Vascular anastomoses – donor's femoral vessels to recipient's inguinal vessels end-to-end.

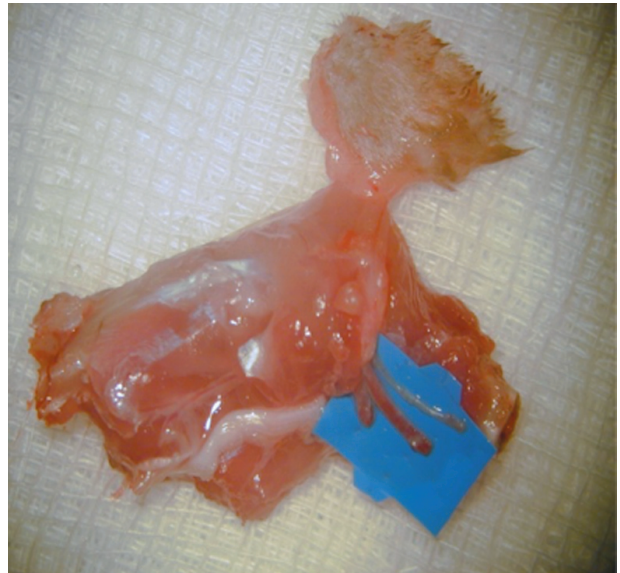


Fig. 14.25 Donor's knee joint harvesting completed. Skin paddle serves as monitor of graft vitality



Fig. 14.26 Donor's graft placed on recipient's site

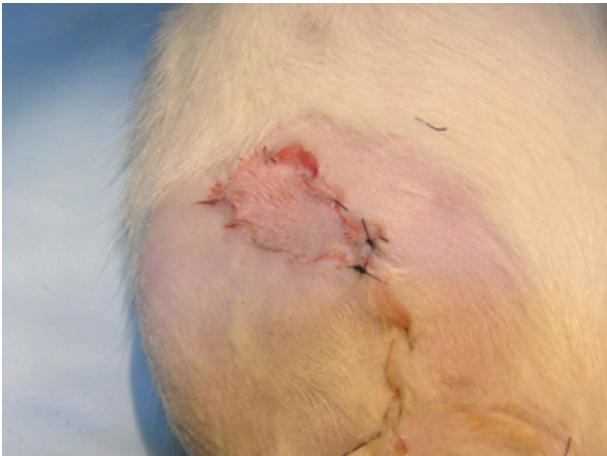


Fig. 14.27 *Knee allogeneic transplantation completed, sentinel skin flap visible and well vascularized*

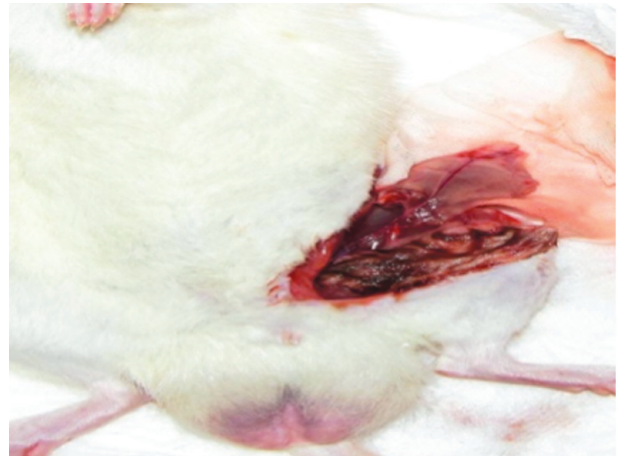


Fig. 14.29 *Graft positioned to recipient's inguinal region with vascular repair accomplished*

14.3.7 Heterotopic calf osteomyocutaneous composite graft allogeneic transplantation on rats

(Brown Norway-to-Lewis) (Fig. 14.28–14.30)
Vascular anastomoses – donor's femoral vessels to recipient's inguinal vessels end-to-end.

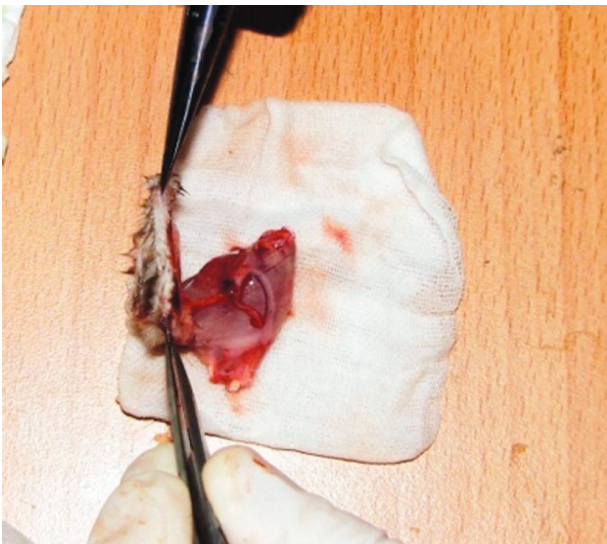


Fig. 14.28 *Calf osteomyocutaneous composite graft harvested*



Fig. 14.30 *Calf osteomyocutaneous transplantation completed – sentinel skin paddle visible and well vascularized*

14.3.8 Simultaneous hind limb and femur osteomyocutaneous composite graft allogeneic transplantation on rats – combined orthotopic (hind limb) and heterotopic (femur) positioning

(Brown Norway-to-Lewis) (Fig. 14.31–14.34)
Protocol to increase the donor bone marrow amount serves to enhance the potential level of chimerism to induce immunologic tolerance.
Vascular and nerve anastomoses identical to hind limb and femoral transplantation.

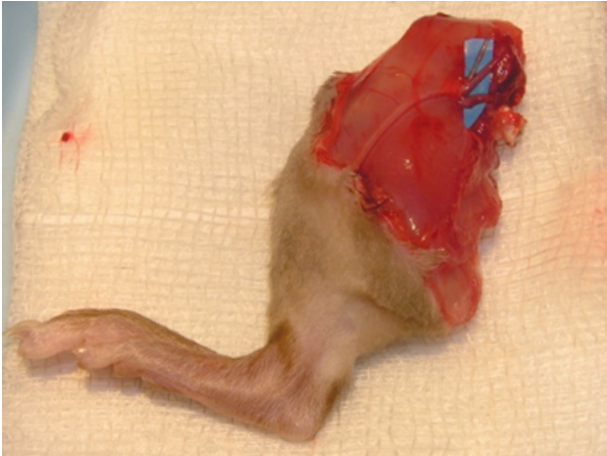


Fig. 14.31 Donor's hind limb ready for transplantation

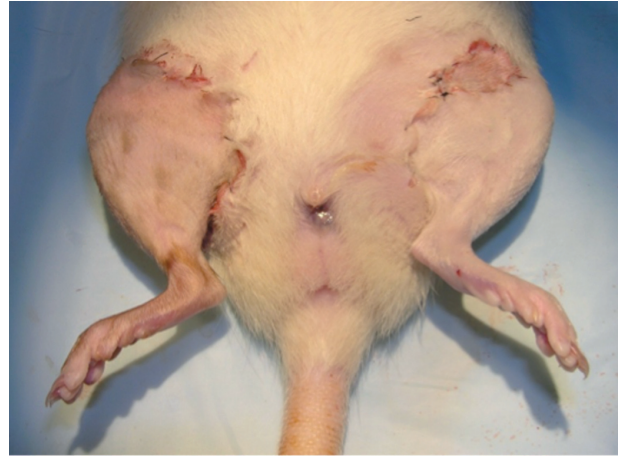


Fig. 14.34 Recipient after completion of transplantation. Right side: hind limb orthotopic allotransplantation, left side: femoral osteomyocutaneous VCA heterotopic allotransplantation. Skin paddle well perfused.

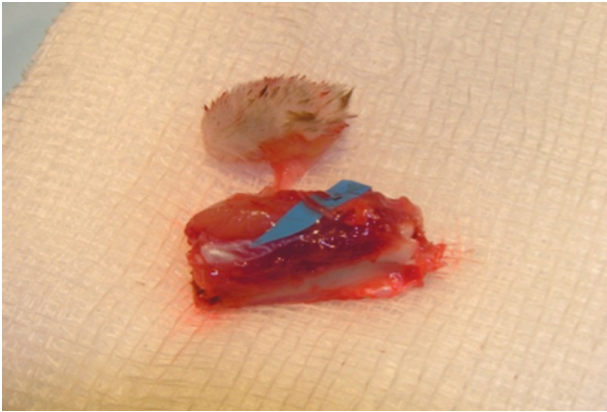


Fig. 14.32 Donor's femoral osteomyocutaneous composite graft ready for transplantation. Sentinel skin paddle serves as monitor of graft perfusion

14.3.9 Heterotopic tail allogeneic transplantation on rats

(Brown Norway-to-Lewis) (Fig. 14.35–14.43)
Transplantation to the neck region of recipient. Vascular anastomoses – donor's middle caudal artery and tail veins anastomosed to recipient's carotid artery and vein end-to-side.



Fig. 14.33 Donor after harvesting of both transplants

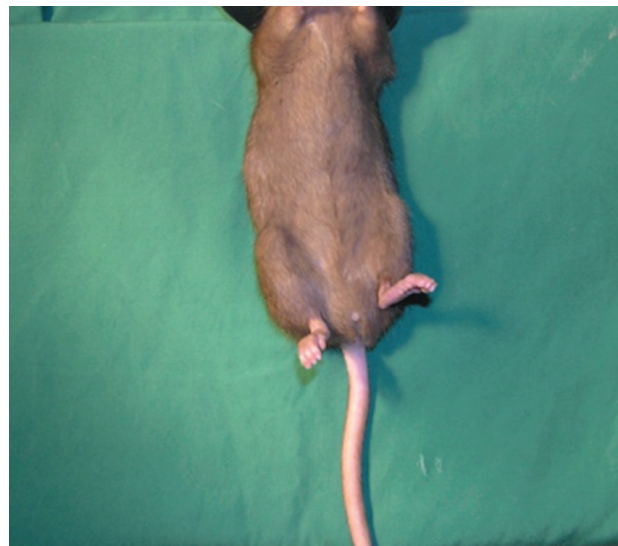


Fig. 14.35 Donor animal Brown Norway ready for surgery



Fig. 14.36 *Tail amputation on donor*

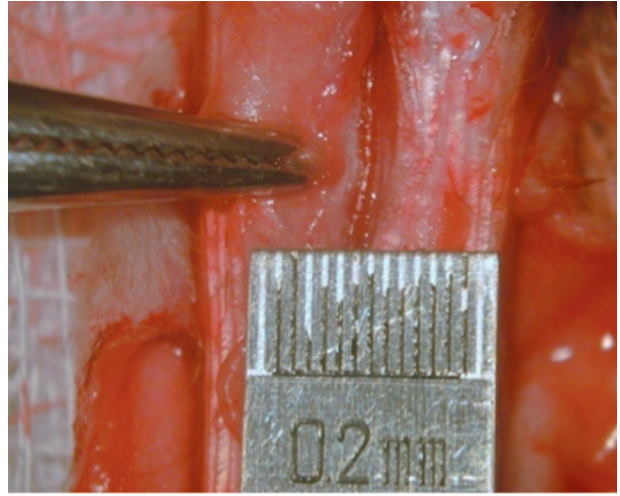


Fig. 14.39 *Tail veins – detail*

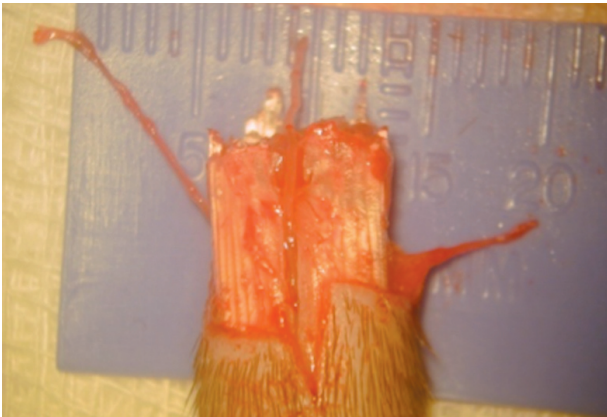


Fig. 14.37 *Tail after harvesting with artery and veins*

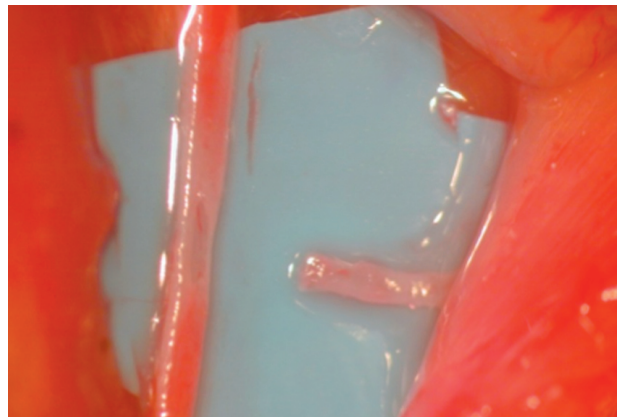


Fig. 14.40 *Middle caudal artery end-to-side to carotid artery – ready for anastomosis*

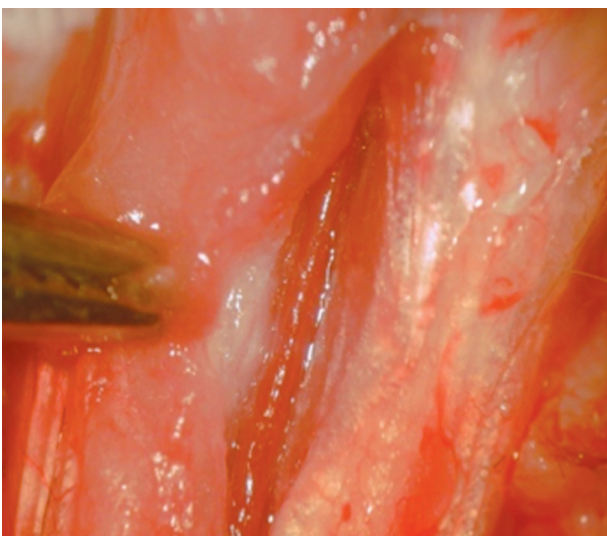


Fig. 14.38 *Tail artery – detail*

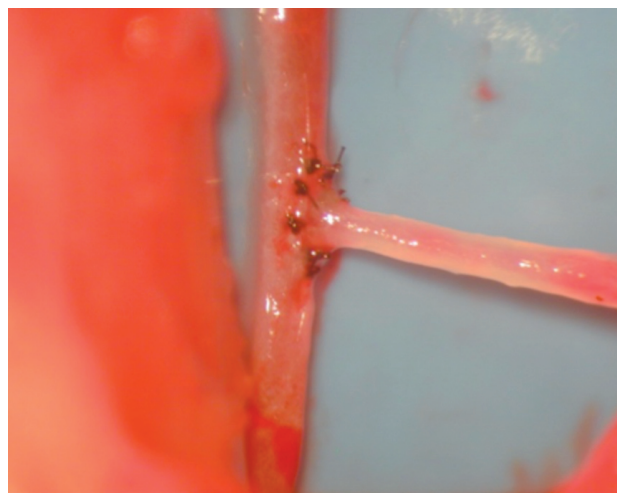


Fig. 14.41 *Middle caudal artery end-to-side to carotid artery – after completion of anastomosis*

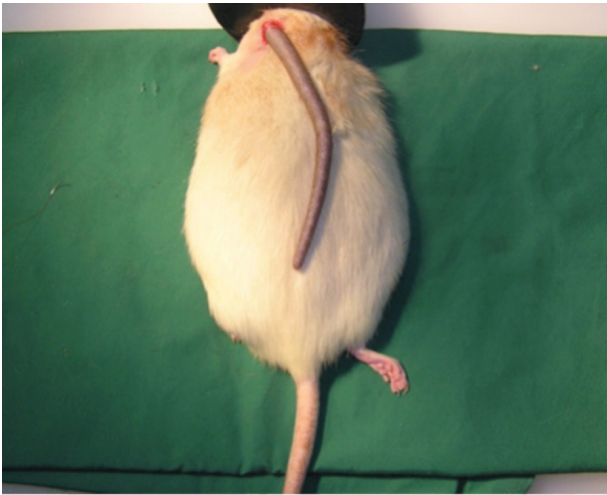


Fig. 14.42 Heterotopic tail allotransplantation immediately after surgery



Fig. 14.44 Comparison of donor's big toe – hind limb (left) to recipient's thumb – forepaw (right)



Fig. 14.43 Heterotopic tail allotransplantation after surgery – long term result



Fig. 14.45 Donor's big toe on hind leg

14.3.10 Heterotopic toe-to-thumb allogeneic transplantation on rats

(Brown Norway-to-Lewis) (Fig. 14.44–14.54)
 Vessels anastomoses – 5–6 stitches (11-0) – medial plantar artery to median artery end-to-end, medial plantar vein to cephalic vein end-to-end.
 Nerve repair – common digital nerve to recipient branch of the cutaneous nerve end-to-end.

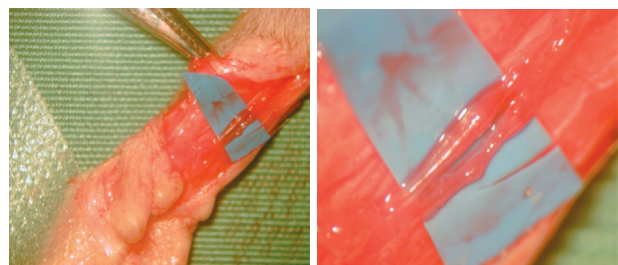


Fig. 14.46a,b Medial plantar artery and vein

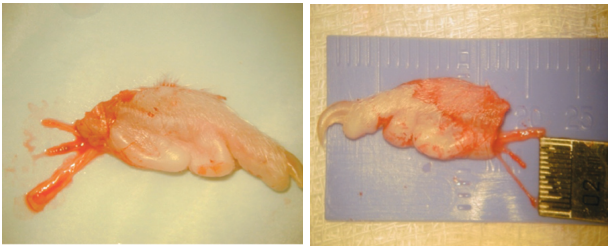


Fig. 14.47a,b Donor's big toe harvested

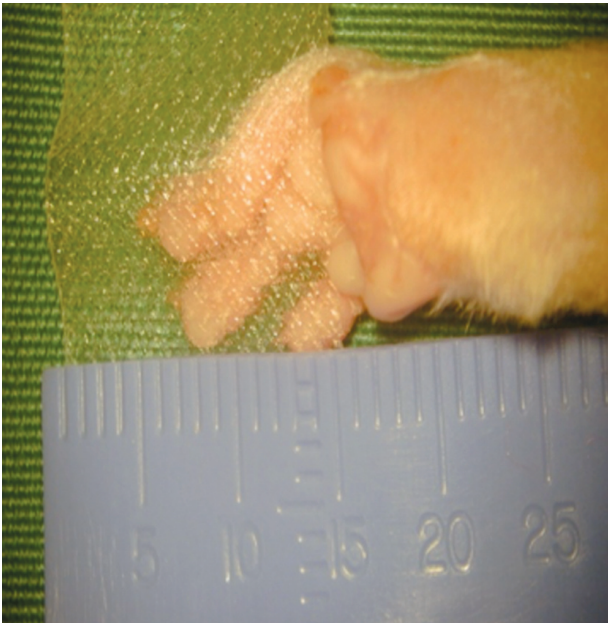


Fig. 14.48 Recipient's thumb ready for surgery (fore-paw)

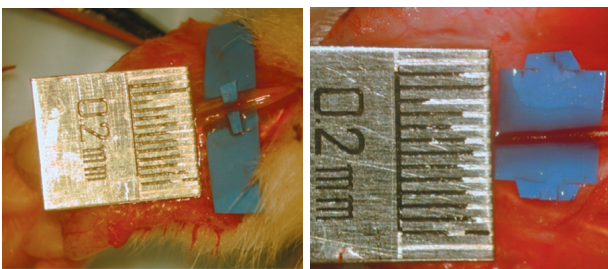


Fig. 14.49a,b Median artery



Fig. 14.50a,b Cephalic vein on recipient

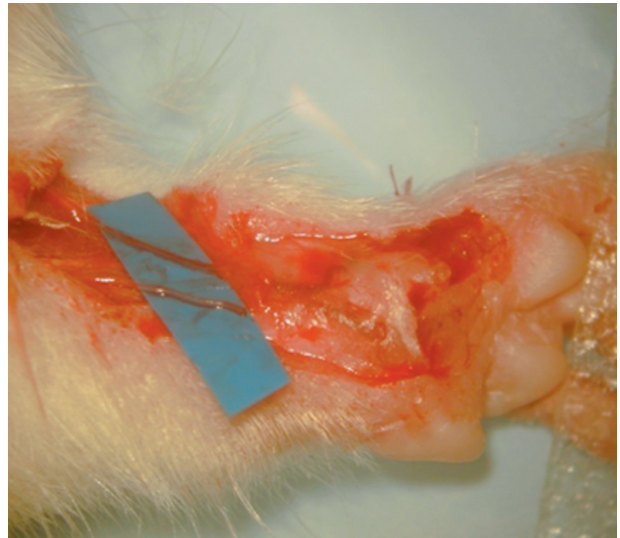


Fig. 14.51 Donor's big toe in place for transplantation

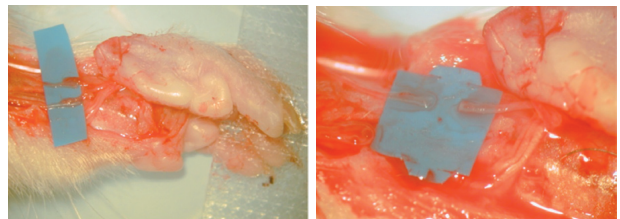


Fig. 14.52a-c Thumb ready for transplantation

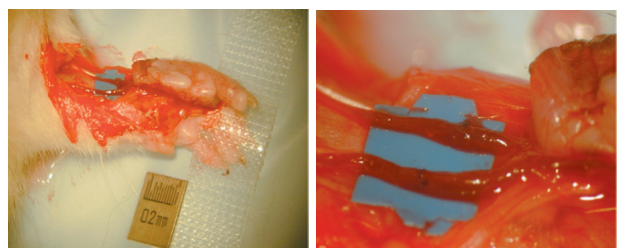
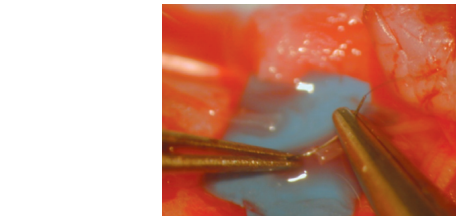


Fig. 14.53a,b Vessel anastomoses completed



Fig. 14.54 *Thumb-to-toe transplantation completed*

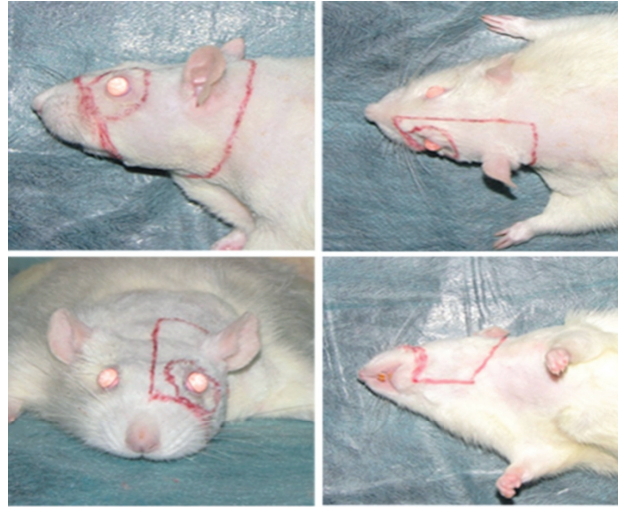


Fig. 14.57a–d *Marking on recipient*

14.3.11 Orthotopic hemiface allogeneic transplantation on rats

(Brown Norway-to-Lewis) (Fig. 14.55–14.62)

Vascular anastomoses between carotid artery and vein end-to-side.

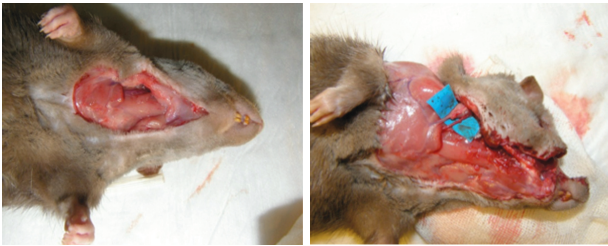


Fig. 14.55a,b *Preparation on donor*



Fig. 14.58 *Recipient ready for transplantation – left hemiface*

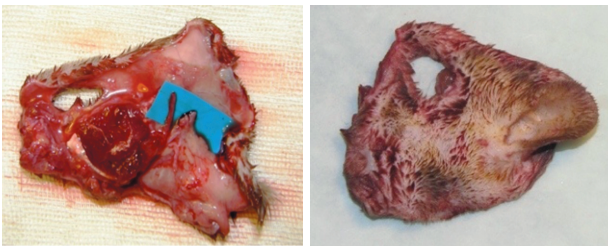


Fig. 14.56a,b *Hemifacial allograft harvested*

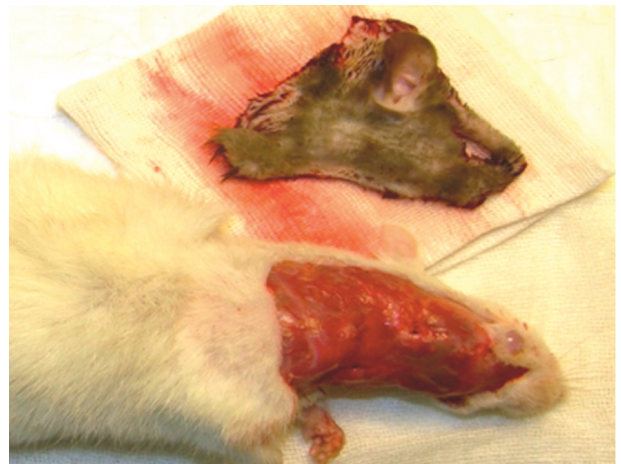


Fig. 14.59 *Recipient with hemifacial allotransplant ready for surgery – right hemiface*

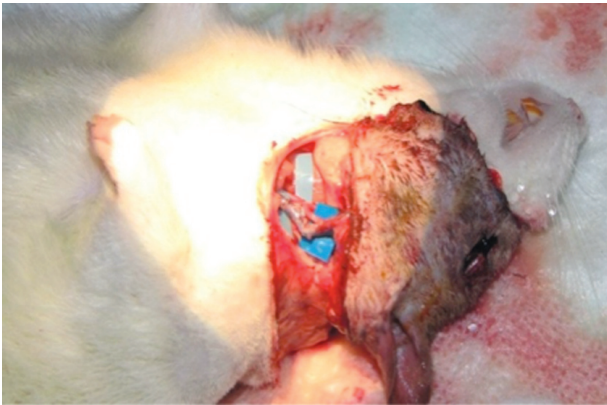


Fig. 14.60 *Vascular anastomoses for hemifacial allotransplantation*



Fig. 14.61a-c *Hemifacial allotransplantation immediately after completing surgery*



Fig. 14.62 *Hemifacial allotransplantation long-term result*

14.3.12 Heterotopic sternal allogeneic transplantation on rats

(Brown Norway-to-Lewis) (Fig. 14.63–14.66)
Vascular anastomoses between internal mammary vessels and femoral vessels end-to-side.



Fig. 14.63 *The donor Brown Norway rat thorax ready for harvesting the graft*

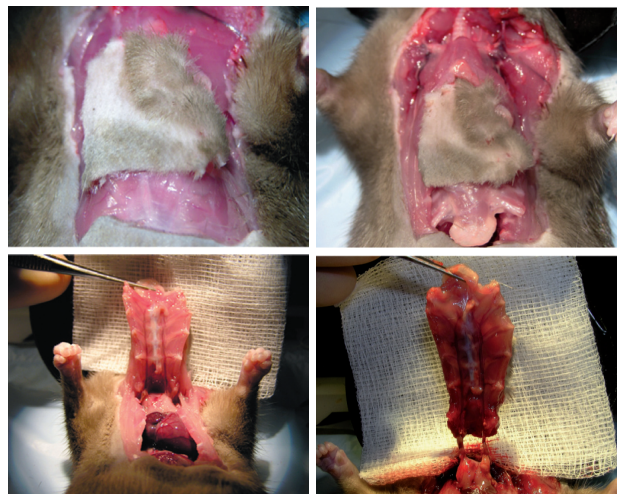


Fig. 14.64a-d *Harvesting of the donor sternum with exposed internal mammary vascular pedicle*



Fig. 14.65a,b *Sternal graft harvested and ready for transplantation*



Fig. 14.66 Sternal transplantation completed to the recipient inguinal area, skin paddle well vascularized

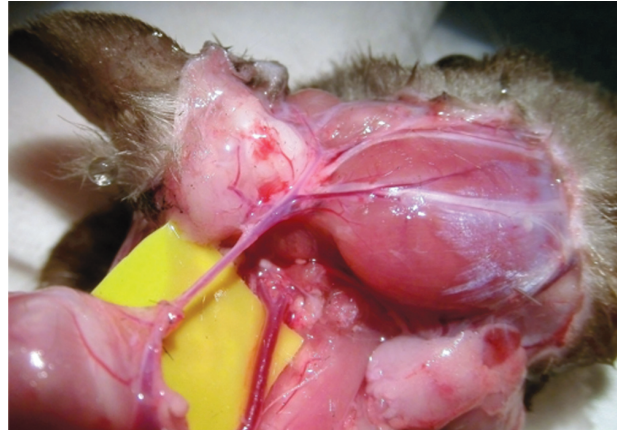


Fig. 14.68 Harvesting of donor ear with vascular preparation up to carotid vessels

14.3.13 Orthotopic ear allogeneic transplantation on rats

(Brown Norway-to-Lewis) (Fig. 14.67–14.70)
Vascular anastomoses between carotid vessels end-to-side.



Fig. 14.67 Donor Brown Norway ear with skin incision marking

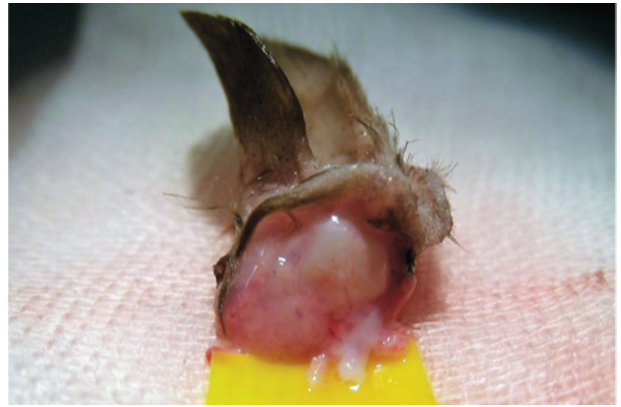


Fig. 14.69 Harvesting of donor's ear finished, ear ready for transplantation



Fig. 14.70 Ear transplantation completed, ear graft with an excellent blood supply

14.4 Immunosuppressive therapy

CTAs involve the interplay between the unique immunological characteristics of each individual component; skin, subcutaneous tissue, muscle, nerve, blood vessels and bone. Amongst these components, skin possesses the strongest antigenicity.

In the 1970's, single or combined use of Azathioprine, hydrocortisone, mercaptopurine and antilymphocyte serum protocols was common for immunosuppressive therapy. Improvements in graft survival rates were achieved; however, long-term survival was unobtainable due to complications from the side effects. In the 80's, the discovery of calcineurin inhibitors; Cyclosporine A (CsA) and Tacrolimus (FK506) greatly advanced immunosuppressive therapy. Initially protocols were developed using either CsA or FK506 as sole agents and this prolonged graft survival dramatically. These studies focused on optimizing dosages without inducing the known side effects. Following those reports, many protocols combining use of CsA or FK506 with other agents; Prednisone, Mycophenolate mofetil (MMF), 15-deoxyspergulin, anti-T cell receptor monoclonal antibody etc. were developed and examined. Most of the published work that followed, reported improvement in graft survival rates over that of the use of CsA or FK506 alone. Among those publications, Lanzetta's group was able to compare immunosuppressive therapy of actual human hand transplantation with that of their experimental animal research. Their triple combination of FK506, MMF and Prednisone immunosuppressive therapy in a stringent mismatched histocompatibility barrier across Brown Norway to Lewis rats was not only successful in tapering and withdrawal of the drug administration, but also achieved one-year graft survival without drug administration and interestingly, micro chimerism was detected.

Future research is directed at reducing morbidity associated with life-long immunosuppression administration. If successful, this will further widespread the adoption of CTAs.

14.5 Tolerance induction

The ultimate goal of CTAs is to achieve indefinite allograft acceptance without the need for immunosuppression, in other words to induce donor-specific tolerance. This concept has been validated in

many experimental CTAs, however, survival rates were unpredictable and unsatisfactory. Strategies for induction of tolerance in the nonhuman models in CTAs are divided into three major categories; T cell depletion, costimulatory receptor and/or signalling blockade, or haematopoietic chimerism induction. It is envisaged that dosage and timing of the drug administration, development of more intense receptor and/or signalling blockers, bone marrow infusion or simultaneous transplantation, and irradiation will lead to an interim pragmatic solution while research finds ways to deliver a successful tolerogenic therapy in the future. In addition, more studies on a non-human primate model are needed to apply these protocols to CTAs in humans as most of the work to date on tolerance induction was performed using small-animal models and may be misdirecting.

Conclusion

VCA are not life-saving procedures but they have capacity to transform the lives of patients.

Experimental models are a reliable tool in reconstructive transplantation research, allowing manipulation of multiple parameters involved in the vascularized composite allotransplantation. They can help to improve surgical techniques and permit better understanding of basic immunology of composite tissue grafts with the dynamics of rejection and possibilities to induce donor specific-tolerance.

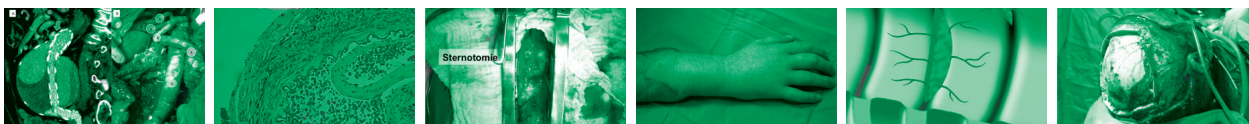
References

1. Arai K, Hotokebushi T, Miyahara H, Arita C, Mohtai M, Sugioka Y, Kaibara N. Limb allografts in rats immunosuppressed with FK506. I. Reversal of rejection and indefinite survival. *Transplantation* 1989; 48: 782–786.
2. Ayrou C, Lanzetta M, Chunasuwankul R, Gal A, Owen ER. Experimental transplantation Part I. Identification of an effective tapered triple combination immunosuppression regime. *Transplant Proc* 2004; 36: 669–674.
3. Black KS, Hewitt CW, Fraser LA, Howard EB, Martin DC, Achauer BM, Furnas DW. Composite tissue (limb) allografts in rats. II. Indefinite survival using low-dose cyclosporine. *Transplantation* 1985; 39: 365–368.

4. Doi K. Homotransplantation of limbs in rats. A preliminary report on an experimental study with nonspecific immunosuppressive drugs. *Plast Reconstr Surg* 1979; 64: 613–621.
5. Dorafshar AH, Bojovic B, Christy MR. Total face, double jaw, and tongue transplantation: An evolutionary concept. *Plast Reconstr Surg* 2013; 131: 241–251.
6. Dubernard JM, Owen E, Herzberg G, Lanzetta M, Martin X, Kapila H, Dawahra M, Hakim NS. Human hand allograft: report on first 6 months. *Lancet* 1999; 353(9161): 1315–1320.
7. Dubernard JM, Owen E, Herzberg G. First hand allograft. Early results. *Chirurgie* 1999; 124(4): 358–367.
8. Errico M, Metcalfe NH, Platt A. History and ethics of hand transplants. *JRSM Short Rep* 2012; 3(10)74.
9. Eun SC. Composite Tissue Allotransplantation Immunology. *Archiv Plast Surg* 2013; 40(2): 141–153.
10. Hewitt CW, Black KS, Fraser LA, Howard EB, Martin DC, Achauer BM, Furnas DW. Composite tissue (limb) allografts in rats. I. Dose-dependent increase in survival with cyclosporine. *Transplantation* 1985; 39: 360–364.
11. Huang WC, Lin JY, Wallace CG, Wei FC, Liao SK. Improving the safety of tolerance induction: chimerism and cellular co-treatment strategies applied to vascularized composite allografts. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 107901. doi: 10.1155/2012/107901 [Epub 2012 Oct 22].
12. Iyer S. Vascularised composite allotransplants: Transplant of upper extremities and face. *Indian J Plast Surg* 2015; 48(2): 111–118.
13. Kanatani T, Wright B, Lanzetta M, Molitor M, McCaughan GW, Bishop GA. Part III. Induction of tolerance in the rigorous strain combination of Brown Norway donor to Lewis recipient. *Transplant Proc* 2004; 36: 3276–3282.
14. Kern B, Sucher R. Small Animal Models for Reconstructive Transplantation. In Brandacher G. (ed.) *The science of reconstructive transplantation*. Springer 2015.
15. Khalifian S, Brazio PS, Mohan R, Shaffer C, Brandacher G, Barth RN, Rodriguez ED. Facial transplantation: the first 9 years. *Lancet* 2014; 384(9960): 2153–2163.
16. Kirk AD. Crossing the bridge: large animal models in translational transplantation research. *Immunol Rev* 2003; 196: 176–196.
17. Kizilisik A, al Sebayel M, Ramirez CB. Microsurgery training for transplantation research purposes. *Transplant Proc* 1998; 30(7): 3016.
18. Lanzetta M, Ayrout C, Gal A, Dereli Z, Wright B, Lauer C, Owen ER. Experimental transplantation. Part II. Excellent return and indefinite survival after immunosuppression withdrawal. *Transplant Proc* 2004; 36: 675–679.
19. Molitor M, Kanatani T, Lanzetta M. Hind-limb transplantation in the rat: surgical technique, anesthesia and early postoperative management. In Lanzetta M, Dubernard JM. (eds.) *Hand transplantation*. Springer-Verlag Italy 2007: 27–40.
20. Muramatsu K, Doi K, Kawai S. Limb allotransplantation in rats: combined immunosuppression by FK-506 and 15-deoxyspergulin. *J Hand Surg Am* 1999; 24: 586–593.
21. Shapiro RI, Cerra FB. A model for reimplantation and transplantation of a complex organ: the rat hind limb. *J Surg Res* 1978; 24(6): 501–506.
22. Siemionow MZ, Izycki DM, Zielinski M. Donor-specific tolerance in fully major histocompatibility complex-mismatched limb allograft transplants under an anti-T cell receptor monoclonal antibody and cyclosporine A protocol. *Transplantation* 2003; 12: 1662–1668.
23. Swearingen B, Ravindra K, Xu H, Wu S, Breidenbach WC, Ildstad ST. The science of composite tissue allotransplantation. *Transplantation* 2008; 86(5): 627–635.
24. Ulusal BG, Ulusal AE, Ozmen S, Zins JE, Siemionow MZ. A new composite facial and scalp transplantation model in rats. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112: 1302–1311.
25. Unadkat JV, Schneeberger S, Goldbach C, Solari MG, Washington KM, Afrooz PN. Investigation of antibody-mediated rejection in composite tissue allotransplantation in a rat limb transplant model. *Transpl Proc* 2009; 41(2): 542–545.
26. Ustüner ET, Zdichavsky M, Ren X, Edelstein J, Maldonado C, Ray M, Jevans AW, Breidenbach WC, Gruber SA, Barker JH, Jones JW. Long term composite tissue allograft survival in a porcine model with cyclosporine/mycophenolate mofetil therapy. *Transplantation* 1998; 66: 1581–1587.
27. Weihua G. Rodent transplantation medicine. In Weihua G. (ed.) *Rodent transplantation medicine*. Springer 2015.

28. Yan Y, MacEwan MR, Hunter DA, Farber S, Newton P, Tung TH, Mackinnon SE, Johnson PJ. Nerve regeneration in rat limb allografts: evaluation of acute rejection rescue. *Plast Reconstr Surg* 2013; 131(4): 499e–511e.
29. Zamfirescu D, Lascar I. A review of current strategies to achieve tolerance in animal models. In Lanzetta M (ed.) *Hand transplantation*. Springer 2007: 79–93.
30. Zamfirescu, DG, Bularda A, Petrascu, E, Popoviciu, C, Lanzetta, M, Lascar, I. Microsurgical models for vascularized composite allotransplants in rats: 1979. *Transplantation* 2012; 94(10S): 957.
31. Zor F, Siemionow M. Vascularized composite allotransplantation models. In Siemionow M. (ed.) *Plastic and reconstructive surgery: Experimental models and research designs*. Springer 2015.

Speciální část



Hand transplantation – the present and the future

Palmina Petruzzo, Marco Lanzetta

15.1 History and definition

The first successful hand allotransplantation was performed on September 23, 1998, in Lyon, France, by an international team. The two authors were part of the team. This date started the Vascularised Composite Allografts (VCA) era.

VCA means simultaneous transplantation of several tissues of different embryonic origin and of different antigenic load. The large majority of performed VCAs to date were upper extremity allotransplantations. According to the International Registry of Hand and Composite Tissue Transfer (IRHCTT), 75 patients have undergone an upper extremity transplantation worldwide (42.7% unilateral and 57.3% bilateral).

15.2 Selection of candidates

In upper extremity allotransplantation the main indication for a VCA is a monolateral or bilateral amputation in selected patients. As reported by a North-American surgeons' survey in 2009, bilateral amputees are ideal candidates. Preferably, a good candidate should be clinically healthy, without contraindications to the immunosuppressive treatment, motivated and compliant to the immunosuppression and the rehabilitation program.

At the moment, most of data are stored in the IRHCTT filing records. The large majority of recipients were young (median age 33.5 years), males, who suffered a monolateral or bilateral traumatic amputation, although some patients were amputated after sepsis. The level of amputation was distal (wrist or

distal forearm) in 60% of cases while in the remaining patients the level was more proximal (proximal forearm or arm level).

15.3 Surgical procedure and rehabilitation program

Hand or forearm/arm transplantation is technically similar to replantation. The sequence of repair of the different tissues varied considerably, however in 100% of hands bone fixation was performed immediately, and this was followed by arterial and venous anastomoses in 55% of cases, then by suture of nerves and/or tendons. Except for the cases of arm transplantation, two arteries were anastomosed in 91% of grafted hands while in 9% only one artery; the number of veins varied from 1 to 5 veins. Median and ulnar nerves were always repaired, the radial nerve was reconstructed in 53% of grafted hands,



Fig. 15.1 Harvested donor's hand ready for transplantation (courtesy of Dr. Lanzetta)

while in 13% of grafted hands were sutured 4 nerves and in 5% of hands 5 nerves. In 49% of cases tendon repair was achieved by suturing individual tendons, in 15% of cases in groups (Pulvertaft technique) and in 26% with mixed procedure, while in 10% using other techniques (Fig. 15.1, 15.2 and 15.3).



Fig. 15.2 *Hand transplant perfusion (courtesy of Dr. Lanzetta)*



Fig. 15.3 *Hand transplantation accomplished – the matching between donor and recipient (courtesy of Dr. Lanzetta)*

Following upper extremity transplantation a long rehabilitation program was required to obtain sensory and motor recovery. Upper extremity transplantation needs an intensive rehabilitation. At present a common rehabilitative protocol does not exist but each team used a program, which is constituted of different phases and varies on the basis of amputation level and several variables such as age, co-morbidities and complications. Functional recovery is a long process and the rehabilitation program has to

help the patient during this prolonged period (from many months to several years).

The program starts as soon as possible (usually after the first 24 hours). The first phase of the programs usually includes management of oedema and scars to avoid tissue adherences. Passive mobilization of all the joints, static splints to protect the grafted extremities and to regain the „image“ of the upper extremities' length, is followed by the first active controlled movements. Electrostimulation of intrinsic muscles should be started as soon as possible to favour wound healing and maintenance of neuromuscular junctions. After this first period the rehabilitation program is based on the active mobilization to improve forearm pronation, wrist and finger extension as well as the reintegration of the grafted hands in the body image, and on the use of dynamic splints to facilitate a good balance between extensor and flexor tendons.

Since 3 months bone consolidation and tendon repair have occurred and active mobilization on the resistance is possible. In this period the treatment consists of intensive exercises emphasizing mobility and muscular strengthening as well as a cognitive training based on exercises under the guidance of a trained professional to facilitate the cortical re-organization process. Some teams used several Perfetti's exercises in the cognitive training.

In the late phase the program is based on exercises, which induce a further recovery of discriminative and haptic sensitivity and a subtler motor coordination. In this final phase all the exercises have to improve the patients' ability to perform all daily activities and their complete autonomy.

Patient motivation is indispensable in the long and slow rehabilitation period, which can last many months and, sometimes, years.

15.4 Immunosuppression

Immunosuppressive therapy included an induction therapy (anti-thymocyte globulins in 51% of the patients, Alemtuzumab in 24% and Basiliximab in 20% of the cases). A maintenance therapy including low dose of steroids, Tacrolimus and Mycophenolate mofetil was usually administered in the first 3–6 months after the transplantation. It was modified in about 40% of the recipients during the follow-up with withdrawal of steroids or/and Mycophenolate mofetil

in several cases as well as switch from Tacrolimus to Sirolimus in some cases to avoid anti-calcineurin toxicity. In six cases the recipient received an infusion of donor bone marrow and the maintenance therapy was based on Tacrolimus only. Unfortunately none of them developed tolerance. One of the patients lost the graft due to multiple episodes of rejection correlated to non-compliance.

At present the necessary life-long therapy is a major drawback of a VCA, due to the possible complications and side-effects.

Data show that hand transplanted patients developed the same complications reported in solid organ transplantation, either metabolic (hyperglycaemia and diabetes mellitus, arterial hypertension, increased serum creatinine values, including two cases of end-stage renal disease requiring haemodialysis and kidney transplantation, respectively), opportunistic infections (including several cases of sepsis) and malignancies (one case of lymphoproliferative disease, one basal cell carcinoma and one squamous cell carcinoma).

15.5 Patient and graft survival

The IHCTTR reports a survival rate of 95.5%, regardless of length of follow-up. One patient died after simultaneous face and bilateral hand transplantation due to severe anoxia 65 days after surgery; another one after bilateral arm transplantation for pulmonary edema and congestive heart failure one day post-operatively; a third case died from sepsis on day 101 post-operatively; another case after simultaneous upper and lower extremity transplantation has been reported.

Total graft survival in upper extremity transplantation is currently 81.8%, taking into consideration all follow-up brackets. In 5 cases failure occurred immediately after surgery (poor vascularization or infectious complications) and in other 5 cases during the long-term follow-up, due to chronic rejection and/or graft vasculopathy.

Two cases of simultaneous face and bilateral hand transplantation are included in the first group: one of them has lost one of the grafted hand before dying from complications while in the second case both hands were lost but the face survived.

If we analyze separately the Chinese experience reported in the literature, it includes twelve reci-

ipients, among them, seven have lost their grafted hands in the long-term follow-up, due to non-compliance to the immunosuppressive therapy for different reasons.

Although in VCA there is a high incidence of acute rejection episodes, the rate of chronic rejection and graft loss remain low. 87% of the recipients experienced at least one episode of acute rejection (ranging from 6 months to 18 years) while only 10.9% reported signs of chronic rejection or/and graft vasculopathy. In the majority of these cases non-compliance of the patients or decrease in the immunosuppressive treatment were reported. The acute rejection episodes when promptly reported and treated do not seem to influence chronic rejection development or graft loss. The incidence and the role of donor specific antibodies in this field of transplantation remain still unknown (Fig. 15.4).



Fig. 15.4 Hand rejection in 24 months – steroid iv and topical (courtesy of Dr. Lanzetta)

15.6 Outcomes

The purpose of a VCA is to improve the patients' quality of life. Upper extremity allotransplantation allows to reconstruct the patient's anatomical integrity by restoring his/her manual functionality and body appearance. It is considered a life-enhancing procedure. However, quality of life is a subjective concept; for some patients, body image or a sense of restored integrity may be more important than functional improvement. For others, complications of the procedures and/or side-effects due to the immunosuppressive treatment may have such a negative impact on their quality of life so that a good functional

recovery becomes irrelevant. Although functional recovery after a monolateral or bilateral hand transplantation does not necessarily correlate with quality of life, it is important to quantify the results. The two most used score systems are the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire (DASH) and the Hand Transplant Score System (HTSS). The DASH measures functional outcomes after surgery, yields less useful information about the subjective and qualitative experience of the patient, and is not specific to hand transplantation. The Hand Transplant Score System measures psychological and social acceptance including social behaviour, affection, and body image. There is also a section on patient satisfaction, general well being, and quality of life. However, this score is designed for post-transplantation assessment only. Functional recovery is difficult to be evaluated not only because the teams use different systems of evaluation, but also because of the different levels of amputation of the recipients. It is difficult to compare a patient who received unilateral hand transplantation at wrist level with another one who received a bilateral upper extremity transplantation mid-arm level. Although all these metric limitations the recipients transplanted after a distal amputation showed a sensorymotor recovery that improved at least in the first 2–3 years after the transplantation with recovery of the protective sensibility,

a partial discriminative sensibility, limited intrinsic recovery and weak grip strength. The process of recovery was present but less fast and more incomplete in the very proximal level amputated patients. Both groups of patients showed a significant improvement in their ability to perform all daily activities including dressing, driving, riding motorcycles, returning to an occupation. The more proximal is the level of amputation, the more severe is the functional disability particularly when it is bilateral. Consequently, the functional recovery reported also in these patients showed a great improvement compared to their status before the transplantation (Fig. 15.5).

Conclusions

At the beginning of the VCA era the functional recovery of the transplanted hands was uncertain, while at present it has been demonstrated; it is based on the capability of the peripheral nerves to regenerate and on cerebral cortex re-organization, which was showed by functional magnetic resonance studies.

Patients' compliance to the immunosuppressive treatment and to the rehabilitation program is mandatory to achieve a good result.

A careful selection of the recipients using strict inclusions criteria is indispensable, as it should not

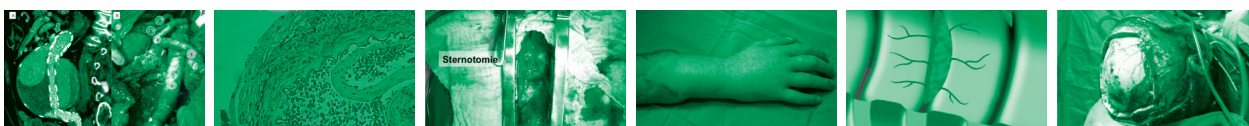


Fig. 15.5 *Italian hand transplant programme patients after transplantation (courtesy of Dr. Lanzetta)*

be forgotten that VCAs are not life-saving transplants. Upper extremity allotransplantation is still a relatively novel field of transplantation, requiring a multidisciplinary approach for the evaluation and management of complex medical, psychiatric and social issues in order to limit patient risk as much as possible.

References

- Dubernard JM, Owen E, Lefrançois N, Petruzzo P, Martin X, Dawahra M, Julien D, Kanitakis J, François C, Préville X, Gebuhrer L, Hakim N, Lanzetta M, Kapila H, Herzberg G, Revillard JP. First human hand transplantation. Case report. *Transpl Int* 2000; 13(Suppl 1): S521–524.
- Gummeson C, Atroshi I, Ekdahl C. The disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) outcome questionnaire: longitudinal construct validity and measuring self-rated health change after surgery. *BMC Musculoskelet Disord* 2003; 16(4): 11.
- http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/OPTN_Policies.pdf#nameddest=Policy_12 (accessed October 1, 2015)
- Kanitakis J, Karayannopoulou G, Lanzetta M, Petruzzo P. Graft vasculopathy in the skin of a human hand allograft: implications for diagnosis of rejection of vascularized composite allografts. *Transplant Int* 2014; 27: e118–123.
- Kaufman CL, Marvin M, Ouseph R, Manon-Matos Y, Blair B, Kutz J. Evidence for chronic rejection of the skin and adnexal structures in a hand transplant recipient at six years post-transplant without significant graft vasculopathy. *Am J Transplant* 2013; 13 (S5): 286.
- Kaufman CL, Ouseph R, Blair B, Kutz JE, Tsai TM, Scheker LR, Tien HY, Moreno R, Ozyurekoglu T, Banegas R, Murphy E, Burns CB, Zaring R, Cook DF, Marvin MR. Graft vasculopathy in clinical hand transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12: 1004–1016.
- Lanzetta M, Petruzzo P. A comprehensive functional score system in hand transplantation. In Lanzetta M, Dubernard JM. (eds.) *Hand transplantation*. Springer-Verlag Italy 2007: 355–362.
- Mathes DW, Schlenker R, Ploplys E, Vedder N. Survey of North American Hand Surgeons on their current attitudes towards hand transplantation. *J Hand Surg* 2009; 34(5): 808–814.
- Morelon E, Kanitakis J, Petruzzo P. Immunological issues in clinical composite tissue allotransplantation: where do we stand today? *Transplantation* 2012; 93: 855–859.
- Pei G, Xiang D, Gu L, Wang G, Zhu L, Yu L, Wang H, Zhang X, Zhao J, Jiang C, Wang Z, Liu W. A report of 15 hand allotransplantations in 12 patients and their outcomes in China. *Transplantation* 2012; 94: 1052–1059.
- Petruzzo P, Gazarian A, Kanitakis J, Parmentier H, Guigal V, Guillot M, Vial C, Dubernard JM, Morelon E, Badet L. Outcomes after bilateral hand allotransplantation: a risk/benefit ratio analysis. *Ann Surg* 2015; 261: 213–220.
- Petruzzo P, Lanzetta M, Dubernard JM, Landin L, Cavadas P, Margreiter R, Schneeberger S, Breidenbach W, Kaufman C, Jablecki J, Schuind F, Dumontier C. The International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation. *Transplantation* 2010; 90(12): 1590–1594.
- Schneeberger S, Gorantla VS, Brandacher G, Zeevi A, Demetris AJ, Lunz JG, Metes DM, Donnerberg AD, Shores JT, Dimartini AF, Kiss JE, Imbriglia JE, Azari K, Goitz RJ, Manders EK, Nguyen VT, Cooney DS, Wachtman GS, Keith JD, Fletcher DR, Macedo C, Planinsic R, Losee JE, Shapiro R, Starzl TE, Lee WP. Upper extremity transplantation using a cell-based protocol to minimize immunosuppression. *Ann Surg* 2013; 257(2): 345–351.
- Shores JT, Brandacher G, Lee WP. Hand and upper extremity transplantation: an update of outcomes in the worldwide experience. *Plast Reconstr Surg* 2015 Feb; 135(2): 351e–360e.
- The Chauvet 2014 Meeting Report: Psychiatric and Psychosocial Evaluation and Outcomes of Upper Extremity Grafted Patients. Jowsey-Gregoire SG, Kumnig M, Morelon E, Moreno E, Petruzzo P, Seulin C. *Transplantation* 2015, Dec 4.
- www.handregistry.com (accessed January 31, 2016)



Face transplantation

Nicco Krezdorn, Mario A. Aycart, Muayyad Alhefzi, Sebastian Fischer, Yannick Diehm, Ericka M. Bueno, Bohdan Pomahac

Patients with severe facial disfigurement suffer not only from difficulties with aesthetic appearance but also from limited functional capacities. Over the last decade Facial Transplantation (FT) has been evolving from an initially experimental setting to a valid clinical reality. In many cases it is the only true therapeutic option for adequate restoration, superior to conventional reconstructive surgery with both life-changing and life-giving results. The numbers of centers worldwide offering this treatment has been constantly growing. Dubernard et al. performed the first partial face transplant in 2005. Today, a total of 35 face transplants have been performed worldwide, with 19 being partial and 16 full face transplants (Table 16.1). Despite all advances in the field the risks of malignancies, opportunistic infections, metabolic disorders and renal impairment remain, as well as the risk of acute and chronic rejection. Thus, the decision to expose otherwise healthy patients to lifelong immunosuppression needs to be weighed carefully. The following chapter tries to elucidate all aspects related to facial transplantation: from indication and patient selection, technical aspects of the surgical procedure to functional outcomes, complications and immunological considerations.

16.1 Indications and patient selection

Patient selection should always occur in a multidisciplinary fashion. Cases and experiences are still limited, so that every case requires meticulous planning and consideration of the specific anatomical and medical circumstances and potential challenges of the respective patient. As the long-term outcomes of Facial Transplantation (FT) are yet unknown and the risk of potential graft lost persists, microsurgi-

cal lifeboats and salvage plans must be present from the beginning as part of the surgical plan and informed consent. Prior to the consideration of a FT, the team must have evaluated and considered all conventional reconstructive treatments regarding each functional and aesthetic outcome. We regard a thorough psychological assessment as mandatory. The patients do not only need to cope with an extensive surgical procedure and prolonged recovery phase but also the psychological burden of receiving a foreign face. Furthermore an intact social network to support the patient and ensure his compliance is essential.

The Department of Plastic Surgery at Brigham and Women's Hospital (BWH) was granted approval for partial FT in 2008. The inclusion criteria developed in our center require the patient to be between 18 and 60 years of age. The defect needs to be greater than 25% of the face and/or comprise loss of one or more major facial features, such as nose, lip(s) or eyelid(s). Full facial defects and patients who retain significant functional deficits have been added since. Published indications for FT comprise trauma, congenital deformities and tumor excisions.

16.2 Principles and procedural details

Facial transplantation, though very complex, can be regarded as a combined operation of several conventional reconstructive surgical techniques. It is a complex (osteo)-myocutaneous-free flap with anastomoses of arterial and venous vessels as well as both sensory and motor nerves to which some general guidelines apply. Due to the individual underlying facial defects, planning of the design however should be individualized. Extensive pre-operative radiologic

Table 16.1 Overview of worldwide facial transplants, information derived from publications as well as media communications

Patient	Year of operation	Indication	Defect	Transplant
1	2005	Dog bite	Cheek, nose, lips, chin	Partial Face
2	2006	Bear bite	Cheek, nose, upper lip, maxilla, orbital, wall, zygoma	Partial Face
3	2007	Neurofibromatosis	Forehead, brows, eyelids, nose, lips, cheeks	Partial Face
4	2008	Ballistic trauma	Lower eyelids, nose, upper lip, orbital floor, zygoma, maxilla	Partial Face
5	2009	Ballistic trauma	Nose, lips, maxilla, mandible	Partial Face
6	2009	Third degree burn	Forehead, nose, eyelids, ears, cheek	Partial Face
7	2009	Electrical burn	Lower eyelid, cheek, nose, lips, maxilla, zygoma	Partial Face
8	2009	Ballistic trauma	Cheek, nose, lips, maxilla, mandible	Partial Face
9	2009	Cancer	Lower lip, tongue, floor of mouth, mandible	Partial Face
10	2009	Ballistic trauma	Nose, lips, mandible	Partial Face
11	2010	Neurofibromatosis	Cheek, lips, chin, mandible	Partial Face
12	2010	Ballistic trauma	Eyelids, nose, lips, lacrimal apparatus, zygoma, maxilla, mandible	Full Face
13	2010	Neurofibromatosis	Eyelids, ears, nose, lips, oral mucosa	Full Face
14	2011	Electrical burn	Forehead, eyelids, left eye, nose, cheek, lips	Full Face
15	2011	Ballistic trauma	Nose, mandible, maxilla	Partial Face
16	2011	Ballistic trauma	Nose, mandible, maxilla	Partial Face
17	2011	Electrical burn	Forehead, eyelids, nose, cheek, lips	Full Face
18	2011	Chimpanzee bite	Forehead, eyelids, eyes, nose, lips, maxilla, mandible	Full Face
19	2011	Ballistic trauma	Eyes, eyelid, cheek, nose, maxillae, mandible, lip	Partial Face
20	2012	Burn	Forehead, nose, cheeks, lips	Full Face
21	2012	Burn		Full Face
22	2012	Ballistic trauma	Nose, upper lip, maxilla, mandible	Partial Face
23	2012	Ballistic trauma	Forehead, eyelids, nose, cheek, lips, zygoma, maxilla mandible	Full Face
24	2012	Burn	Forehead, eyelids, nose, cheeks, lips	Full Face
25	2012	Vascular tumor	Lower eyelid, maxilla, tongue	Partial Face
26	2013	Chemical burn	Nose, lips, eyelids, forehead, cheek, ears, eyes, neck	Full Face
27	2013	Blunt trauma	Nose, lips, eyelid, cheek, maxilla	Partial Face
28	2013	Ballistic trauma	Forehead, eyelids, left eye, nose, cheek, mandible	Full Face
29	2013	Ballistic trauma	Scalp, forehead, eyelids, nose, left eye, maxilla, mandible, tongue	Full Face
30	2013	Neurofibromatosis	Forehead, eyelids, nose, maxilla, lips, mandible	Full Face
31	2013	Ballistic trauma	Forehead, lips, nose, maxilla, mandible	Partial Face
32	2014	Ballistic trauma	Forehead, nose, lips, lower face	Full Face
33	2014	Blunt trauma	Scalp, forehead, eyelids, nose, eye, maxilla, cheeks	Partial Face
34	2014	Ballistic trauma	Nose, maxilla, lips, mandible, cheeks	Partial Face
35	2015	Arteriovenous malformation	Lower face, neck, lips, tongue, pharynx	Full Face

36	2015	Electrical burn	Forehead, nose, lips	Partial Face
37	2015	Thermal burn	Scalp, forehead, eyelids, nose, cheeks, lower face, ears, lips, neck	Full Face
38	2016	Ballistic trauma	Nose, maxilla, lips, mandible, tongue	Full Face
39	2016	Ballistic trauma	Nose, maxilla, mandible, palate, teeth, cheeks	Partial Face
40	2017	Ballistic trauma	Scalp, forehead, eyelids, orbit, nose, upper cheeks, maxilla, mandible, teeth	Full Face

evaluation is paramount. This is necessary to clearly assess bony and skeletal defects as well as the extent of the soft tissue defect. Computerized Tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) serve best to generate data that can be reconstructed three dimensionally and visualize the involved structures. Clinical evaluation and assessment of head and neck as well as jaw range of motion and mobility of important functional structure like the tongue have been shown to be beneficial to prevent late complications.

Safe vascular anastomoses call for CT angiography with corresponding 3D reconstruction to determine the best anatomic site and potential pitfalls upfront. The size of the defect and need for skeletal components define the vessels that should be selected for anastomoses. The well developed anastomotic network between the distal branches of the sphenopalatine artery and the superior labial artery guarantee especially at the mental and infraorbital foramina a stable retrograde flow. This allows facial allografts to be adequately perfused by the facial artery alone even with larger bony parts like the anterior part of the mandible and maxilla. This needs to be considered when planning for osteotomies to ensure the integrity of these structures for optimal perfusion. Nonetheless, the surgeon should aim for multiple arterial and venous anastomoses to ensure adequate perfusion of the graft under all circumstances. It should be noted, that when planning on using the superficial temporal artery for FT the inclusion of the parotid gland may become necessary. This renders the procedure more complex and time-consuming and may risk exceeding the maximum allowable ischemia time of muscular tissue of 4 hours. In this case superficial parotidectomy should be considered, not only to achieve a more pleasing aesthetic outcome but also for facilitating targeted nerve coaption which has been shown to lead to faster nerve recovery and minimizes the risk of synkinesis. To maximize functional sensorimotor outcomes, we suggest

performing all neurotaphies as primary tension-free repairs. In cases where this is not feasible, nerve grafting or nerve transfer according to principles of conventional reconstruction of the head and neck can be performed at a later stage.

For better monitoring of the graft as well as for biopsies we advocate the transplantation of an additional sentinel flap i.e. radial forearm flap (Fig. 16.1, 16.2, 16.3 and 16.4).



Fig. 16.1 Fifty seven years old female patient after animal attack with defect of forehead, eyelids, eyes, nose, lips, maxilla and mandible (courtesy of Dr. Pomahac)



Fig. 16.2 Immediately after mail facial allograft harvesting – picture from the operating room with isolated facial allograft (courtesy of Dr. Pomahac)



Fig. 16.3 Immediately after full face transplantation (courtesy of Dr. Pomahac)



Fig. 16.4 Four years after the procedure (courtesy of Dr. Pomahac)

16.3 Functional outcomes

The reconstruction of severe facial disfigurements with FT serves on the one hand for the restoration and generation of an intact human physical appearance and satisfactory aesthetic results. Apart from this it aims to address the various functional aspects for which a face is responsible: Breathing, eating, tasting, smelling, speaking, facial expressions and sensation. In many cases, patients for whom a FT is discussed, lack several of these essential functions, which impair every day activities, social life, communication and at times may even be life-threatening. Patients that are not able to smell any more due to destruction of nasal structures are at risk of endangering themselves as they cannot recognize harmful smells such as gas, smoke or toxic nutrients. Successful FT can render gastrostomy necessary in cases of trismus and impaired mastication as well as tracheostomy for patients with upper airway obstruction. These restorative aspects weigh in favor of this extensive procedure with regard to the surgical risks and necessary lifelong immunosuppression.

In our cohort of patients who received FT, five of seven had substantially injured facial functions due to initial trauma. Nasal obstruction with compromised perception of odors was present in two patients. Two patients had permanent tracheostomy due to upper airway obstruction, which was present in all patients. All 7 patients had restricted ingestion capabilities with one patient requiring gastrostomy tube. Despite previous reconstructive procedures including the use of free tissue transfer, there remained significant impairment of facial muscle function and therefore facial expression as well as comprehensible oral expression due to scarring, missing muscles or soft tissue. The potential to restore at least one and/or all of these functions in selected patients with one operation makes FT such a promising procedure.

With regard to our patients, we were able to improve all aspects of facial impairment in all 7 patients, with a follow-up period of at least one year. Smelling could be restored through the creation of unobstructed nasal airflow and rendered tracheostomy in both affected patients redundant. Volumetric measurements of airway volume (CT) showed a significant increase and endoscopic biopsies of transplanted airway tissue revealed viable respiratory mucosa. The restoration of oral range of motion enabled all patients to eat and drink normally, enabling gastrostomy

tube removal. In order to objectively assess speech faculty, blinded intelligibility tests were performed and showed near normal levels in all patients. The results are part of ongoing research efforts to detail the speech therapy and recovery in our cohort of patients. A 12–60 months (mean 43 months) follow-up period for five of our patients with regard to sensory and motor re-innervation showed stable restoration of sensation and facial expressions. Though constantly rising, so far only about 50% of the worldwide FT cases have reported in detail with regards to functional outcomes. Pre-operative impairments of facial functions were partially reported for the 28 patients with FT at other centers. Breathing was impaired in 9 patients with all requiring tracheotomy, smelling was hindered in 1 patient. Eating was reduced in 9 patients, 3 of which needed gastrostomy tubes. Speech was limited in 18 cases and labial competence was impaired in 13 cases. Sensory function pre-operatively was not reported, but was most likely reduced in all patients considering the initial trauma and preceding reconstructive procedures.

Post-transplant reporting of functional outcomes and/or improvements is not available for all patients. Improvements in eating abilities have been described in 17 patients; facial sensation improved in 14 cases. Amelioration of breathing was reported as 93%, speaking as 71% and grimacing as 71% of the published cases. Lack of reporting, publishing, or perceived sub-optimal functional results may serve as explanations for the low number of available data to date. To avoid speculation about outcomes and to prevent unwarranted criticism over this live-giving and highly successful procedure, future focus should be directed to the detailed and potentially standardized reporting of pre- and post-transplant functional outcomes. This would help facial transplantation and VCA in general to develop from an experimental status to an established viable restorative procedure.

16.3.1 Immunological aspects

The primary challenge of Vascularized Composite Allografts (VCA) versus Solid Organ Transplantation (SOT) with respect to immunology derives from the fact, that a VCA organs such as the face comprises a multitude of different tissues of varying immunogenicity. VCA organs consist of bone, bone marrow, cartilage, muscle, fat, vasculature, skin and other tissues. Not only is skin considered to be the

most immunogenic human tissue, but it contains in itself more T cells – known as resident memory T cells – than are circulating the blood. Other tissues within a VCA also contain immune cells, basically rendering such a graft into a „graft of donor immune cells“. Placing a VCA graft into a recipient with a previously competent immune system has initially raised concerns in terms of immunogenicity and therefore required immunosuppression.

Immunosuppressive regimens have been adapted from kidney transplantation with good results thus far. It comprises induction prior to transplantation and lifelong maintenance therapy. Directly preceding the procedure the recipient receives an agent to deplete lymphocytes, such as polyclonal anti-thymocyte globulin (ATG) or anti-interleukin-2 (IL-2) receptor monoclonal antibodies (Basiliximab or Alemtuzumab) followed by standard triple immunosuppressive drug therapy with a Calcineurin Inhibitor (CNI), Mycophenolate mofetil (MMF) and methylprednisolone taper. The very same agents – Tacrolimus (CNI), Cellcept and Prednisone (steroid) – are used as long-term maintenance therapy. Relatively high levels of these agents are necessary in VCA and place the patients at risk of developing related complications such as metabolic disorders, renal failure or secondary malignancies. Balancing the reduction of these immunosuppressants while preventing rejection, pose a constant challenge over the course of a lifetime of the patient. Strict adherence to the prescribed regimen is therefore paramount. Nonetheless one or more episodes of acute rejection within the first year have been observed in most of our patients. New immunosuppressive treatment strategies have been recently adapted to the field of FT. We successfully converted one of our patients to Belatacept (Nulojix), a compound that suppresses the immune system by blocking the activation of T cells via inhibition of the costimulation, and only requires monthly application. Still experimental therapies investigate the use of anti-IL-2 agents such as Aldesleukin (Proleukin).

One of the main advantages of VCA over SOT is the fact, that the graft can often be visually inspected. A conceptually appealing facet of VCA monitoring is that episodes of rejection can be detected earlier. Swelling, progressively worsening erythema, induration or mucosal ulcerations are signs of rejection in FT. Histopathological assessment of skin biopsies is mandatory for confirmation and grading when

rejection is suspected. Rejection is graded using the BANFF system:

- grade 0 – no or rare inflammatory infiltrate
- grade I (mild) – mild perivascular infiltration (with no epidermal involvement)
- grade II (moderate) – moderate-to-severe perivascular inflammation with or without mild epidermal and/or adnexal involvement
- grade III (severe) – dense inflammation and epidermal involvement with epithelial apoptosis, dyskeratosis, and/or keratinolysis
- grade IV (necrotizing acute rejection) – frank necrosis of epidermis or other skin structures

BANFF grades of II–III and higher necessitate temporary raise of immunosuppression and/or bolus of steroids. In severe cases when grade IV rejection is diagnosed removal of the transplant can be warranted. BANFF grade IV rejection or graft removal thus far has not been reported for FT.

Histopathological proof of chronic rejection remains challenging and up until now has not been included in BANFF classification for VCA. One reported case showed deterioration of graft functioning in terms of mouth opening as well as epidermal atrophy, basal cell vacuolization and diffuse dermal sclerosis. Dermal cell infiltration, C4d deposits, arterial hyperplasia or donor specific antibodies were not present. CT measured bone and muscle atrophy after 18 months as has been detected in our center and may or may not be signs of chronic rejection, which still needs further observation and research.

Since VCA is considered a life-giving and not a life-saving procedure, the burden of lifelong immunosuppression (IS) is the most limiting factor to be addressed in the future. Therefore a lot of efforts are directed towards minimizing immunosuppressive protocols and complete withdrawal of IS by tolerance induction. From animal studies and first results in SOT settings three approaches have been considered as most promising:

1. the induction of stable mixed hematopoietic chimerism
2. prevention of costimulatory activation of graft specific T cells
3. *in/ex vivo* activation or expansion of regulatory T cells to create local tolerance

16.4 Complications

Complications that can occur in FT can generally be considered either surgical or immunological, with most being the latter. In the majority of the cases these are side effects of the necessary immunosuppressive treatment. Acute rejection remains to be the most common among of these and occurs in up to 80% of the patients. It can take weeks, months and even years after the operation to manifest. The most catastrophic result would be a complete loss of the graft due to rejection, which fortunately has not happened to date. Chronic rejection as a complication of FT is relatively new and has so far only been reported in 1 case. The suppression of the recipient's immune system makes these patients prone for opportunistic infections, especially viral infections. HSV-1, Molluscum contagiosum and CMV are the most common that become symptomatic after transplantation. Surgical site infections with *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* and *Candida albicans* have been reported as has diarrhea associated with *Clostridium difficile*. Cases of pneumonia have occurred. Direct side effects of the immunosuppressants comprise new-onset insulin-dependent post-transplant diabetes mellitus as well as impaired renal function and hypertension. FT patients have thus far shown cases of papilloma virus associated cervical carcinoma *in situ*, EBV related B cell lymphoma and benign pseudosarcomatous spindle cell nodules as post-transplant malignancies.

Reported surgical complications comprise mainly failure of microsurgical anastomosis. Of the patients that received combined hand and face transplants, one required bilateral removal of the hand allografts. Another patient lost the left hand and the upper third of the facial allograft prior to death. A total of 5 deaths among FT have been reported; suspected causes were non-compliance, cancer recurrence, sepsis, suicide and lymphoma with respiratory failure.

16.5 Revisions

FT is considered and planned as a single procedure to treat the present defect. Never the less, as in many free flaps, revision procedures become necessary and have been performed by multiple FT groups. Revisions of midface bone structures in the sense of LeFort III advancement or LeFort I rotation

have been described. Our center's revisions comprised mostly debulking of excess soft tissue and local tissue rearrangement, as well as SMAS plication and suspension. Other aesthetically improving procedures like scar excision, face and brow lifts, rhino- and blepharoplasty have been reported. So far no major complications of these revision procedures have occurred, but the risk-benefit-ratio has to be taken into account for each case individually.

16.6 Future directions

Even though FT can be considered as an established procedure, major challenges persist and require combined efforts to be overcome in various fields to increase patient safety and application further.

16.6.1 Graft preservation

One of the limiting factors of FT is the currently acceptable ischemia time of 4 hours. It renders this extensive procedure challenging in terms of logistics of procurement and transplantation. It limits the geographical radius of potential facial graft donors. Extracorporeal machine perfusion is already successfully used in SOT; once adapted to the specific requirements of FT this could be a safe way to extend allograft ischemia time.

16.6.2 Donor pool expansion

Patients for FT currently spend up to 180 months on the waiting list. Expansion of the donor pool would be beneficial not only in terms of time to transplantation but also for better donor/recipient matching and likely better outcomes. This can be achieved by safe graft preservation techniques and extension of the ischemia time as well as by continuous education campaigns to raise the awareness and willingness for donation.

16.6.3 Optimization of immunosuppression

First steps toward the implementation of new therapeutic regimen with fewer side effects have already been taken and novel drugs also from the field of SOT like Belatacept and Aldesleukin promise amelioration and optimized patient outcome. The application of topic immunosuppressants, a feature

uniquely available to VCA, is another encouraging way to go. Patients for this non life-saving operation would profit most from a stable induction of donor tolerance, allowing the complete withdrawal of immunosuppression.

16.6.4 Graft monitoring and diagnosis of rejection

The major advantage of FT is the direct visibility and accessibility of the graft to the physician. Patients can be sensitized to pay attention to early signs of acute rejection such as swelling and redness themselves, to report as soon as possible. Even though visible, the diagnosis of rejection is to be made by histopathological confirmation of a biopsy. The current gold standard is the grading according to the 2007 BANFF classification of skin-containing composite tissue allograft pathology. The development of this scale was based on abdominal wall and extremity VCA biopsies. It has a low specificity for lower grades of rejection without the involvement of graft cell injury. Dermatologic conditions pathologically similar to rejection are more likely to occur in facial skin than in other VCA, which is why a modification of the current BANFF for FT is necessary to define more specific criteria of distinction. A useful method to keep the facial graft from harming through recurring biopsies is the use of a sentinel composite tissue flap, such as a radial forearm flap, which has been reported with good results. Non-invasive, cost effective and reliable solutions for graft monitoring and early detection of rejection in VCA are still missing but urgently required. Circulating donor derived cell free DNA might be a potential way to solve this problem, as encouraging results from heart transplantation have shown. High-resolution ultrasound biomicroscopy may be another promising technology in this regard.

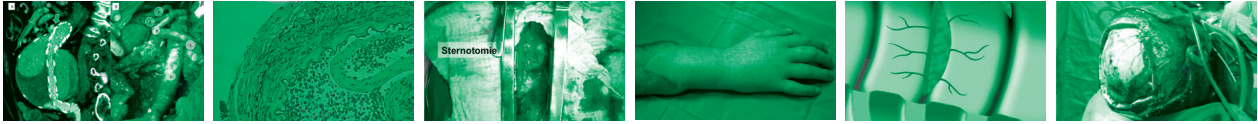
16.6.5 Outcomes reporting

Regular reporting of patient outcomes and complications are suggested to help the community develop protocol standardization and propel this still young field to clinical standard of care. This will not only help to treat severely injured patients but also raise awareness among the general population and the regulatory bodies of the health care system, thus fostering the expansion of the donor pool and the creation of an established regulatory and financial framework.

References

1. Alam DS, Chi JJ. Facial transplantation for massive traumatic injuries. *Otolaryngol Clin North Am* 2013; 46(5): 883–901.
2. Barret JP, Serracanta J, LeFort I osteotomy and secondary procedures in full-face transplant patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013; 66(5): 723–725.
3. Bueno EM, Diaz-Siso JR, Pomahac B. A multidisciplinary protocol for face transplantation at Brigham and Women's Hospital. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011; 64(12): 1572–1579.
4. Carty MJ, Hivelin M, Dumontier C, Talbot SG, Benjoar MD, Pribaz JJ, Lantieri L, Pomahac B. Lessons learned from simultaneous face and bilateral hand allotransplantation. *Plast Reconstr Surg* 2013; 132(2): 423–432.
5. Catterson EJ, Lopez J, Medina M, Pomahac B, Tullius SG. Ischemia-reperfusion injury in vascularized composite allotransplantation. *J Craniofac Surg* 2013; 24(1): 51–56.
6. Cendales LC, Kanitakis J, Schneeberger S, Burns C, Ruiz P, Landin L, Rimmelink M, Hewitt CW, Landgren T, Lyons B, Drachenberg CB, Solez K, Kirk AD, Kleiner DE, Racusen L. The banff 2007 working classification of skin-containing composite tissue allograft pathology. *Am J Transplant* 2008; 8(7): 1396–1400.
7. Clark RA, Chong B, Mirchandani N, Brinster NK, Yamanaka K, Dowgiert RK, Kupper TS. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunol* 2006; 176(7): 4431–4439.
8. Devauchelle B, Badet L, Lengelé B, Morelon E, Testelin S, Michallet M, D'Hauthuille C, Dubernard JM. First human face allograft: early report. *Lancet* 2006; 368(9531): 203–209.
9. de Vlaminck I, Valantine HA, Snyder TM, Strehl C, Cohen G, Luikart H, Neff NF, Okamoto J, Bernstein D, Weisshaar D, Quake SR, Khush KK. Circulating cell-free DNA enables noninvasive diagnosis of heart transplant rejection. *Sci Transl Med* 2014; 6(241): 241ra77.
10. Fischer S, Kueckelhaus M, Pauzenberger R, Bueno EM, Pomahac B. Functional outcomes of face transplantation. *Am J Transplant* 2015; 15(1): 220–233.
11. Fischer S, Wallins JS, Bueno EM, Kueckelhaus M, Chandawarkar A, Diaz-Siso JR, Larson A, Murphy GF, Annino DJ, Catterson EJ, Pomahac B. Airway recovery after face transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2014; 134(6): 946e–954e.
12. Gharb BB, Rampazzo A, Kutz JE, Bright L, Doumit G, Harter TB. Vascularization of the facial bones by the facial artery. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133(5): 1153–1165.
13. Kanitakis J, Jullien D, Petruzzo P, Hakim N, Claudy A, Revillard J-P, Owen E, Dubernard JM. Clinicopathologic features of graft rejection of the first human hand allograft. *Transplantation* 2003; 76(4): 688–693.
14. Khalifian S, Brazio PS, Mohan R, Shaffer C, Brandacher G, Barth RN, Barth RN, Rodriguez ED. Facial transplantation: the first 9 years. *Lancet* 2014; 384(9960): 2153–2163.
15. Knoll BM, Hammond SP, Koo S, Issa NC, Tullius SG, Baden LR, Pomahac B, Marty FM. Infections following facial composite tissue allotransplantation—single center experience and review of the literature. *Am J Transplant* 2012; 13(3): 770–779.
16. Kueckelhaus M, Fischer S, Lian CG, Bueno EM, Marty FM, Tullius SG, Pribaz JJ, Murphy GJ, Pomahac B. Utility of Sentinel Flaps in Assessing Facial Allograft Rejection. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135(1): 250–258.
17. Lantieri L, Meningaud J-P, Grimbert P, Bellivier F, Lefaucheur J-P, Ortonne N, Benjoar MD, Lang P, Wolkenstein P. Repair of the lower and middle parts of the face by composite tissue allotransplantation in a patient with massive plexiform neurofibroma: a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008; 372(9639): 639–645.
18. Mohan R, Fisher M, Dorafshar A, Sosin M, Bojovic B, Gandhi D, Iliff N, Rodriguez ED. Principles of Face Transplant Revision. *Plast Reconstr Surg* 2014; 134(6): 1295–1304.
19. Murray JE. Organ transplantation (skin, kidney, heart) and the plastic surgeon. *Plast Reconstr Surg* 1971; 47(5): 425–431.
20. Petruzzo P, Kanitakis J, Testelin S, Pialat J-B, Buron F, Badet L, Thaunat O, Devauchelle B, Morelon E. Clinicopathological findings of chronic rejection in a face grafted patient. *Transplantation* 2015; 99(12): 2644–2650.
21. Petruzzo P, Lanzetta M, Dubernard J-M, Landin L, Cavadas P, Margreiter R, Schneeberger S, Breidenbach W, Kaufman C, Jablecki J, Schuind F, Dumontier C. The international registry on hand and composite tissue transplantation. *Transplantation* 2010; 90(12): 1590–1594.

22. Petruzzo P, Testelin S, Kanitakis J, Badet L, Lengelé B, Girbon JP, Parmentier H, Malcus C, Morelon E, Devauchelle B, Dubernard JM. First human face transplantation. *Transplantation* 2012; 93(2): 236–240.
23. Pomahac B, Pribaz J, Eriksson E, Bueno EM, Diaz-Siso JR, Rybicki FJ, Rybicki FJ, Annino DJ, Orgill D, Caterson EJ, Caterson SA, Carty MJ, Chun YS, Sampson CE, Janis JE, Alam DS, Saavedra A, Molnar JA, Edrich T, Marty FM, Tullius SG. Three patients with full facial transplantation. *N Engl J Med* 2012; 366(8): 715–722.
24. Pomahac B, Pribaz J, Eriksson E, Annino D, Caterson S, Sampson C, Chun Y, Orgill D, Nowinski D, Tullius SG. Restoration of facial form and function after severe disfigurement from burn injury by a composite facial allograft. *Am J Transplant* 2011; 11(2): 386–393.
25. Pomahac B, Diaz-Siso JR, Bueno EM. Evolution of indications for facial transplantation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011; 64(11): 1410–1416.
26. Pomahac B, Pribaz JJ, Bueno EM, Sisk GC, Diaz-Siso JR, Chandawarkar A, Westvik TS, Malin EW, Eriksson E. Novel surgical technique for full face transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2012; 130(3): 549–555.
27. Pomahac B, Bueno EM, Sisk GC, Pribaz JJ. Current principles of facial allotransplantation. *Plast Reconstr Surg* 2013; 131(5): 1069–1076.
28. Siemionow M, Ozturk C. Face transplantation. *J Craniofac Surg* 2012; 23(1): 254–259.
29. Smith KA. Interleukin-2: inception, impact, and implications. *Science* 1988; 240(4856): 1169–1176.
30. Soga S, Pomahac B, Wake N, Schultz K, Prior RE, Kumamaru K, Steigner ML, Mitsouras D, Signorelli J, Bueno EM, Enterline DS, Rybicki FJ. CT angiography for surgical planning in face transplantation candidates. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34(10): 1873–1881.
31. Sosin M, Munding GS, Dorafshar AH, Fisher M, Bojovic B, Christy MR, et al. Eyelid transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135(1): 167e–175e.
32. Strom TB, Koulmanda M. Recently discovered T cell subsets cannot keep their commitments. *J Am Soc Nephrology* 2009; 20(8): 1677–1680.
33. Taylor MJ, Baicu SC. Current state of hypothermic machine perfusion preservation of organs: The clinical perspective. *Cryobiology* 2010; 60(3): S20–S35.
34. Weissenbacher A, Hautz T, Pratschke J, Schreiber S. Vascularized composite allografts and solid organ transplants. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18(6): 640–644.



Transplantace jazyka

Martin Molitor

Jazyk může být orgánem důležitým k udržení vůle žít. Pacienti bez jazyka jsou významně stigmatizováni v osobním i sociálním životě, nemohou mluvit ani polykat, necítí chuť, chybí i jeho hmatová funkce.

Jazyk je vysoce specializovaný orgán, který funguje v koordinaci s jinými strukturami, jako jsou spodina dutiny ústní, měkké a tvrdé patro, larynx a farynx. Pohyblivost jazyka a jeho senzorní funkce jsou důležité pro ústní hygienu, rozměňování potravy i polykání. Důležitost jazyka je dobře dokumentována i tím, že v oblasti mozkové kůry má jazyk jednu z dominantních reprezentací a tato oblast je propojena s oblastmi pro žvýkání, polykání a řeč. Chuťový smysl jazyka je velmi důležitý pro přijímání potravy a tedy následně přímo ovlivňuje celkový stav a kondici organismu.

Přední část a báze jazyka jsou funkčně rozdílné. Funkce přední části jazyka závisí převážně na její ohebnosti a mobilitě. Je důležitá pro cirkulaci slin a jejich promíchávání s potravou, posouvá kousky potravy mezi zuby ke žvýkání a formuje bolus zpracovaného jídla k polknutí. Funkce báze jazyka závisí více na objemu a tvaru. Hraje zásadní roli pro iniciaci polykání a posun potravy do faryngu.

Rekonstrukce velkých defektů jazyka nejčastěji po resekci pro tumor (hemiglosektomie, subtotální a totální glosektomie) je výzvou pro rekonstrukční chirurgii. Je důležité rekonstruovat objem a dle možností také alespoň základní hybnost jazyka. Na rozdíl od běžných svalů, které se pohybují v jedné rovině, svaly jazyka umožňují pohyb ve třech rovinách. Rekonstrukce tohoto trojrozměrného pohybu není možná použitím žádného jiného dostupného svalu. Stejně tak nelze rekonstruovat dostatečně taktilní cití a vnímání chuti.

K základní rekonstrukci se dá využít stopkovatelný lalok nejčastěji muskulokutánní lalok s velkým prsním svalem, nicméně moderní rekonstrukce vy-

užívá více mikrochirurgické laloky. Přenos funkčního muskulárního nebo muskulokutánního laloku s reinervací prostřednictvím nervus hypoglossus umožňuje často alespoň základní hybnost jazyka v anteroposteriorním směru důležitou pro polykání. Je obtížné odhadnout velikost laloku k rekonstrukci. Pro polykání je důležitý dostatečný objem jazyka v oblasti báze, nicméně sval po přenosu částečně atrofuje, s čímž se musí počítat, a k rekonstrukci je nutné použít lalok větší. Pokud však nedojde k dostatečné atrofii většího laloku, může tento obturovat dýchací cesty a je nutná jeho následná redukce.

B. H. Haughey popsal ideální charakteristiku tkáně k rekonstrukci jazyka. Měla by být dostatečně velká k obliteraci dutiny ústní a rovněž vytvářet optimální plochu nad laryngem ke směrování potravy do hypofaryngu. Současně by měla být dostatečně ohebná a poddajná, aby umožňovala koordinovaný pohyb se zbytkem jazyka a okolními tkáněmi. Dále by měla být schopna vnitřní kontraktility po reinervaci pomocí nervus hypoglossus, ale také by měla obsahovat senzitivní nerv k obnově taktilního cití po reinervaci anastomózou s nervus glossopharyngeus nebo lingualis. Je zřejmé, že v podstatě žádný dostupný muskulokutánní lalok nenaplnuje tyto optimální podmínky. Jediným možným optimálním adeptem je tedy jiný lidský jazyk.

17.1 Replantace jazyka

Obnova funkce jazyka po kompletním oddělení a znovu připojení byla dokumentována v experimentu a na ojedinělých případech replantace jazyka. Jazyk je svým umístěním v dutině ústní dostatečně chráněn před možností amputace, a proto jsou tyto úrazy raritní. Nicméně zkušenosti z ojedinělých kauzistik prokazují možnost úspěšného připojení s ob-

novou funkce. Může dojít k mírné retrakci celého replantovaného jazyka nebo jeho části.

17.2 Transplantace jazyka v experimentu

V roce 1999 Haughey prezentoval úspěšný model transplantace jazyka u velkých savců – psů s částečnou obnovou funkce. Jednalo se o transplantaci půlky jazyka se suturou linguálního cévního svazku, n. ligualis a n. hypoglossus. Zdravá půlka jazyka sloužila jako kontrola. Imunosuprese byla zajištěna cyklosporinem. Pět z dvaceti psů přežilo 6–13 měsíců po operaci, ostatní uhynuli na těžkou infekci nebo byli usmrceni pro nevládnutelnou rejekci. Bylo zjištěno, že vnitřní pohyby transplantované poloviny jazyka byly zajištěny reinervací z napojených nervů a ne zkříženou neurotizací ze zachované poloviny jazyka. Kontraktilní síla transplantované části jazyka byla průměrně 68% síly zdravé poloviny. Došlo také k částečné obnově senzitivní funkce jazyka. Neobnovila se však jemná koordinovaná motorika.

V roce 2010 byl popsán model transplantace jazyka u krys s upozorněním na imunologická úskalí této procedury. Další autoři popisují v experimentu na krysách kompozitní transplantaci laryngu ve spojení s jazykem.

17.3 Transplantace jazyka v klinické praxi

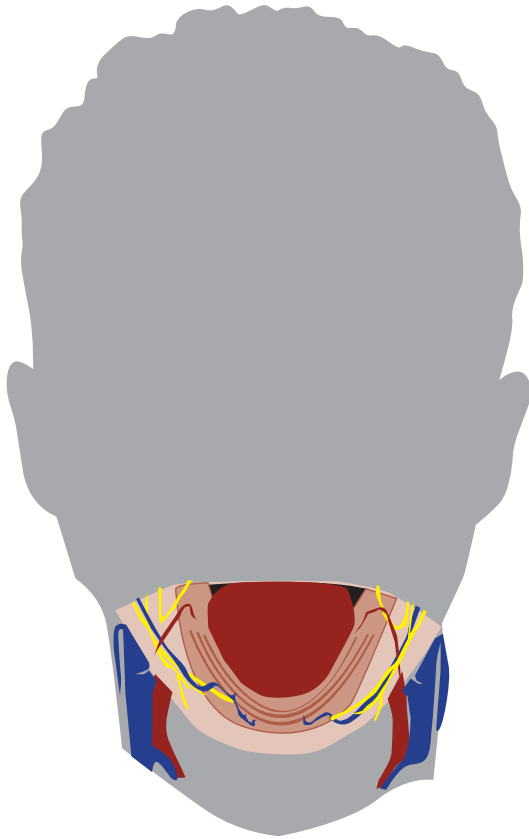
První transplantaci jazyka provedl vídeňský tým lékařů 19. července 2003 u 42letého pacienta s karcinomem jazyka klasifikace T4,N2,M0. Tumor prorůstal do spodiny dutiny ústní a dolní čelisti. Rekonstrukční výkon byl proveden společně s výkonem resekcí 6 týdnů po neoadjuvantní chemoradioterapii. Imunosuprese obsahovala trojkombinaci léků: kortikoidy, tacrolimus a mycophenolate mofetil. Došlo rychle k úpravě chuti a polykání. Měsíc po výkonu byl pacient propuštěn z nemocnice s tracheostomií a gastrostomií. Deset měsíců po výkonu neměl pacient klinické známky vnitřní svalové mobility jazyka, senzitivní funkce byla omezená a pouze na levé polovině jazyka. Řeč byla srozumitelná a nemocný byl schopen polykat sliny a malá sousta bez aspirace. Dvanáct měsíců po výkonu však byla diagnostikována recidiva onemocnění a pacient zemřel měsíc poté na generalizaci původního karcinomu. Při konfrontaci, zda je výkon indikovaný u pacienta s maligním

tumorem jazyka, tým lékařů uvedl, že imunosuprese může znamenat vyšší riziko recidivy tumoru, ale dle studií není výskyt karcinomu oblasti hlavy a krku u imunosuprimovaných pacientů vyšší než u kontrolních skupin bez imunosupresivní terapie.

O 6 let později provedli komplexnější výkon spojený s transplantací jazyka ve Španělsku. Jednalo se o 42letého pacienta HIV pozitivního s agresivní antivirozní terapií a nulovou infekční náloží. Pacient měl defekt dolního rtu, jazyka, spodiny dutiny ústní a mandibuly jako následek radionekrózy po chemoradioterapii spinocelulárního karcinomu jazyka T3,N0,M0 11 let před transplantací. Pacient měl za sebou sérii rekonstrukčních výkonů včetně pěti mikrochirurgických a jednoho stopkovaného laloku. Vzhledem k tomu, že se jednalo o první transplantaci vaskularizované kompozitní tkáně u pacienta HIV pozitivního, informovaný souhlas a všechna rizika imunosupresivní terapie se soustředila na tuto problematiku. Transplantaci provedl jeden chirurgický tým, doba studené ischemie byla 3,5 hodiny. Výkon byl ztížen rozsáhlým jizvením krku příjemce po předchozí operaci tumoru, radioterapii a rekonstrukčních výkonech. Jako hlavní zdroj arteriálního zásobení se využila pravá a. subclavia. Byla provedena transplantace dolní etáže obličeje s mandibulou a jazykem (obr. 17.1). Pacient měl dvě epizody rejekce, které se zvládly intravenózní aplikací kortikoidů. Jedenáct měsíců po výkonu bylo nutné odstranit histologicky potvrzený pseudosarkomatózní vřetenobuněčný nodulus z báze jazyka. Šestnáct měsíců po transplantaci byl pacient naživu, bez známek rejekce, bez známek replikace HIV infekce nebo recidivy malignity v oblasti dutiny ústní. O dalším osudu pacienta nejsou záznamy.

Autoři se v závěru zamýšlejí nad indikací u konkrétního pacienta s HIV pozitivitou a léčbou karcinomu v anamnéze. Argumentují tím, že transplantace solidních orgánů se u HIV pozitivních pacientů provádějí v případech, kdy mají nulovou infekční zátěž. U karcinomu se jako bezpečný interval vzniku recidivy uvádí přežití 5 let. Obě podmínky pacient splňoval.

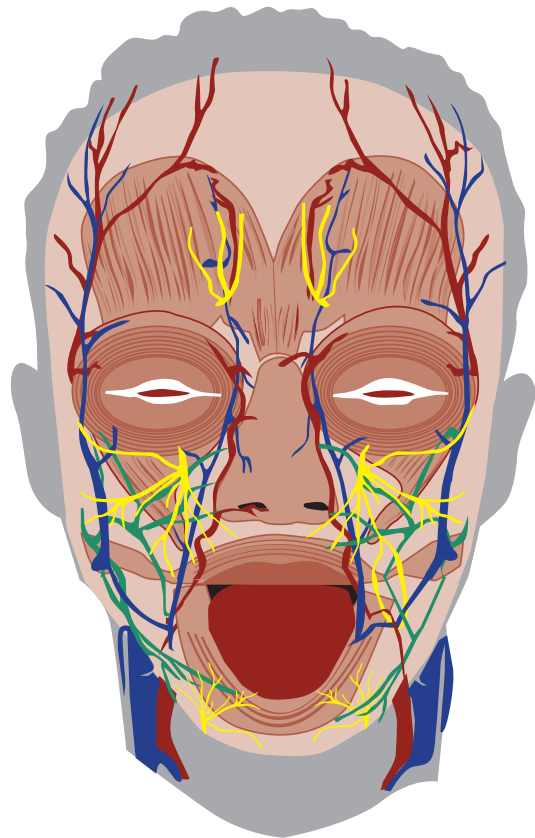
V roce 2012 byla transplantace jazyka provedena spolu s kompletním obličejem jako dosud nejkomplexnější transplantační výkon v obličeji. Výkon byl uskutečněn v The R. Adams Cowley Shock Trauma Center, University of Maryland Medical Center and Medical School ve Spojených státech amerických. Na základě četných vyšetření pacienta byl proveden klinický model rekonstrukce, který byl následně trans-



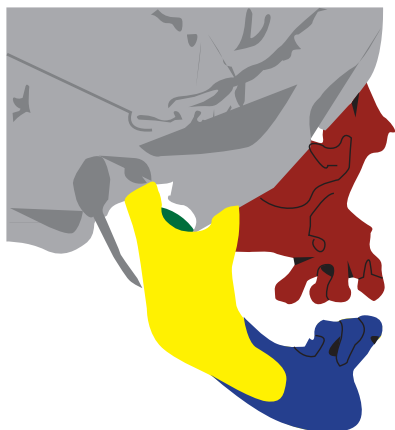
Obr. 17.1 Transplantace části obličeje s jazykem – dolní třetina obličeje, dolní ret, část lícni oblasti brada, krk, dolní čelist, jazyk a intraorální sliznice

ferován do anatomické laboratoře a na deseti párech kadaverů byla operace experimentálně uskutečněna za účelem potvrzení její technické proveditelnosti a spolehlivosti. Příjemcem byl 37letý muž, který utrpěl vysokoenergetické avulzní balistické poranění centrální a dolní části obličeje 15 let před transplantací. Bylo u něj provedeno více než 20 velkých rekonstrukčních výkonů včetně mikrochirurgického přenosu obou fibul k rekonstrukci čelistí, čelních laloků a následných korekcí. Dárce byl 21letý mladý muž, který splňoval imunologická i estetická kritéria, tzn. věk, výšku a hmotnost, barvu kůže a vlasů, rozměry obličeje i dentice. Preparace aloštěpu na dárci trvala 12 hodin, preparace lůžka na příjemci, kvůli rozsáhlým jizvám a předchozím operacím, 17 hodin. Během preparace na příjemci bylo aplikováno 12 jednotek erytrocytární masy, 12 jednotek čerstvě

zmražené plazmy a 7 jednotek trombocytů. Výkon zahrnoval transplantaci měkkých tkání kompletně celého obličeje, obou čelistí, jazyka a kůže přední strany krku (obr. 17.2 a 17.3). Cévní anastomózy byly provedené vlevo mezi a. carotis externa E-E, v. jugularis interna E-S, vpravo a. carotis externa dárce k a. maxillaris interna příjemce E-E a v. jugularis interna dárce k truncus thyreolinguofacialis příjemce. Jediným zdrojem krevního zásobení pro jazyk byla a. lingualis vpravo. Celková doba studené ischemie byla 4,5 hodiny. K proplachu transplantátu byl použit roztok University of Wisconsin (UW). Vpravo byl sešitý n. facialis přímo, vlevo pomocí štěpů. Pahýly senzitivních nervů u příjemce nebylo možné z důvodu devastačního úrazu vypreparovat a senzitivní nervy nebyly proto rekonstruované. Další osud příjemce ani funkční výsledky této transplantace nebyly dosud publikované.



Obr. 17.2 Transplantace celého obličeje s jazykem



Obr. 17.3 Schéma kostěnného segmentu při transplantaci celého obličeje

Závěr

Alotransplantace jazyka z mrtvého dárce je optimální a jedinou možnou plnohodnotnou funkční alternativou rekonstrukce jazyka. V současnosti však drtivá většina pacientů s parciální či totální ztrátou jazyka jsou pacienti onkologičtí se zhoubným tumorem jazyka a okolních struktur. Rekonstrukce transplantací s nutností imunopresivní terapie je u nich diskutabilní, jak ostatně dokumentuje první provedený výkon s úmrtím pacienta 1 rok po operaci na generalizaci původního tumoru. Jazyk je jen málokdy devastován úrazem, protože jej chrání dutina ústní. Pokud je příčinou ztráty jazyka trauma, pak je to téměř vždy komplexnější úraz zahrnující celou dolní etáž obličeje.

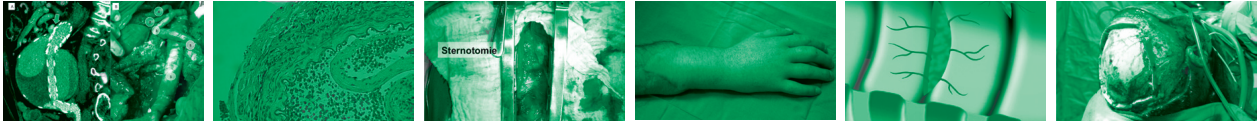
Ideálním recipientem pro transplantaci jazyka se jeví mladý zdravý pacient s defektem po úrazu nebo po resekci benigního tumoru. Přítomná imunopresivní terapie z jiného důvodu, například po předchozí orgánové transplantaci, může být přidanou, i když spíše jen etickou a psychologickou výhodou.

Optimální indikací pro tento výkon je signifikantní funkční deficit po subtotální nebo totální ztrátě jazyka. Podmínkou jsou zachované nervy nutné k obnově jeho funkce, tedy n. hypoglossus, n. glossofaryngeus a n. lingualis.

Z důvodu zejména velmi omezeného množství vhodných příjemců zůstává transplantace jazyka výkonem raritním a spíše se objeví jako součást rozsáhlejšího rekonstrukčního výkonu dolní části obličeje.

Literatura

1. Birchall M. Tongue transplantation. *Lancet* 2004; 363: 1663
2. Cavadas PC, Ibanez J, Thione A. Surgical aspects of a lower face, mandible and tongue allotransplantation. *Journal of Reconstructive Microsurgery* 2012; 28(1): 43–47.
3. Day TA, Tarr C, Zelear D, Burkey BB, Sullivan CA. Tongue replantation in an animal model. *Microsurgery* 2000; 20: 105–108.
4. Dorafshar AH, Bojovic B, Christy MR, Borsuk DE, Iliff NT, Brow EN, Shaffer CK, Kelley TN, Kukuruga DL, Barth RN, Bartlett ST, Rodriguez ED. Total face, double jaw and tongue transplantation; an evolutionary concept. *Plast Reconstr Surg* 2013; 131(2): 241–251.
5. Haughey BH, Beggs JC, Bong J, Genden EM, Buckner A. Microneurovascular allotransplantation of the canine tongue. *Laryngoscope* 1999; 109: 1461–1470.
6. Haughey BH. Tongue reconstruction: concepts and practice. *Laryngoscope* 1993; 103: 1132–1141.
7. Chi JJ, Haughey BH. Tongue transplantation. *Curr Otorhinolaryngol Rep* 2014; 2: 178–183.
8. Kermer C, Oeckher M. Zungentransplantation. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116: 643–644.
9. Kermer C, Watzinger F, Oeckher M. Tongue transplantation: 10 month follow-up. *Transplantation* 2008; 85(4): 654–655.
10. Kulahci Y, Sieminow M. A new composite hemiface/mandible/ tongue transplantation model in rats. *Ann Plast Surg* 2010; 64: 114–121.
11. Nakai K, Hosokawa K, Yano K, Sakai Y, Takagi S, Kubo T, Kakibuchi M. Rat model of laryngeal transplantation with normal circulation maintained by combination with the tongue. *Microsurgery* 2003; 23(2): 135–140.
12. Semionow M, Ozturk C. An Update on facial transplantation cases performed between 2005 and 2010. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128(6): 707e–720e. doi: 10.1097/PRS.0b013e318230c77b
13. Toure S, Fall I, Diallo BK, Diouf R, Sane JC, Diouf M, Neissem B, Diop R, Diop EH. Emergency reimplantation of the tongue after complete traumatic amputation. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2003; 104(1): 52–54.



Transplantace laryngu

Martin Molitor

Ztráta laryngu s tracheostomií je spojena s oslabením až ztrátou chuti a čichu, zvýšením incidence tracheobronchiálních infekcí, dochází k vysychání dutiny ústní, nazální dýchání je oslabené až zcela vymizelé. Nejzávažnější je ale ztráta lidsky znějícího hlasu. To neznamená pouze absenci mluvení, ale rovněž i emočních funkcí hlasu, jako jsou smích, pláč, šepot nebo křik. Ztráta horního dýchacího svěrače vede také k potížím s koupáním, plaváním i zvedáním těžších břemen. Po laryngektomii jsou tedy poškozené všechny funkce spojené s dýcháním, polykáním a mluvením, postižený jedinec je významně funkčně i sociálně stigmatizovaný. Negativní ovlivnění života je natolik významné, že 75 % z dotázaných 1000 členů klubu laryngektomovaných v USA by podstoupilo transplantaci laryngu za ideálních podmínek. Respondentům byla podrobně vysvětlena procedura, rizika a komplikace operace i imunosuprese. Průzkum z Koreje zase ukázal, že riziko imunosuprese by v případě transplantace laryngu akceptovalo 88 % zdravých lidí, 63 % dotazovaných lékařů a 55,9 % pacientů po laryngektomii. Anthony Monaco, lékař-transplantolog z Bostonu, sám po laryngektomii pro karcinom, ve svém článku v *The New England Journal of Medicine* uvádí, že po úspěchu Stromeho týmu s transplantací laryngu by sám operaci zvážil, pokud by byl mladší.

K plnohodnotné obnově činnosti laryngu je třeba dosáhnout tří základních funkcí: dýchání, polykání a tvorby hlasu.

K obnově dýchání je nutná správná funkce hlasových řas – addukce a abdukce. Zejména plnohodnotná abdukce je důležitá pro volné dýchání a prevenci obstrukční apnoe.

Pro funkci polykání je nutná souhra několika pohybů laryngu a okolí. Jsou to elevace laryngu, otevření krikofaryngeálního sfinkteru a uzávěr epiglottis. Důležitá je také dobrá senzorycká inervace sliznice k reflexním pohybům a prevenci aspirace.

Hlasivky jsou vibračním zdrojem pro tvorbu hlasu. Pro jejich optimální funkci je důležitá jejich abdukce a addukce. Na tvorbě hlasu se však podílí ještě energetický zdroj, tedy vydechovaný vzduch z plic, a také pacientova zvuková a rezonanční komora. Tu tvoří farynx a ústní dutina. Akcent je tvořen jazykem, rty a patrem. Tyto další součásti podílející se na tvorbě hlasu zůstávají u pacienta většinou zachované. Je proto pravděpodobné, že kvality hlasu pacienta po transplantaci laryngu budou velmi podobné s kvalitami původními.

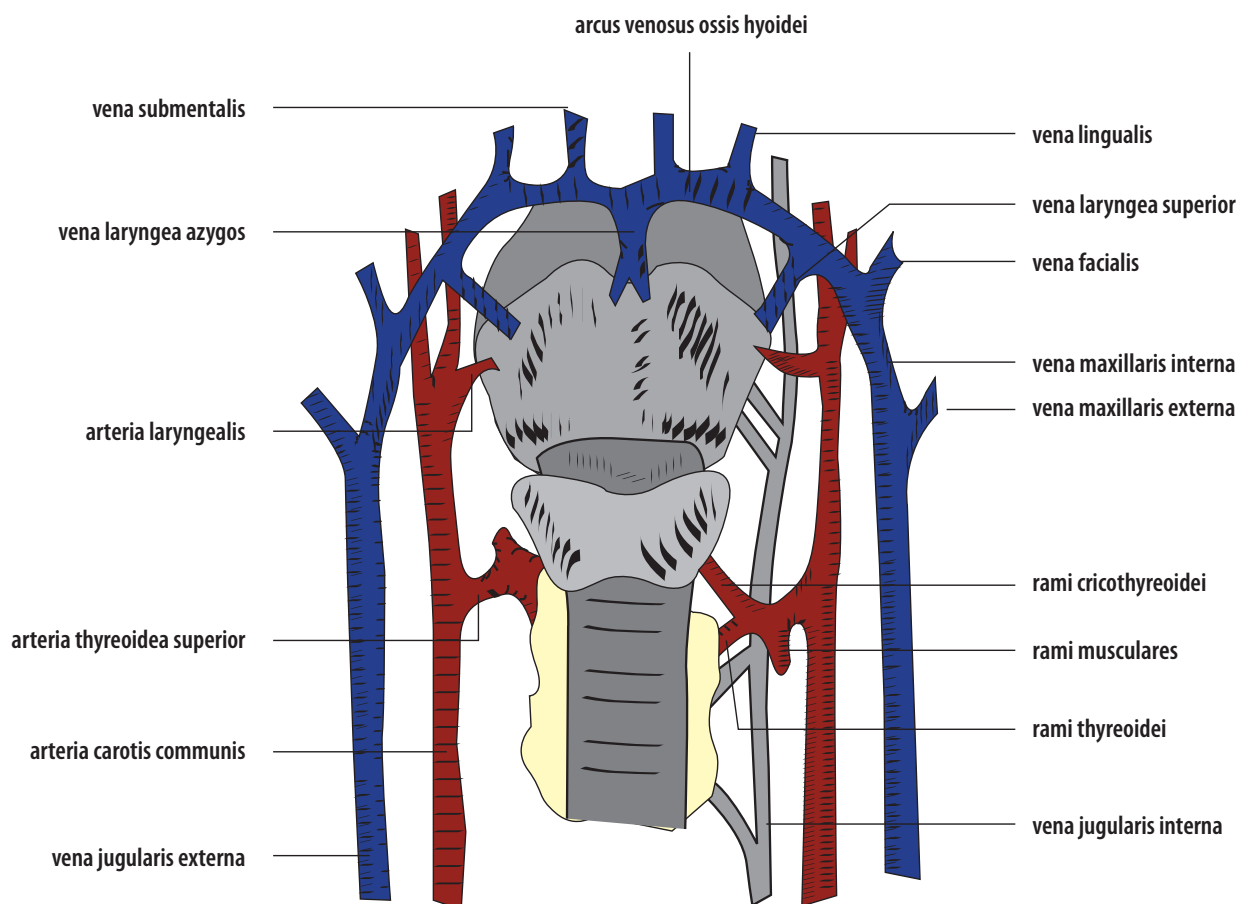
Larynx je natolik složitý, že jeho náhrada různými rekonstrukčními způsoby není funkčně optimální. Jedinou plnohodnotnou alternativou je alogenní transplantace.

18.1 Transplantace laryngu v experimentu

Transplantaci laryngu předcházely dlouholeté výzkumy. První zprávy jsou od Worka a Bolese z roku 1965. Prováděly se anatomické disekce na lidských kadaverech i animální experimenty na psech, prasatech a krysách. Výzkum na psech brzy prokázal, že přes velmi podobnou velikost laryngu s lidským je anatomie rozdílná (obr. 18.1 a 18.2). Psi byli také velmi senzitivní na nežádoucí účinky imunosupresivní terapie.

Model na krysách se prokázal jako velice příznivý z důvodů nízkých finančních nákladů a jednoduchého manipulování se zvířaty. Chirurgická úspěšnost transplantací u krysu byla téměř 100%. Nejvhodnější se však v současnosti jeví výzkum na prasatech, která mají velice podobnou velikost i anatomii laryngu. Zvířata jsou k dispozici v široké alelické škále vhodné pro studium imunosupresivní terapie. Současně tuto terapii dobře tolerují.

Při zkoumání antigenicity tkání laryngu bylo zjištěno, že zejména sliznice obsahuje velké množství



Obr. 18.1 Model transplantace laryngu na psech – situace před transplantací

antigenů MHC s různou expresivitou. Je tedy dominantním cílem rejekční reakce. Ostatní tkáně a hlavně chrupavka mají výrazně nižší antigenicitu a jsou méně ohrožené.

Barker v modelu na prasatech zjistil, že ischemicko-reperfúzní syndrom u laryngu vede ke zvýšené regulaci antigenů MHC. Tím se zvyšuje imunogenita orgánu a je vyšší riziko rejekce.

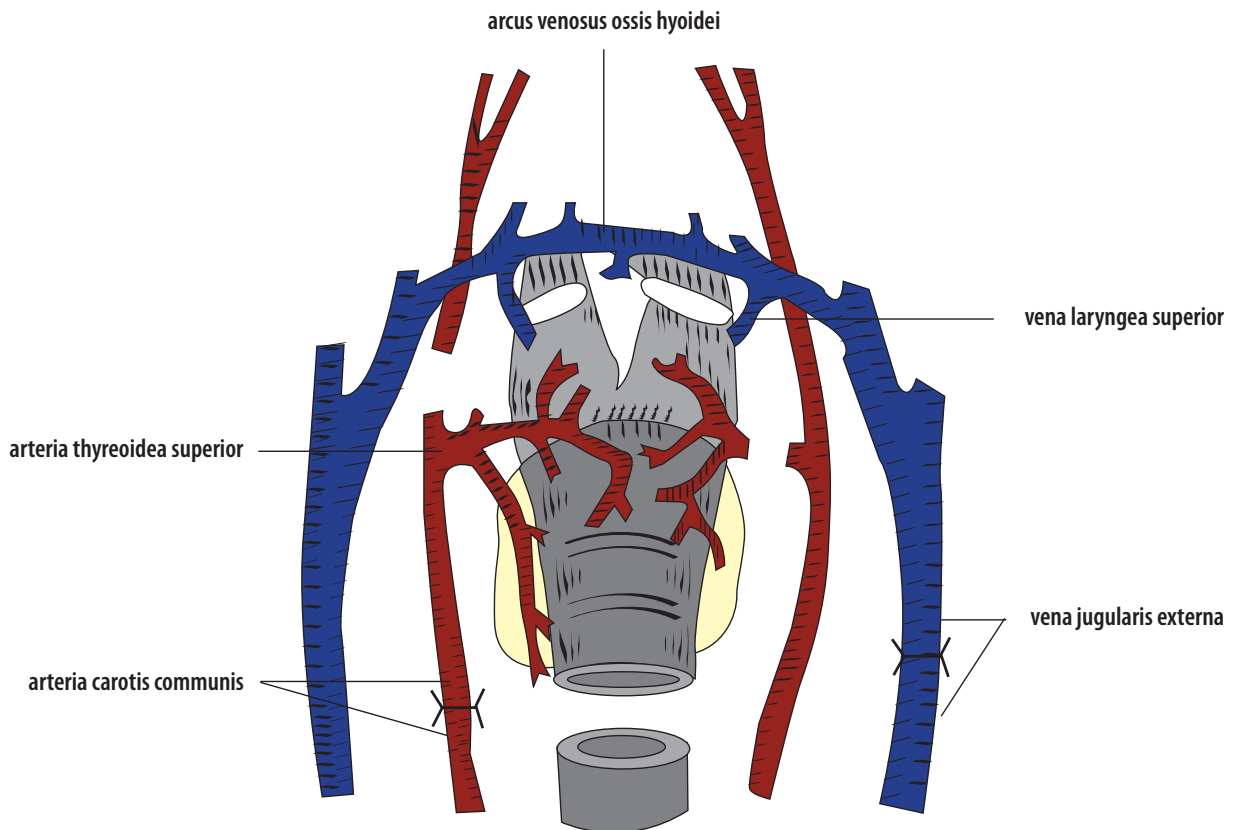
Výzkumem byla také determinována maximální tolerovatelná doba ischemie laryngu. Maximální doba studené ischemie byla stanovena na 20 hodin. Studoval se optimální prezervační roztok. Jako nejvhodnější se prokázal roztok University of Wisconsin (UW), standardně používaný u velké části transplantací. Jako optimální postup se považuje proplach orgánu roztokem Ringer-laktátu až do čirého výtoku. Pak následuje proplach roztokem UW a uchování štěpu v ledové tříšti ve stejném roztoku.

Výzkum rovněž sledoval typ a dávkování imunopresivní terapie se zaměřením na v současnosti širo-

ce užívaná imunopresiva. Imunosupresivní režimy užívané u jiných transplantací kompozitních tkání byly účinné i u laryngu. Přídavné ozáření před transplantací zlepšilo přežívání laryngu a umožňovalo nižší dávky imunopresivních léků.

Histologická klasifikace rejekce laryngeálních tkání byla provedena Stromem na krysím modelu a byla úspěšně použita v klinické praxi u lidí. Klasifikace pracuje se šesti stupni závažnosti rejekce.

- stupeň 0: fyziologický nález
- stupeň 1: mírný otok lamina propria a limitovaná polymorfonukleární infiltrace sliznice
- stupeň 2: výraznější lymfocytární infiltrace a změny v malých slinných žlázách (rozšíření acinů, distorze lobulární architektury)
- stupeň 3: zvýšená zánětlivá celulizace sliznice, atrofie malých slinných žláz a metaplazie respiračního epitelu
- stupeň 4: výrazný otok a kompletní skvamózní metaplazie respirační sliznice, fokální trombóza malých a středních cév a ztráta malých slinných žláz



Obr. 18.2 Model transplantace laryngu na psech – po transplantaci

- stupeň 5: reorganizace sliznice a chrupavek, tyto se postupně ztrácejí; dochází k proliferaci endotelu cév a ztlustění stěny cév

Rejekci lze sledovat klinicky změnou dýchání a hlasu a histologicky pomocí biopsií ze sliznice. Lze ji také monitorovat laboratorně sledováním funkce příštítných tělísek (produkce parathormonu) transplantovaných spolu s laryngem. Experimentálně bylo prokázáno, že změny produkce parathormonu korelují s histologickými změnami rejekce sliznice laryngu.

Z hlediska anatomického bylo důležité definování oblastí krevního zásobení horních a dolních thyroideálních cév. Výzkumem na psech bylo zjištěno, že pouhá sutura jednostranné a. thyroidea superior vedla vždy k parciální nekróze laryngu. Při sutuře oboustranně bylo dobré prokrvení s přežíváním celého transplantátu u 74 % zvířat. Výzkum u lidí toto nepotvrdil a studie s barvením cévního řečiště prokázala, že sutura jedné arteria laryngea superior

nebo a. thyroidea superior vede k prokrvení celého laryngu včetně sliznice a proximální části trachey.

Další výzkum se zabýval mapováním inervačního teritoria nervů laryngu. Motorická funkce je důležitá pro dýchání, polykání a mluvení. Senzitivní funkce má protektivní a regulační charakter (kašlací reflex). Pro umožnění dýchání – rozevření vokálních vazů – je důležitá funkce abduktorů. Pro správnou fonaci jsou důležité adduktory. Rozsáhlým výzkumem na 65 preparátech Sunderland a později Lith-Bijl prokázali, že uspořádání nervových fascikulů pro abduktory a adduktory vokálních vazů v n. laryngeus recurrens je natolik variabilní, že nelze předvídat optimální spojení nervů. Ke kompletní reinervaci laryngu je potřeba provést suturu n. laryngeus superior a n. laryngeus recurrens oboustranně. Nervus laryngeus recurrens inervuje většinu svalů laryngu a sliznici jeho dolní části pod vokálními vazy. Nervus laryngeus superior inervuje m. cricothyroideus a sliznici laryngu nad vokálními vazy. Bylo rovněž zjištěno, že denervace laryngu ovlivňuje průtok cévami laryngu.

Po přerušení inervace dojde nejdříve ke krátkodobému zvýšení perfuze tkání, následované postupným snížením prokrvení. Reinervace laryngu je tedy důležitá i pro regulaci cirkulace krve jeho tkáněmi.

18.2 Klinická transplantace laryngu

Již v roce 1970 publikoval Kluyskens zkušenosti s parciální transplantací laryngu u onkologického pacienta. Výkon byl proveden v roce 1969 u 62letého muže po resekcí karcinomu laryngu. Dárce byl 40letý muž. Laryngektomie byla subtotální se zachováním perichondria k umožnění revaskularizace dárcovského orgánu. Nebyla provedena žádná cévní ani nervová anastomóza. Pacient výkon přežil a zvládl i epizodu rejekce. Motorická a senzitivní funkce laryngu se spontánně obnovila natolik, že 2 měsíce po výkonu byl pacient schopen normálně dýchat a přijímat potravu. Osm měsíců po operaci však došlo k recidivě tumoru a pacient zemřel. Osud pacienta i přes technický úspěch transplantace na dvě desetiletí zcela potlačil zájem o tento výkon.

Další transplantace laryngu byla provedena až v roce 1998 v Cleveland Clinic Foundation ve Spojených státech amerických. Operace byla indikovaná u 40letého muže, který měl těžce devastovaný larynx a farynx po nehodě na motocyklu 20 let před výkonem. Pacient měl zkrácený a stenotický larynx, stenotický farynx a proximální jícen a faryngolaryngeální píštěl. Trpěl ztrátou chuti a čichu a měl lehkou dysfagii. Celkově byl v dobré kondici. Dárce byl 40letý muž, nekuřák, který zemřel na rupturu mozkového aneurysmatu.

Dárci byl odebrán kompletní laryngofaryngeální segment včetně šesti tracheálních prstenců, štítné žlázy a příštítných tělísek. Transplantát byl uchován v roztoku UW, celková doba ischemie byla 10 hodin. Recipientovi byl transplantovaný celý larynx, 75 % faryngu a část trachey. Rovněž byla transplantována štítná žláza a příštítná tělíska.

Arteriální anastomózy byly oboustranně provedené mezi a. thyroidea superior dárce a příjemce. Vlevo byl segment v. jugularis interna dárce napojen E-E na v. jugularis communis příjemce. Vlevo byla v. thyroidea media dárce anastomozována E-S k v. jugularis interna příjemce. Prokrvení celého transplantátu se obnovilo půl hodiny po našití pravostřanných cév. Oboustranně byl sešitý n. laryngeus superior. N. laryngeus recurrens byl suturovaný

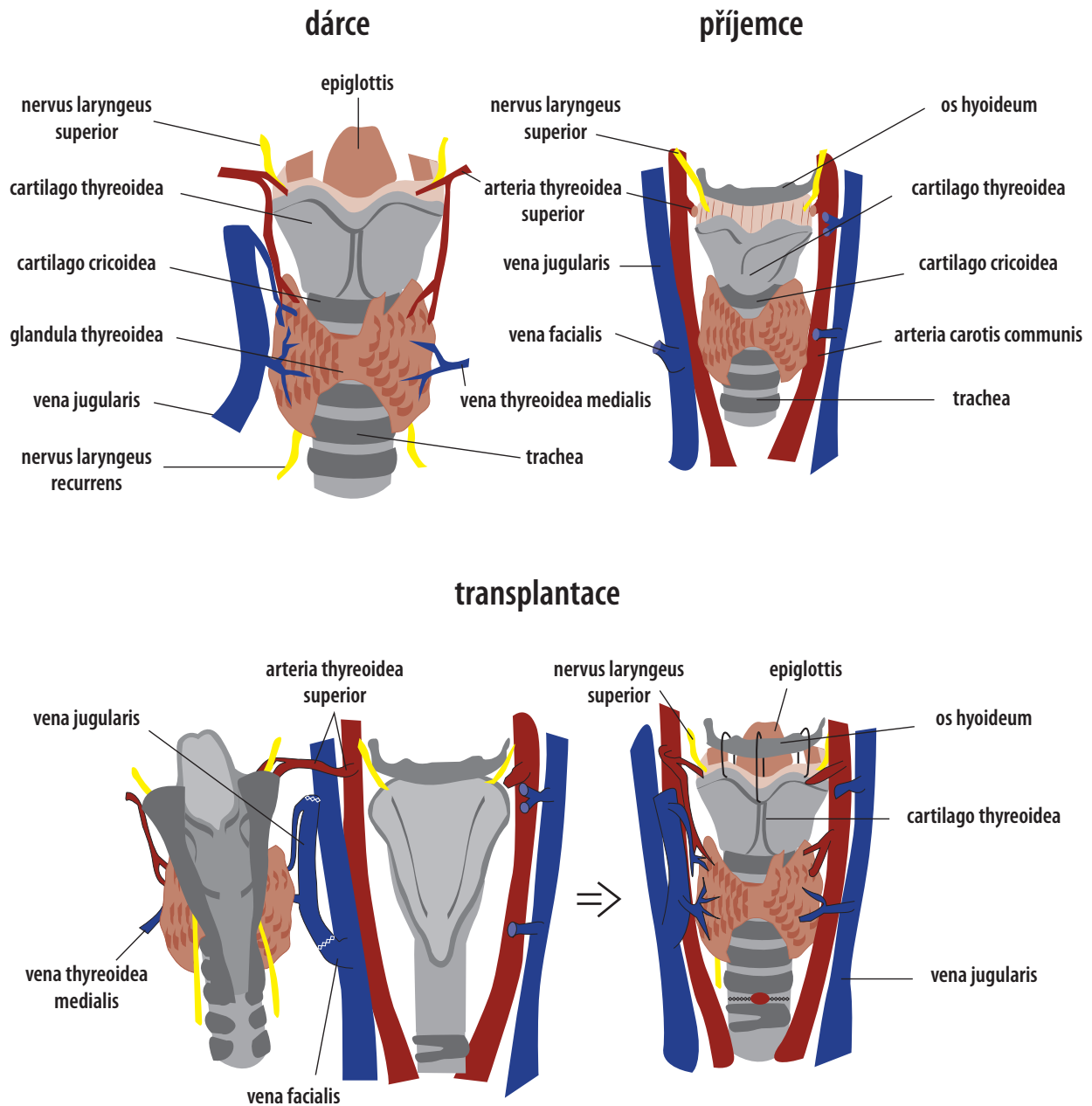
pouze vpravo, vlevo nebyl u příjemce nalezen pahýl nervu (obr. 18.3).

Imunosupresivní terapie byla zahájena Muro-monabem CD3, cyklosporinem a methylprednisolonem. Udržovací terapii tvořil methylprednisolon, mycophenolate mofetil a tacrolimus. U pacienta byla diagnostikovaná epizoda akutní rejekce 15 měsíců po výkonu. Tato se klinicky projevila změnou a posléze ztrátou hlasu. Rejekci se podařilo zvládnout. Další rejekce se objevila po snížení dávek tacrolimu. Projevila se otokem laryngu. Tento se po úpravě medikace rychle resorboval.

Po operaci byla zahájena léčba glykopyrolátem a atropinem k redukci tvorby slin a optimalizaci hojení anastomóz trávicí trubice. Dva týdny byl pacient vyživován pomocí gastrostomie, po 2 týdnech byl schopen polykat natolik, že bylo možné zahájit výživu perorální.

Hlasové kvality se rychle upravovaly. Již 3. pooperační den pacient řekl první slovo po 20 letech. Po měsíci byly vokální vazy laterálně a hlas byl tvořen aryepiglotickým řasami. Po 4 měsících prokázalo elektromyografické vyšetření oboustrannou reinervaci hlasových vazů, a to i přesto, že vlevo nebyl sešitý n. laryngeus recurrens. Autoři uvažovali o možnosti reinervace pomocí drobných lokálních motorických nervů pacienta. Hlasové kvality se stabilizovaly 36 měsíců po výkonu, kdy zvuk, síla a hlasová výdrž byla stejná jako před úrazem. Pacient se po transplantaci stal profesionálním motivačním řečníkem. Pacientovi se rovněž vrátily smysly jako chuť a čich a senzitivní funkce sliznic laryngu, faryngu a trachey. Dýchání a polykání bylo normální, bez aspirací tuhého nebo tekutého obsahu, což bylo potvrzeno kontrastním vyšetřením polykacího aktu. Funkce štítné žlázy byla laboratorně i klinicky normální. Sedmdesát pět procent funkce převzala transplantovaná štítná žláza. Laboratorní a klinické známky funkce příštítných tělísek byly rovněž v normě. Vzhledem k tomu, že po deseti hodinové ischemii je funkce transplantovaných příštítných tělísek nepravděpodobná, nejspíše funkci plnila pacientova původní tělíska.

Pacient hodnotil operaci slovy, že kvalita jeho života se upravila neměřitelně. Devět let po transplantaci se objevil perzistující otok levé hlasivky, který byl stabilní a byl považován za včasné známky chronické rejekce. O 3 roky později se objevila chronická infekce a rejekce progredovala dále do stadia fibrózních změn se zhoršenými hlasovými, dýchacími i poly-



Obr. 18.3 Schéma transplantace faryngolaryngeálního komplexu (dle Strome):

vlevo nahoře: tkáň získaná od dárce včetně části trachey, štítné žlázy, faryngu, laryngu, obou nn. laryngei superiores, obou aa. thyroideae superiores, obou nn. laryngei recurrentes a segmentu vena jugularis dextra a vena thyroidea media

vpravo nahoře: tkáň odstraněná příjemci (modrá oblast) – štítná žláza byla rozpuřena a přetažena laterálně
vlevo dole: farynx a horní jícn štěpu incidovaný dorzálně ve středové čáře s a. thyroidea superior dextra anastomózovanou na stejnou cévu recipienta a vena jugularis dextra anastomózovanou na příjemcovu v. facialis

vpravo dole: výsledek po transplantaci – tři cirkulární stehy fixují štítnou chrupavku k hyoidní kosti a elevují larynx. Obě aa. thyroideae superiores a nn. laryngei superiores byly sešité. V. thyroidea media štěpu byla našita na levou v. jugularis interna příjemce.

kacími funkcemi, 14 let po transplantaci byl larynx expantován. V době explantace byl u pacienta diagnostikován spinocelulární karcinom tonzily, který byl kompletně excidován. Histologické vyšetření prokázalo rizikový papilomavirový podtyp nádoru.

Transplantaci laryngu, většinou ve spojení s jinými okolními orgány, u 18 pacientů provedli v Hospital Universitario San Vicente de Paúl v Medellinu v Kolumbii v Jižní Americe. Výkony byly provedeny mezi léty 2002–2006. Larynx byl transplantován samostatně nebo s tracheou, v jednom případě i se segmentem jícnu. Výkony byly provedeny se schválením příslušné etické komise. Všichni příjemci byli muži, dárci byli ve věku 19–36 let. Autoři popisují dvě epizody akutní rejekce. Přežívání transplantátů po 2 letech bylo 90% a u 70 % pacientů byl možný uzávěr tracheostomie. Došlo ke ztrátě dvou štěpů pro rejekci, u jednoho z nich z důvodu nedostupnosti imunosupresivních léků pro pacienta. Přesto, že se jednalo o rozsáhlý projekt na větší skupině pacientů, nebyl popis procedury ani podrobnější souhrn výsledků publikován. Vedoucí týmu lékařů dr. Tintinago ve svých článkách popisuje problematiku všeobecně a lze se domnívat, že v klinické praxi probíhal výkon podobně. Odběr laryngu byl proveden současně s odběrem břišních orgánů. Poté byl ošetřen aseptickým roztokem. Po odběru byl cévní systém laryngu propláchnutý studeným roztokem UW. Ischemický čas nesměl být delší než 20 hodin. Před transplantací byl orgán ozářen dávkou 7,5 Gy. Nejdříve byla provedena polovina horní anastomózy dýchacích cest, následovala sutura cév a nervů na této straně. Poté výkon pokračoval stejně na straně druhé. Nakonec byla provedena distální – tracheotracheální anastomóza. Cévní anastomózy byly pravděpodobně provedené mezi a. thyreoidea superior a inferior laryngu metodou E-S na a. carotis externa příjemce. Komitantní cévy byly suturované rovněž E-S na v. jugularis interna. Byla provedena sutura všech dostupných nervů. Pooperační monitorování rejekce bylo prováděno laryngoskopiemi s biopsií. Rehabilitace mluvení a polykání byla zahájena 15. pooperační den. Funkce hlasivek byla vyšetřována videofibroskopií a elektromyografií. V případě nepříznivé funkce hlasivek uvažovali autoři o provedení laryngoplastiky s medializací vokálních vazů nebo arytenopexie s nebo bez parciální arytenoidektomie. V roce 2013 Farwell z Kalifornie popisuje kazuistiku transplantace laryngu a části trachey u 51leté ženy po traumatické stenóze laryngu a horní části tra-

chey. Pacientka byla již na imunosupresivní terapii po transplantaci ledvin a pankreatu z důvodu diabetické nefropatie s renálním selháním. Dárce byla 38letá žena. Autor podrobně popisuje sofistikovanou techniku odběru orgánu a proces transplantace s mnohočetnou suturou cév a nervů. Účelem mělo být zlepšení prokrvení a funkce transplantovaného orgánu. Do cévních anastomóz byly zahrnuté a. a v. thyreoidea superior a. a v. brachiocephalica, v. jugularis interna, a. transversa cervicis a a. thyreoidea inferior. Nervové anastomózy zahrnovaly n. laryngeus superior, n. laryngeus recurrens, ansa cervicalis a n. phrenicus. Tato metoda se lišila od předchozích také transplantováním dlouhého segmentu trachey se zachováním proximální jícnové svaloviny k podpoře prokrvení její zadní membránové stěny. Dalším technickým zdokonalením byla snaha o selektivní reinervaci levostranné plica vocalis. Přetrvávání synkinéze a téměř mediálního postavení vokálních valů však prokázalo, že ani tato složitá technika neměla vliv na zlepšení funkce laryngu. Polykací akt se upravoval, ale byla nutná opakovaná balonková dilatace stenózy faryngeální anastomózy. Mluvení bylo možné od 14. dne a kvalita a síla hlasu s téměř fyziologickými parametry se obnovila 18 měsíců po transplantaci. Pět let po transplantaci byla pacientka v pořádku s dobrou funkcí laryngu a bez známek rejekce.

18.3 Výběr dárce k transplantaci laryngu

Jako u všech rekonstrukčních transplantací problematický je výběr dárce a souhlas rodiny s odběrem orgánu.

Tintinago et al. z Kolumbie uvádějí pro vhodného dárce k transplantaci laryngu tyto parametry:

1. nekuřák
2. stejné pohlaví jako příjemce
3. věk pod 60 let
4. přibližně stejná hmotnost s rozdílem do 20 %
5. intubace před odběrem kratší než 48 hodin
6. bez strukturálních změn při přímé laryngoskopii
7. AB0 shoda
8. bez anamnézy chronické virové nebo jiné infekční nemoci

Legislativní pravidla Kolumbie pro dárce laryngu a trachey jsou následující:

1. věk 18–50 let
2. shoda AB0 skupiny

3. shoda pohlaví
4. dle možnosti vyloučení užívání tabáku, marihuany a kokainu
5. tracheální intubace kratší než 72 hodin
6. pobyt na JIP méně než 7 dní

Duque et al. po zkušenostech s 25 dárci laryngu a trachey (pět použito pro experimentální účely, 13 pro klinickou transplantaci a sedm bylo z důvodu anatomických abnormalit vyloučeno) uvedli, že odběr laryngu většinou nekoliduje s odběrem jiných orgánů k transplantaci. Odběr trvá cca 4–5 hodin. V některých případech přednostního odběru plic a srdce s potřebou delších cévních kmenů může odběr laryngu znemožnit. Larynx dobře toleruje hemodynamickou instabilitu a infuzní terapii. Také toleruje podporu oběhu vazopresory i ve vyšších dávkách (dopamin, noradrenalin).

Závěr

V současnosti stále zůstává transplantace laryngu výkonem spíše výjimečným a indikace jsou limitované. Nejvhodnější kandidáti jsou nemocní v dobrém celkovém stavu s úrazovou ztrátou laryngu, stenózou laryngotracheálního komplexu nebo po resekci rozsáhlých benigních tumorů. Optimálních kandidátů je ale menšina.

Dominantní diagnózou k provedení laryngektomie je zhoubný nádor. Odhaduje se, že na světě je ročně cca 136 000 těchto pacientů. Pět let přežívá přibližně 70 % z nich. K transplantaci laryngu mohou být vhodní i pacienti po resekci maligního tumoru laryngu, kteří jsou již na imunosupresivní terapii z důvodu orgánových transplantací. U zbylých onkologických pacientů je ale sporná otázka imunosupresivní terapie. To koneckonců dokumentoval i první příjemce transplantace laryngu z roku 1969.

Vzhledem k tomu, že většina pacientů po laryngektomii jsou pacienti onkologičtí, je jejich vhodnost pro transplantaci laryngu ve větším měřítku klíčová. V literatuře se opakovaně objevuje názor, že pro tento výkon jsou akceptovatelní nemocní s pětiletým přežíváním bez známek recidivy tumoru a bez metastatického postižení.

Jistou nadějí pro pacienty s maligním onemocněním, u kterých je zvažována transplantace, může být vhodná volba imunosupresivní terapie. Je prokázáno, že rapamycin a everolimus mají výborné imunosupresivní účinky a současně inhibují růst tumorů.

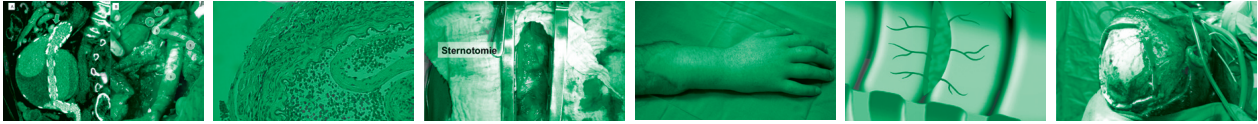
Doposud lze v literatuře dohledat 17 transplantací laryngu. Imunosupresivní terapie i výskyt a léčba rejekčních epizod byly standardní, podobná ostatním transplantacím. Technicky byl výkon úspěšný ve 100 % a ve většině případů přinesl příznivý funkční výsledek. Jeden z recipientů se dokonce stal profesionálním motivačním řečníkem. To bezpochyby lze považovat za největší důkaz účelnosti a úspěšnosti tohoto výkonu.

Literatura

1. Anthony JP, Argenta P, Trabulsky PP, Lin RY, Mathes SJ. The arterial anatomy of larynx transplantation: Microsurgical revascularization of the larynx. *Clin Anat* 1996; 9: 155–159.
2. Barker E, Macchiarini P, Murison P, Jones A, Haverson K, Bailey M, Birchall M. An ex vivo model for reperfusion of laryngotracheal grafts. *Laryngoscope* 2005; 115: 699–702.
3. Barker E, Murison P, Macchiarini P, Jones A, Otto C, Rothkoetter HJ, Haverson K, Bailey M, Birchall M, Stokes C. Early immunological changes associated with laryngeal transplantation in a major histocompatibility complex-matched pig model. *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 503–508.
4. Barthel SW, Dan O, Myles J, Strome M. Effect of in vitro irradiation of donor larynges on cyclosporine requirements and rejection rates in rat laryngeal transplantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 20–24.
5. Birchall MA, Ayling SM, Harley R, Murison PJ, Burt R, Mitchard L, Jones A, Macchiarini P, Stokes CR, Bailey M. Laryngeal transplantation in minipigs: early immunological outcomes. *Clin Exp Immunol* 2012; 167: 556–564.
6. Birchall MA, Kingham PJ, Murison SM, Ayling SM, Burt R, Mitchard L, Jones A, Lear P, Stokes CR, Terenghi G, Bailey M, Macchiarini P. Laryngeal transplantation in minipigs: vascular, myologic and functional outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268: 405–414.
7. Birchall MA, Lorenz RR, Berke GS, Genden EM, Haughey BH, Semionow M, Strome M. Laryngeal Transplantation in 2005: a review. *Am J Transplan* 2006; 6: 20–26.
8. Birchall MA. Human laryngeal allograft: shift of emphasis in transplantation. *Lancet* 1998; 351: 539–540.

9. Blumin JH, Ye M, Berke GS, Blackwell KE. Recovery of Laryngeal Sensation After Superior Laryngeal Nerve Anastomosis. *Laryngoscope* 1999; 109: 1637–1641.
10. Buiet G, Rabilloud M, Combe C, Paliot H, Disant F, Ceruse P. Larynx transplantation: Laryngectomees' opinion poll. *Transplantation* 2007; 84: 1584–1589.
11. http://losangeles.ms.gov.pl/en/c/MOBILE/news/the_world_s_first_composite_transplantation_of_neck_organs_carried_out_by_a_polish_team
12. <http://www.nydailynews.com/life-style/health/polish-doctors-perform-rare-throat-transplant-article-1.2209664>
13. Duque E, Duque J, Nieves M, Mejía G, López B, Tintinago L. Management of Larynx and Trachea Donors. *Transplantation Proceedings* 2007; 39: 2076–2078.
14. Farwell DG, Birchall MA, Macchiarini P, Luu QC, de Mattos AM, Gallay BJ, Perez RV, Grow MP, Ramsamooj R, Salgado MD, Brodie HA, Belafsky PC. Laryngotracheal transplantation: technical modifications and functional outcomes. *Laryngoscope* 2013; 123: 2502–2508.
15. Jacobs JP, Quintessenza JA, Andrews T, Burke RP, Spektor Z, Delius RE, Smith RJ, Elliott MJ, Herberhold C. Tracheal allograft reconstruction: the total North American and worldwide pediatric experiences. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1043–1452.
16. Jiang Y, Dong P, Li N, Li X, Xu H. Laryngeal allotransplantation by stages in beagles: an initial study. *Transplantation Proceedings* 2011; 43: 2733–2736.
17. Jo HK, Park JW, Hwang JH, Kim KS, Lee SY, Shin JH. Risk acceptance and expectations of laryngeal allotransplantation. *Archives of Plastic Surgery* 2014; 41(5), 505–512.
18. Khariwala SS, Kjaergaard J, Lorenz R, van Lente F, Shu S, Strome M. Everolimus (RAD) inhibits in vivo growth of murine squamous cell carcinoma (SCC VII). *Laryngoscope* 2006; 116: 814–820.
19. Khariwala SS, Lorenz RR, Strome M. Laryngeal transplantation: research, clinical experience and future goals. *Seminars in Plastic Surgery* 2007; 21(4): 234–241.
20. Kluyskens P, Ringoir S. Follow-up of a human larynx transplantation. *Laryngoscope* 1970; 80: 1244–1250.
21. Knott PD, Hicks D, Braun W, Strome M. A 12-year perspective on the world's first total laryngeal transplant. *Transplantation* 2011; 91: 804–805.
22. Krishnan G, Du CH, Fishman JM, Foreman A, Physio B, Lott DG, Farwell G, Belafsky P, Krishnan S, Birchall MA. The current status of human laryngeal transplantation in 2017. a state of the field review. *Laryngoscope* 2017 Feb 22. doi: 10.1002/lary.26503 [Epub ahead of print.]
23. Laryngeal transplantation. Working party final report 2011. Published by The Royal College of Surgeons of England 35–43 Lincoln's Inn Fields, London WC2a 3pE, www.rcseng.ac.uk/publications/docs
24. León X, Pujol A, López M, García J, Pons G, Sañudo JR, Masià J, Quer M. Larynx transplant: A therapeutic option for the 21st century? Literature review. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008; 59(3): 127–138.
25. Lorenz RR, Hicks DM, Shields W jr, Fritz MA, Strome M. Laryngeal nerve function after total laryngeal transplantation. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2004; 131(6): 1016–1018.
26. Lott DG, Shipchandler TZ, Dan O, Lorenz RR, Strome M. A new mouse laryngeal transplantation rejection grading system. *Laryngoscope* 2010; 120: 39–43.
27. Marie JP, Dehesdin D, Ducastelle T, Senant J. Selective reinnervation of the abductor and adductor muscles of the canine larynx after recurrent nerve paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98: 530–536.
28. Marie JP. Human bilateral laryngeal reinnervation: implications for transplantation. Phoenix, AZ: American Laryngeal Association 2009.
29. Monaco AP. Transplantation of the larynx – a case report that speaks for itself. *N Eng J Med* 2001; 344(22): 1712–1714.
30. Nelson M, Dan O, Strome M. Evaluation of parathyroid hormone as a functional biological marker of rat laryngeal transplant rejection. *Laryngoscope* 2003; 113: 1483–1486.
31. Nelson M, Fritz M, Lorenz R, Strome M. Update on laryngeal transplantation. *Graft* 2002; 5: 437–444.
32. Potter CP, Birchall MA. Laryngectomees' views on laryngeal transplantation. *Transpl Int* 1998; 11: 433–438.
33. Rees LE, Ayoub O, Haverson K, Birchall MA, Bailey M. Differential major histocompatibili-

- ty complex class II locus expression on human laryngeal epithelium. *Clin Exp Immunol* 2003; 134: 497–502.
34. Rose KG, Sesterhenn K, Wustrow F. Tracheal allotransplantation in man. *Lancet* 1979; 1: 433.
 35. Salassa JR, Pearson BW, Payne WS. Gross and microscopical blood supply of the trachea. *Ann Thorac Surg* 1977; 24: 100–107.
 36. Salmeron J, Gannon PJ, Shaari CM, Urken ML. Tracheal transplantation: superior and inferior thyroid artery perfusion territory. *Laryngoscope* 1998; 108: 849–853.
 37. Speiden LM. Angiography of the larynx – an anatomic study in cadaver larynges. *Can J Otolaryngol* 1972; 1 : 219–225.
 38. Strome M. Human laryngeal transplantation: considerations and implications. *Microsurgery* 2000; 20: 372–374.
 39. Strome M, Stein J, Esclamado R, Hicks D, Lorenz RR, Braun W, Yetman R, Eliachar I, Mayes J. Laryngeal transplantation and 40-month follow-up. *N Engl J Med* 2001; 344(22): 1767–1769.
 40. Strome M, Strome S, Darrell J, Wu J, Brodsky G. The effects of cyklosporine A on transplanted rat allografts. *Laryngoscope* 1993; 103: 394–398.
 41. Strome M, Wu J, Jalisi H, Strome S. Laryngeal transplantation: a systematic approach to establish efficacy. In: Fried MP, ed. *The larynx: a multidisciplinary approach*. 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book 1996; 625–629.
 42. Strome M, Wu J, Strome S, Brodsky G. A comparison of preservation techniques in a vascularized rat laryngeal transplant model. *Laryngoscope* 1994; 104: 666–668.
 43. Strome S, Brodsky G, Darrell J, Wu J, Strome M. Histopathologic correlates of acute laryngeal allograft rejection in a rat model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 156–160.
 44. Strome S, Sloman-Moll E, Samonte BR, Wu J, Strome M. A rat model for a vascularized laryngeal allograft. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 950–953.
 45. Sunderland S, Swaney WE. The interneural topography of the recurrent laryngeal nerve in man. *Anat Ret* 1952; 114: 411.
 46. Tintinago L, Cano F, López B. Transplantes de laringe y traquea. *IATREIA* 2004; 17: 62.
 47. Tintinago L, White A, Lopez B, Casas C. Trasplante de laringe y tráquea superior como opción terapéutica en trauma laringotraqueal irreparable. *Acta Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello (Colombia)* 2002; 30(Suppl 4): 102–109.
 48. Tintinago LF, Herrera DA, Medina E, Patiño JH, Cano F, Restrepo CS. Ultrasonographic evaluation of a vascularized tracheal transplantation. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 1145–1149.
 49. Van-Lith-Bijl JT, Mahieu I-IF. Reinnervation aspects of laryngeal transplantation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998; 255: 515–520.
 50. Work WP, Boles R. Larynx: replantation in the dog. *Arch Otolaryngol* 1965; 82: 401–402.



Transplantace trachey

Martin Molitor, Pierre Delaere

Trachea anatomicky reprezentuje jednoduchou spojkou mezi laryngem a bronchy. Její účel je však komplexní a plní funkci ventilační, hlasovou a vyrovnává respirační sekreci. Mechanicky musí být průdušnice v laterálním směru pevná a v longitudinálním zase pružná. To zajišťuje její anatomická stavba z chrupavčitých neúplných prstenců spojených ligamenty. Výrazná stenóza až kompletní obstrukce trachey vede k dechové nedostatečnosti. Zúžení trachey mohou vzniknout různým způsobem. Často se jedná o následky zánětu, tracheomalacie po dlouhodobé intubaci nebo u tuberkulózního či jiného postižení. Časté jsou také stenózy po inhalačním tepelném traumatu nebo u chronického systémového onemocnění zasahující centrální část dýchacích cest. Samostatnou skupinu pak tvoří stenózy způsobené benigním nebo maligním tumorem. Při zúžení trachey se pro udržení její průchodnosti užívají různé typy stentů s tracheostomií nebo bez ní.

Rekonstrukce trachey je velice obtížná a při výrazné stenóze delšího úseku v podstatě nemožná. Využitím různých technik mobilizace trachey je možné provést resekci až poloviny její délky (cca 5 cm) s primární anastomózou. Delší defekty je nutné rekonstruovat jiným způsobem. Dr. Grillo z Bostonu se možnostmi rekonstrukce trachey dlouhodobě zabýval a klasifikoval je do pěti kategorií:

1. cizí materiál
2. avitální tkáň
3. alotransplantace trachey
4. rekonstrukce autologní tkání
5. tkáňové inženýrství

Alogenní transplantace trachey je možná u všech druhů postižení. U maligních tumorů je samozřejmě diskutabilní užívání imunosupresivní terapie. V případě trachey lze ale při zachování specifických postupů imunosupresivní terapii minimalizovat až úplně vysadit.

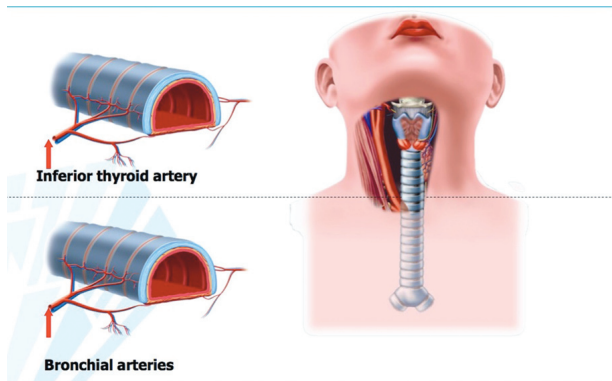
19.1 Transplantace trachey v experimentu

Transplantace alogenní trachey je zkoumána již několik desetiletí a zaměřuje se zejména na dva zásadní problémy. Prvním je technika odběru vaskularizované trachey a druhým je možnost alotransplantace bez imunosuprese, nebo s jejím postupným snižováním až úplným vysazením.

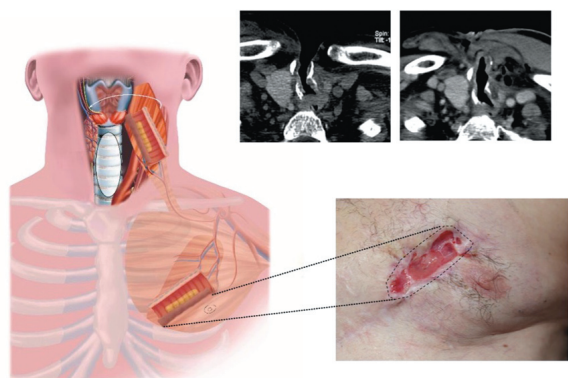
Prvním a největším problémem je, že cévní zásobení trachey není zajištěno většími cévními kmeny, ale sítí malých cév s obtížnou možností anastomózy (obr. 19.1). Výzkum se proto zaměřoval na techniku odběru trachey s delšími a většími cévami a také na možnosti arteficiální revaskularizace trachey odebrané bez cévního zásobení. To je možné všítním štěpu do dobře prokrveného lůžka (obr. 19.2a,b).

Již v roce 1918 v pokusech na psech Burket transplantoval čerstvé nevaskularizované tracheální auto- i aloštěpy u osmi psů. U čtyř psů byl výkon úspěšný s dlouhodobým přežíváním, u ostatních došlo k destrukci transplantované trachey, striktuře a úhynu zvířat. Mezi uhynulými psy byly i dva po alotransplantaci (7. a 8. den po výkonu), psi po autotransplantaci přežívali déle.

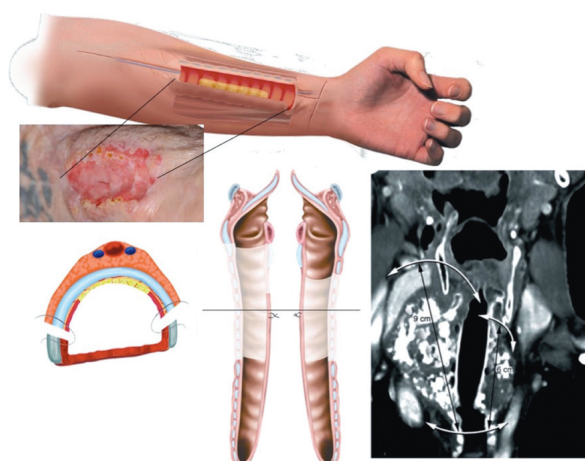
V roce 1993 Khalil-Marzouk popsal kompozitní tyreotracheální alotransplantaci u psů s anastomózou a. thyreoidea superior dárce k a. carotis communis příjemce bez venózní anastomózy. I když pět ze šesti transplantací bylo úspěšných, metoda z důvodu neprovedené venózní anastomózy nenašla další uplatnění. Macchiarini et al. se v roce 1994 pokusili obejít tento nedostatek rozsáhlou en-bloc technikou resekce u prasat. Odběr tyreotracheálního komplexu zahrnoval téměř torakocervikální exenteraci. Byl odebrán oblouk aorty a supraaortické tepny, v. cava superior a vv. jugulares, dále a. a v. subclavia, štítná žláza a jícen. Anastomózy byly provedeny mezi vel-



Obr. 19.1 Segmentální prokrvení trachey (se svolením dr. Delaere)



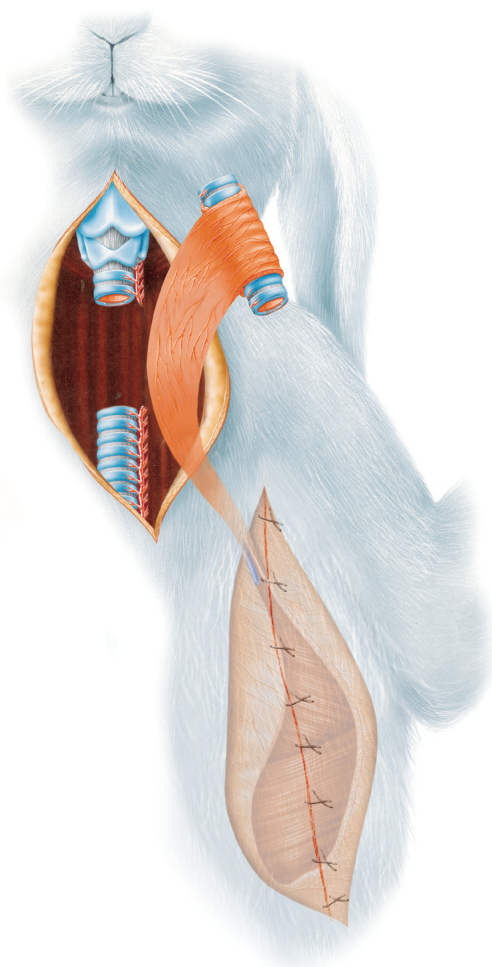
Obr. 19.2a Heterotopická transplantace trachey na hrudníku (se svolením dr. Delaere)



Obr. 19.2b Heterotopická transplantace trachey na předloktí (se svolením dr. Delaere)

kými cévními kmeny, nicméně pro svou invazivnost ani tato metoda nenašla klinické uplatnění.

Alternativní cesty hledaly možnost nepřímé revascularizace tracheálního štěpu zabalením do dobře prokrveného lůžka se stimulací prorůstání cév do trachey. Jako lůžko bylo nejvíce využíváno omentum, které má nesporné výhody v jednoduché manipulaci, možnosti velké mobilizace a dobré schopnosti indukování neoangiogeneze. Dalšími možnostmi je využití fascia thoracica, fascia antebrachii nebo m. sternocleidomastoideus, eventuálně m. sternohyoideus (obr. 19.3).



Obr. 19.3 Animální model heterotopické transplantace trachey (se svolením dr. Delaere)

Jsou možné dvě alternativy nepřímé revaskularizace. První je jednoetapová ortotopická transplantace do lůžka na krku. Druhou je dvouetapová transplantace nejdříve heterotopicky do lůžka (intraabdominálně, na předloktí či jinde) a ve druhé době po neovaskularizaci štěpu jeho ortotopický transfer na krk.

U metody nepřímé revaskularizace byl zkoumán proces obnovy vaskularizace trachey. Nakanishi v experimentu zjistil, že štěp delší než 4 cm často podléhá ischemii ve střední části, proto vyslovil hypotézu, že neovaskularizace probíhá pouze z konců štěpu. U delších úseků trachey byla proto popsána technika rozpůlení štěpu uprostřed k podpoře revaskularizace centrální části. Další možnost podpory revaskularizace dlouhého úseku trachey pomocí incize interkartilaginózních ligament popisuje ve svém sdělení Deleare.

Ortotopickou jednoetapovou transplantaci trachey poprvé popsal Baldermann v roce 1987. Možné výhody dvouetapové transplantace s implantací trachey intraabdominálně byly zkoumány na psech. Tracheální neovaskularizovaný alograft byl zabalen do distální části omenta. Dva týdny poté byla trachea bez potíží na omentální stopce transferována na krk. Všechny štěpy přežily se zachováním sliznice, pevnosti chrupavky a lumenu.

Výzkum se také zaměřil na vliv imunopresivní terapie na obnovu vaskularizace štěpu. Bylo prokázáno, že cyklosporin bezpečně zabrání rejekci a současně nedochází k alteraci neovaskularizace nebo celkového hojení.

Druhou důležitou oblastí výzkumu byla imunogenita trachey a imunopresivní terapie při její alogenní transplantaci. Trachea je poměrně málo imunogenním orgánem. Je tvořena převážně chrupavčitými prstenci spojenými vazy. Všechno jsou to tkáně velmi málo vaskularizované a imunogenní. Nejvíce imunogenní tkáně trachey, citlivou na rejekci, je sliznice s respiračním epitelem. Tracheu je však možné transplantovat i bez sliznice. V roce 2000 Liu popisuje transplantaci neovaskularizované trachey u psů, kde epitel trachey byl odstraněn detergentní látkou. U všech zvířat došlo k přihojení trachey a reepitelizaci bez stenózy. Podobný experiment na králících provedl Ershadi v roce 2017. Srovnával dlouhodobé přežívání plného alogenního tracheálního štěpu versus decelularizovaného alogenního tracheálního štěpu. Zatímco ve skupině králíků s decelularizovaným štěpem došlo u všech zvířat ke zhojení, reepitelizaci a dobré průchodnosti trachey bez

stenózy, v kontrolní skupině s plnou tracheou všech na zvířata uhynula z důvodu obstrukce přenesené trachey mezi 20. až 45. dnem po transplantaci.

19.2 Klinická transplantace trachey

První alogenní transplantaci neovaskularizované trachey provedl Rose et al. Popis operace bez větších podrobností byl publikován v roce 1979. Příjemcem byl 21letý muž po dlouhodobé intubaci s rozsáhlou stenózou trachey, zabírající osm segmentů. Dárce byl rovněž 21letý muž. Trachea byla odebrána a uchována v Euro Colins Solution při teplotě 4 °C, čas ischemie byl 160 minut. Oba konce trachey byly zaslepené mukózními laloky ze zadní membránové stěny a trachea byla heterotopicky vsita do lůžka v m. sternocleidomastoideus. Hojení probíhalo bez komplikací a po 3 týdnech byla trachea mobilizována na cévách svalu a přemístěna ortotopicky na své místo. Tracheální štěp se integroval bez jakýchkoliv potíží a 9 týdnů po výkonu nevykazoval žádné známky ischemie, infekce nebo rejekce. V publikovaném článku není zmínka o imunopresivní terapii, proto se lze domnívat, že výkon byl proveden bez zajištění imunopresivní terapií. Nicméně chybí údaje o dlouhodobém výsledku.

V roce 1993 Levashov popsal kazuistiku jednoetapové alotransplantace neovaskularizované trachey. Příjemkyní byla 24letá žena, která trpěla idiopatickou fibrózní mediastinitidou zasahující distální část trachey. Rekonstrukce byla provedena ortotopickou transplantací trachey obalené v omentu. K imunopresivní se použil cyklosporin. Desátý den po transplantaci došlo k rejekci, která byla zvládnuta. Dva měsíce po výkonu byl funkční výsledek výborný. Od 4. měsíce po transplantaci došlo však k progresivní stenotizaci štěpu s nutností použít permanentní stent. Operace byla tedy nakonec neúspěšná. Zůstává však otázkou, zda stenóza transplantované trachey byla způsobena ischemií, chronickou rejekcí nebo progresí původní nemoci.

V roce 1999 Herberhold publikoval opakované použití kryoprezervovaných neovaskularizovaných tracheálních alograftů k rekonstrukci dlouhých stenotických úseků trachey. Transplantáty byly umístěny ortotopicky. Transplantovaná trachea byla zbavena sliznice a její zadní membránová stěna byla podélně protnuta. Zadní stěna původní trachey zůstala zachována a byla anastomozována k zadní stěně

štěpu, kde sloužila jako zdroj epitelu. Až do ukončení epitelizace byla průchodnost trachey zajištěna dočasným stentem. Vzhledem k odstranění sliznice trachey nebyla aplikována imunosuprese. Souhrnná práce ze stejného roku uvádí, že technika byla celosvětově použita u 31 dětských pacientů, z toho 26 pacientů přežilo a pouze jednou transplantace selhala.

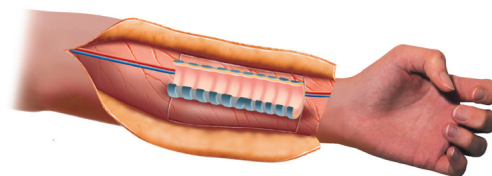
Velmi podrobný popis alotransplantace nevascularizované trachey obalené v omentu prezentoval v roce 2004 ve svém článku Klepetko. Výkon byl proveden u 57letého muže s terminální chronickou obstrukční plicní nemocí se stenózou trachey v délce 5 cm z důvodu opakovaných intubací a tracheostomií. Průchodnost trachey byla zajištěna stentem. Pacient byl indikován k transplantaci plic a trachey. Z důvodu lokálního nálezu se upustilo od simultánní transplantace plic s tracheou a výkon byl rozdělen na dvě etapy. V první etapě byla provedena transplantace obou plic a odebrána trachea, která byla implantována do distálního omenta. Jeden konec trachey byl zaslepen a druhý byl vyveden z dutiny břišní formou stomie, čímž se umožnilo denní ošetřování trachey a monitorování její vitality a rejekce. Do lumenu trachey byl vsunutý volný silikonový stent k prevenci stenózy. Zahájila se imunosuprese cyklosporinem, mycophenolatem a kortikosteroidy. Pět dnů po transplantaci vykazovala trachea známky ischemie s lividitou mukózy, od 6. dne se prokrvení rychle upravovalo k normě. Dva měsíce po transplantaci vykazoval štěp normální vzhled sliznice i rigiditu a elasticitu chrupavčitých prstenců. Osm měsíců po transplantaci plic byla provedena revize pacientovy trachey, resekce stenotického úseku a po rozsáhlé mobilizaci byla možná přímá sutura konců trachey. Tracheální alogenní štěp proto nebylo nutné použít. Štěp byl odstraněn a pečlivě vyšetřen. Makroskopicky měla trachea normální vzhled a byla mechanicky stabilní. Histologické vyšetření prokázalo vitální chrupavky a normální respirační epitel. Angiografie ukázala normální prokrvení stěny trachey. Zda bylo nutné použití stentu k prevenci stenózy, zůstává nejasné, nicméně bylo zjištěné mírné longitudinální zkrácení trachey.

Dr. Luis Fernando Tintinago et al. z Kolumbie provedli v roce 2003 transplantaci vaskularizované trachey u 18letého pacienta se stenózou trachey po dlouhodobé intubaci. Téměř totální okluze lumenu trachey zasahovala 70 % její délky. Transplantace byla provedena od prvního tracheálního prstence k místu 3 cm nad carinou. Trachea byla transplanto-

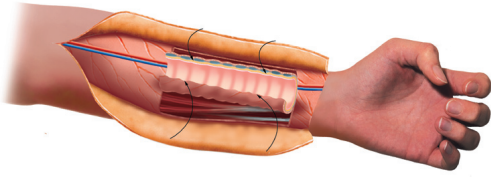
vána spolu se štítnou žlázou. Arteriální anastomóza byla provedena mezi dárčovou a. thyreoidea inferior a příjemcovou a. carotis communis oboustranně a rovněž mezi pravou a. thyreoidea superior dárce a a. carotis externa příjemce. Žíly byly anastomózovány oboustranně mezi vv. thyreoidea mediae dárce a vv. jugulares internae příjemce a vv. thyreoidea inferiores dárce s vv. innominateae příjemce. Byla zahájena imunosupresivní terapie. Šest měsíců po transplantaci byl pacient zhojen, bez dýchacích potíží a podrobné UZ vyšetření prokázalo dobré prokrvení štítné žlázy s dobrým arteriálním i venózním tokem. Popsaný výkon byl první transplantací vaskularizované trachey na světě. Stejný tým se soustředil i na transplantaci laryngu a provedl od roku 2002 do roku 2006 celkově 18 transplantací laryngu samostatně nebo s tracheou. Rovněž kombinovaná transplantace vaskularizovaného laryngu s tracheou v roce 2003 drží světové prvenství.

Belgičtí autoři pod vedením dr. Delaere, kteří se dlouhodobě zabývali experimentální transplantací trachey, publikovali své zkušenosti s klinickou aplikací u lidí v roce 2012. Dvouetapová transplantace byla provedena osmkrát u pěti pacientů, první dva štěpy byly odhojeny po vysazení imunosuprese. U všech pacientů byla nevascularizovaná trachea v první etapě heterotopicky transplantována na předloktí a obalena předloketní fascií s možností přímé vizualizace. Ve druhé době byla trachea ortotopicky transponována na radiálních cévách na krk. Byly použity různé modifikace techniky a byl zkoumán průběh revaskularizace i výsledky po vysazení imunosuprese (obr. 19.4a–f).

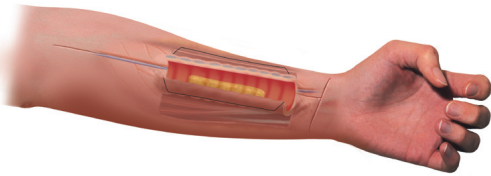
U první pacientky byla průchodnost stenotické trachey udržována pomocí dvou 4 cm dlouhých stentů. Pacientka měla opakované bronchitidy a pneumonie s chronickým kašlem a téměř kontinuálním užíváním antibiotik. Během procedury byl 8 cm dlouhý úsek trachey od dárce-muže našitý na předloktí a obalen fascií a podkožní tkání. Součas-



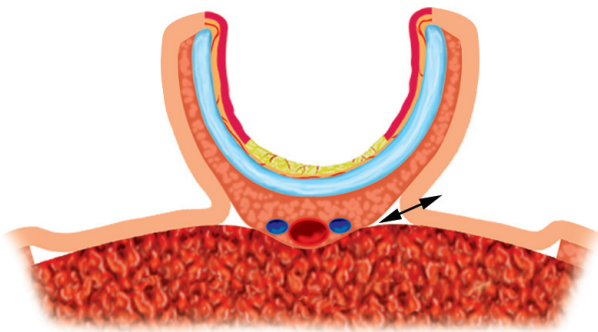
Obr. 19.4a Vypreparované lůžko na předloktí pro transplantaci trachey (se svolením dr. Delaere)



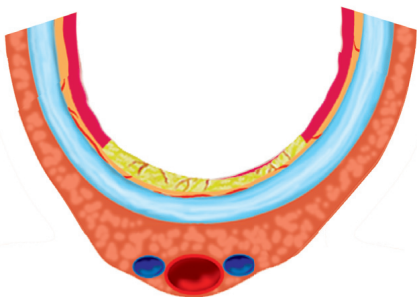
Obr. 19.4b Trachea v lůžku zabalena do fasciálních laloků (se svolením dr. Delaere)



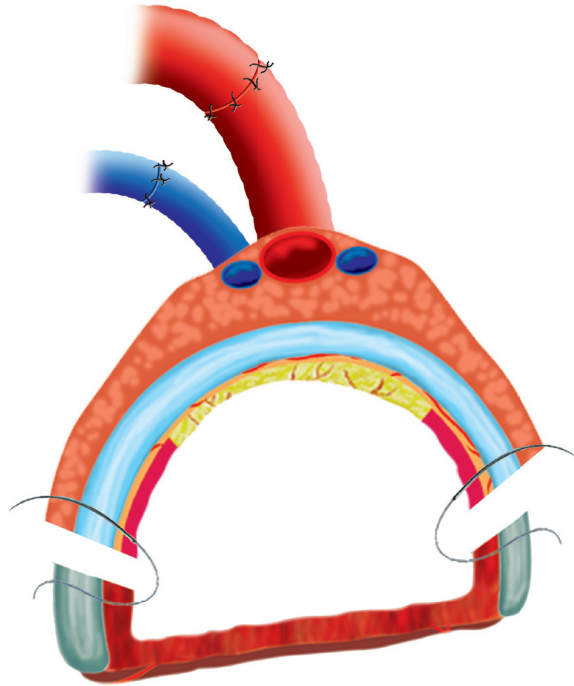
Obr. 19.4c Ukončená transplantace trachey do lůžka za předloktí s mukózním štěpem (se svolením dr. Delaere)



Obr. 19.4d Ukončená heterotopická transplantace trachey do lůžka na předloktí s mukózním štěpem (se svolením dr. Delaere)



Obr. 19.4e Tracheální revaskularizovaný štěp připravený k ortotopickému přenosu na krku (se svolením dr. Delaere)



Obr. 19.4f Ortotopická transplantace s našitou cévní stopkou a suturou štěpu k lůžku na krku (se svolením dr. Delaere)

ně byl malý kožní štěp plně tloušťky od dárce našitý do vytvořeného defektu za levým boltcem pacientky. V iniciálním stadiu byly pozorovatelné výraznější známky ischemie, což autoři přisuzovali tomu, že cirkulární revaskularizace průdušnice je obtížná. Došlo k nekróze membranózní části trachey a ta byla nahrazena buklí sliznicí pacientky měsíc po transplantaci. Čtyři měsíce po transplantaci byla trachea vitální a se souvislou mukózní vrstvou, kožní štěp za levým boltcem se přihojil bez známek rejekce. Po odstranění stentů ze zúžené trachey se zjistilo, že k rekonstrukci bude potřeba pouze polovina alograftu. Druhá polovina byla proto podrobena důkladnému vyšetření. Chrupavky byly vitální se zachovanou pružností a epitel byl geneticky smíšený a obsahoval buňky dárce i příjemce. Bylo rozhodnuto o postupném vysazování imunosuprese 8 měsíců po implantaci. Měsíc po vysazení imunosuprese došlo k rejekci a nekróze kožního štěpu za boltcem, nicméně trachea zůstala vitální. Další vyšetření prokázalo, že sliznice trachey neobsahuje chromozom Y a mukózní vrstva je kompletně nahrazena buňkami příjemkyně. Rok po výkonu byla pacienta bez dýchacích potíží, bez bronchitid a pneumonií, plicní funkce se upravily

přibližně na 80 % normy. CT vyšetření prokázalo dobrou rekonstrukci dýchacích cest.

Druhý pacient utrpěl inhalační poškození trachey při požáru. Deset centimetrů dlouhý segment alogenní trachey byl zbaven membranózní části k usnadnění revaskularizace v heterotopickém lůžku. Dva měsíce po implantaci, po potvrzení viability trachey, byla centrální porce dárcovského respiračního epitelu odstraněna a nahrazena příjemcovou bukální sliznicí. Vysazování imunosuprese začalo 4 měsíce po implantaci; 2 týdny po vysazení imunosuprese došlo k prvním známkám rejekce s nekrózou sliznice a po 6 týdnech byla sliznice kompletně nekrotická, chrupavky ztratily pevnost a pružnost a transplantát nebyl vhodný k rekonstrukci dýchacích cest.

U třetího a čtvrtého pacienta s posttraumatickou stenózou byla trachea implantována do předloketní fascie a byla zahájena imunosupresivní terapie. Dva měsíce po implantaci byla trachea transponována na krk. Imunosuprese byla postupně vysazována měsíc po ukončení transplantace. Dva týdny po vysazení imunosuprese došlo k nekróze centrální části sliznice u obou pacientů se sekundárním hojením. Nekrózu sliznice autoři nepřisuzují rejekci, ale nedostatečné revaskularizaci. U třetího pacienta zůstala trachea po zhojení dostatečně průchodná k zajištění dýchání, u čtvrtého pacienta došlo k výrazné stenóze a byla nutná tracheostomie.

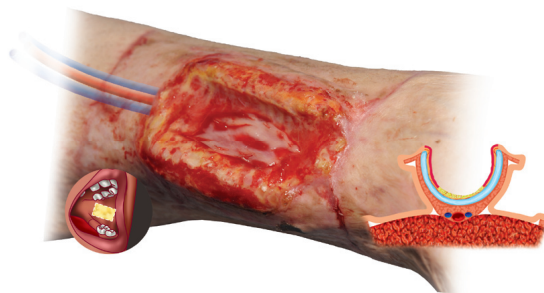
U pátého pacienta došlo ke stenóze trachey z důvodu rozsáhlého chronického low-grade chondrosarkomu v délce 9 cm vpravo a 6 cm vlevo. Průchodnost průdušnice se udržovala pomocí stentu. Alotransplantát byl vsítý do předloketní fascie, k usnadnění revaskularizace se odstranila jeho membranózní část a interkartilaginózní ligamenta v přední části byla parciálně naříznuta. Po 2 měsících byla část respiračního epitelu nahrazena bukální sliznicí příjemce a po 3 měsících byla trachea připravena k ortotopickému transportu (obr. 19.5a,b).

I přes imunosupresivní terapii nebyla v tomto období pozorována progresa tumoru. Poté byla trachea zasažená tumorem resekována a defekt byl primárně nahrazen alogenním štěpem. Šest měsíců po transplantaci byl pacient bez známek recidivy tumoru a dýchací cesty byly fyziologické a prostorné. Imunosuprese byla vysazena rok po transplantaci a 2 roky po výkonu byla průdušnice vitální, průchodná bez stenózy. Pacient byl s výsledkem spokojen.

V této kohortě byl u dvou z pěti pacientů zaznamenán neúspěch transplantace. Autoři uzavírají, že



Obr. 19.5a Stav po ukončené transplantaci trachey na předloktí s nářezy k umocnění prorůstání cév (se svolením dr. Delaere)

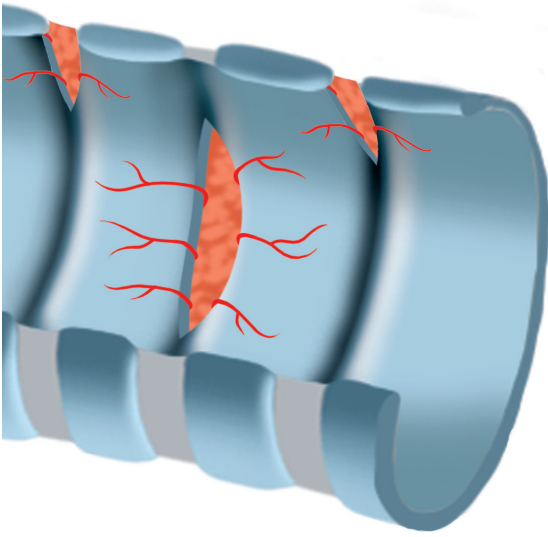


Obr. 19.5b Přihojená trachea na předloktí s mukózním štěpem (se svolením dr. Delaere)

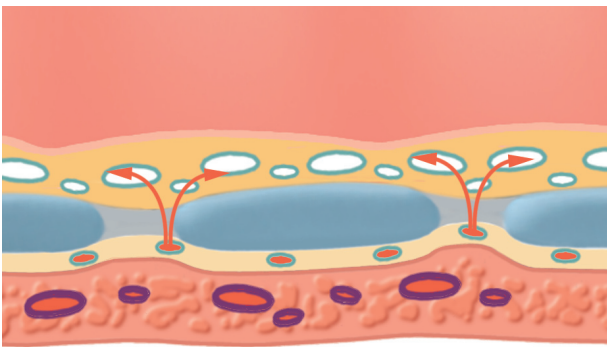
největším problémem této techniky je neovaskularizace štěpu, která selhala u druhého a čtvrtého pacienta. Neovaskularizace je možná pouze při kontaktu předloketní fascie se sliznicí. Přes interkartilaginózní ligamenta cévy neprorůstají. K podpoře prorůstání cév příjemce do trachey doporučují autoři odstranit membranózní část trachey a parciálně naříznout interkartilaginózní ligamenta (obr. 19.6a–c). Pro cirkulární defekty trachey navrhli možnost přenosu dvou samostatných chrupavčitých částí trachey.

Co se týče imunosuprese, kompletním odstraněním respiračního epitelu a náhradou bukální sliznicí příjemce se významně sníží imunogenicita štěpu. Při parciální náhradě sliznice dochází k rejekci a nekróze zbytků dárcovské sliznice a následné repopulaci příjemcovými buňkami. Nicméně tento proces vyžaduje další výzkum.

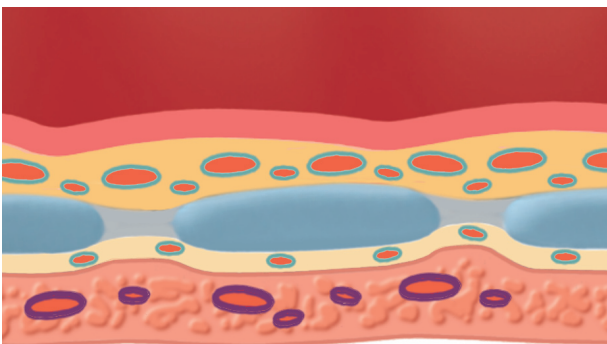
Čínští autoři z oddělení hrudní chirurgie 1. nemocnice pekingské univerzity publikovali v roce 2013



Obr. 19.6a Nářezy ligament mezi chrupavčitými prstenci k facilitaci prorůstání cév z lůžka (se svolením dr. Delaere)



Obr. 19.6b Prorůstání cév z lůžka do stěny trachey (se svolením dr. Delaere)



Obr. 19.6c Obnovení průtoku krve ve stěně trachey (se svolením dr. Delaere)

kohortu tří pacientů s dvouetapovou rekonstrukcí trachey alotransplantátem s heterotopickou implantací do omenta. Operace byly provedeny v období let 2011–2013 a technika byla podobná té, kterou popsal Klepetko. Všichni pacienti byli muži ve věku 50–62 let a zajímavé je, že všichni měli defekt trachey po léčbě karcinomů trachey, jícnu nebo žaludku. V první etapě byl 6 cm dlouhý segment trachey všit do omenta. Jeden konec byl zaslepen a druhý vyveden formou stomie ven k umožnění kontroly neovaskularizace, rejekce a k možnosti toalety sekrece. S odstupem 3–6 týdnů byl alograft transponován na krk. U všech pacientů byla nasazena imunosupresivní terapie, u všech došlo ke zhojení s mechanicky stabilní tracheou a dobrou funkcí. Dlouhodobý osud pacientů z hlediska funkce trachey a z hlediska onkologického nebyl zatím referován.

19.3 Kombinace alogenní transplantace trachey a tkáňového inženýrství

Kombinace alotransplantace a tkáňového inženýrství při transplantaci trachey byla provedena kolektivem autorů z Itálie, Španělska a Velké Británie pod vedením dr. Macchiariniho v roce 2008. Trachea dárce byla zbavena buněk a antigenů MHC detergentně enzymatickou decelularizací. Posléze byla tato trachea osídlena kultivovanými buňkami respiračního epitelu, získanými z bronchů příjemce z vnitřní strany, a kultivovanými chondrocyty získanými z kmenových buněk kostní dřeně příjemce ze zevní strany. Dárce byla 51letá žena po hemoragické mozkové příhodě a příjemcem 30letá žena s pokročilým stádiem tuberkulózní bronchomalacie. Tracheou byl nahrazen levý hlavní bronchus. Dle reference bylo dýchání obnoveno ihned po operaci. Dva měsíce po výkonu byla histologicky potvrzena viabilita štěpu s dobrou angiogenezí. Osm měsíců po výkonu byl však zjištěn kolaps proximální části štěpu v délce 1 cm, způsobený pulzatilním tlakem aortálního oblouku a byl naložen dočasný stent. Osmnáct měsíců po výkonu nebyly přítomné žádné známky rejekce a pacientka byla v pořádku a plně fyzicky výkonná. K provedené rekonstrukci byla v Lancetu bohatá diskuze, která vytkla autorovi nestandardní postupy v tkáňovém inženýrství, nedostatečnou dokumentaci histologických nálezů transplantované trachey i klinických a paraklinických pooperačních nálezů. Otázky byly rovněž k neovaskularizaci transplanto-

vané trachey a možnosti přežívání kultivovaných buněk po dlouhou dobu pooperační ischemie. Stejnou operaci pak autor provedl u 10letého dítěte v roce 2010 v Londýně. Dítě se dobře uzdravovalo a vrátilo se do školy. V roce 2013 obdržel tento dětský pacient na Mezinárodním kongresu kmenových buněk ve Vatikánu Papežskou cenu pro hrdiny za statečnost a přínos při studiu nových technik v medicíně. Macchiarini provedl v dalších letech u několika osob transplantaci kompletně umělé trachey – syntetickou kostru osídlenou buňkami příjemce. Část pacientů však zemřela na vážné komplikace a objevily se pochybnosti o procedurální i medicínské korektnosti výkonů. Postupy i publikace Macchiariniho byly podrobené detailnímu průzkumu a zprávy ze srpna 2014 a května 2015 uzavírají, že došlo k mnoha záměrným manipulacím s histologickými a bronchoskopickými nálezy a k uvádění falešných klinických nálezů. Rovněž procedurálně byla nalezena pochybení ve smyslu provádění operací bez schválení etickou komisí a podpisu informovaných souhlasů několik týdnů po výkonu. Výsledky operací s kompletně syntetickou tracheou i všechny jeho ostatní postupy zůstávají nejasné.

Závěr

Transplantace alogenní trachey je stále výkon spíše raritní. Důvodem je nesporně to, že transplantace vaskularizované trachey je technicky náročná a vyžaduje rozsáhlou preparaci na příjemci, což není žádoucí. Při použití dvouetapové transplantace nevaskularizované trachey může dojít k selhání neovaskularizace z důvodu nepříznivé anatomické skladby trachey, která je tvořena tkáněmi, přes které nové cévy těžko prorůstají. Z hlediska imunitního je většina tkání trachey spíše málo antigenní, nejrizikovější je respirační epitel, který ale může být nahrazen buňkami sliznice příjemce. Trachea je jedním z orgánů, u kterého je možné po transplantaci za příznivých podmínek a při použití vhodných postupů vysadit imunosupresi.

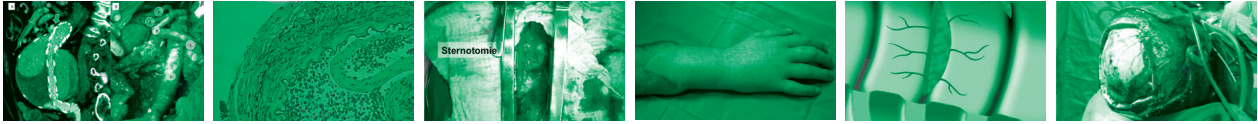
Obrázky převzaty z Delaere P, Molitor M. Tracheal allotransplantation and regeneration. Acta Chir Plast 2016; 58(1): 29–38.

Literatura

1. Hamsten A. Statement of opinion on assignment ref 2-2184/2014. Dostupné na: <http://news.sciencemag.org/sites/default/files/Translation%20investigation.pdf>
2. Baldermann SC, Weinblatt G. Tracheal autograft revascularisation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 434–441.
3. Corbascio M, Fux T, Grinnemo KH, Simonsson O. Analysis of clinical outcome of synthetic tracheal transplantation compared to results published in 6 articles by Macchiarini et al. August 2014. Dostupné na: <http://retractionwatch.com/wp-content/uploads/2014/Analysis-of-Clinical-Outcome-of-Synthetic-Tracheal-Transplantation.pdf>
4. de Mello-Filho FV, Mamede RC, Velludo MA. Tracheal neovascularization: a method involving mobilization of a complete tracheal neovascularized segment using sternohyoid muscle flap. *Laryngoscope* 1996; 103(10): 81–85.
5. Delaere P, Vranckx J, Verleden G, De Leyn P, Van Raemdonck D. Leuven tracheal transplant group. Tracheal allotransplantation after withdrawal of immunosuppressive therapy. *N Engl J Med* 2010; 362: 138–145.
6. Delaere PR, Liu ZY, Feenstra L. Tracheal autograft revascularization and transplantation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 1130–1136.
7. Delaere PR, Liu ZY, Hermans R, Sciort R, Feenstra L. Experimental tracheal allograft revascularization and transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 728–737.
8. Delaere PR, Vranckx JJ, Den Hondt M. Tracheal allograft after withdrawal of immunosuppressive therapy. *N Engl J Med* 2014; 370(16): 1568–1570.
9. Delaere PR, Vranckx JJ, Meulemans J, Van der Poorten V, Segers K, Van Raemdonck D, de Leyn P, Decaluwé H, Doooms C, Verleden G. Learning curve in tracheal allotransplantation. *Am J Transplantation* 2012; 12: 2538–2545.
10. http://losangeles.msz.gov.pl/en/c/MOBILE/news/the_world_s_first_composite_transplantation_of_neck_organs_carried_out_by_a_polish_team
11. <http://www.nydailynews.com/life-style/health/polish-doctors-perform-rare-throat-transplant-article-1.2209664>

12. Elliott MJ, de Coppi P, Spegiorin S, Roebuck D, Butler CR, Samuel E, Crowley C, McLaren C, Fierens A, Vondrys D, Cochrane L, Jephson C, Janes S, Beaumont NJ, Cogan T, Bader A, Seifalian AM, Hsuan JJ, Lowdell MW, Birchall MA. Stem-cell-based, tissue engineered tracheal replacement in a child: a 2-year follow-up study. *Lancet* 2012; 380: 994–1000.
13. Ershadi R, Rahim M, Jahany S, Rakei S. Transplantation of the decellularized tracheal allograft in animal model (rabbit). *Asian J Surg* 2017; pii: S1015-9584(17)30005-2. doi: 10.1016/j.asjsur.2017.02.007 [Epub ahead of print].
14. Grillo HC. Tracheal replacement: a critical review. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1995–2004.
15. Herberhold C, Stein M, Falkenhausen M. Long-term results of homograft reconstruction of the trachea in childhood. *Laryngorhinootologie* 1999; 78: 692–696.
16. Jacobs JP, Quintessenza JA, Anrews T, Burke RP, Spektor Z, Delius RE, Smith RJ, Elliott MJ, Herberhold C. Tracheal allograft reconstruction: the total North American and worldwide pediatric experiences. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1043–1052.
17. Jungebluth P, Alici E, Baiguera S, Le Blanc K, Blomberg P, Bozóky B, Crowley C, Einarsson O, Grinnemo KH, Gudbjartsson T, Le Guyader S, Henriksson G, Hermanson O, Juto JE, Leidner B, Lilja T, Liska J, Luedde T, Lundin V, Moll G, Nilsson B, Roderburg C, Strömblad S, Sutlu T, Teixeira AI, Watz E, Seifalian A, Macchiarini P. Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study. *Lancet* 2011; 379: 1997–2004.
18. Khalil-Marzouk JF, Cooper JD. Allograft replacement of the trachea. Experimental synchronous revascularization of composite thyrotracheal transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 242–246.
19. Klepetko W, Marta GM, Wisser W, Melis E, Kocher A, Seebacher G, Aigner C, Mazhar S. Heterotopic tracheal transplantation with omentum wrapping in the abdominal position preserves functional and structural integrity of a human tracheal allograft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 862–867.
20. Levashov QN, Yablonsky PK, Cherny SM, Orlov SV, Shafirovsky BB, Kuznetsov IM. One stage allotransplantation of thoracic segment of the trachea in a patient with idiopathic fibrosing mediastinitis and marked tracheal stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 383–386.
21. Li J, Xu P, Chen H, Yang Z, Zhang Q. Improvement of tracheal autograft survival with ransplantation into the greater omentum. *Ann Thorac Sug* 1995; 60: 1592–1596.
22. Li J, Xu P, Chen H. Successful tracheal autotransplantation with two-stage approach using the greater omentum. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 199–202.
23. Liu Y, Nakamura T, Yamamoto Y, Matsumoto K, Sekine T, Ueda H, Shimizu Y. Immunosuppressant-free allotransplantation of the trachea – the antigenicity of tracheal grafts can be reduced by removing the epithelium and mixed glands from the graft by detergent treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 108–114.
24. Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, Asnaghi MA, Rees LE, Cogan TA, Dodson A, Martorell J, Bellini S, Parnigotto PP, Dickinson SC, Hollander AP, Mantero S, Conconi MT, Birchall MA. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet* 2008; 372: 2023–2030.
25. Macchiarini P, Lenot B, de Montpreville V, Dulment E, Mamanian GM, Fattal M, Guiard F, Chapelier A, Dartevelle P. Heterotopic pig model for direct revascularization and venous drainage of tracheal allografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 1066–1075.
26. Martinod E, Seguin A, Radu DM, Boddart G, Chouahnia K, Fialaire-Legendre A, Dutau H, Vénissac N, Marquette CH, Baillard C, Valeyre D, Carpentier A. Airway transplantation: a challenge for regenerative medicine. *European Journal of Medical Research* 2013; 18: 25–30.
27. Morgan E, Lima O, Goldberg M, Ferdman A, Luk SK, Cooper JD. Successful revascularisation of totally ischemic bronchial autografts with omental pedicle flaps in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84: 204–210.
28. Nakanishi R, Shirakusa T, Mitsudomi T. Maximum length of tracheal autografts in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 1081–1087.
29. Nakanishi R, Yasumoto K. Minimal dose of cyclosporine A for tracheal allografts. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 635–639.
30. Pêgo-Fernandes PM, de Azevedo-Pereira AE. Tracheal transplantation: is there lumen at

- the end of the tunnel? Sao Paulo Med J 2009; 127(5): 249–250.
31. Rose KG, Sesterhenn K, Wustrow F. Tracheal allotransplantation in man. Letters to editor. Lancet 1979; 24(1): 433.
 32. Salassa JR, Pearson BW, Payne WS. Gross and microscopical blood supply of the trachea. Ann Thorac Surg 1977; 24(2): 100–107.
 33. Sato O, Nakamura T. Tissue-engineered airway replacement. Lancet 2008; 372: 2003–2004.
 34. Tintinago LF, Herrera DA, Medina E, Patiño JH, Cano F, Restrepo CS. Ultrasonographic evaluation of a vascularized tracheal transplantation. J Untrasound Med 2005; 24: 1145–1149.
 35. Wu W, Liu Y, Zhao Y. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. Lancet 2009; 373: 717–718.
 36. Xu L, Zhang S, Li j, Liu J, Liu H, Huang W, Shang X. Human tracheal allotransplant with great omentum for revascularization. Experimental and Clinical Transplantation 2013; 12(5): 448–453.
 37. Yokomise H, Inui K, Wada H, Ueda M, Hitomi S, Itoh H. Split transplantation of the trachea: a new operative procedure for extended tracheal resection. J Thorac Cardioavasc Surg 1996; 112: 314–318.



Transplantace v oblasti skalpu

Martin Molitor

Skalp jako exponovaná část těla je v jistém smyslu estetickou dominantou, náhrada je však poměrně dobře řešitelná standardními rekonstrukčními metodami jako jsou místní posuny, expanze tkání a mikrochirurgické rekonstrukce. Přítomnost vlasů se dá řešit transplantací vlastních nebo umělých vlasů, či parukou. Proto i provedené transplantace v oblasti skalpu měly speciální podmínky a indikace.

20.1 Syngenní transplantace skalpu

Transplantace skalpu byla poprvé provedena v roce 1981 v USA mezi identickými dospělými dvojčaty – sestrami. Výkon provedl Harry J. Buncke, jeden z uznávaných pionýrů mikrochirurgické rekonstrukční chirurgie. Pacientkou byla 23letá žena, která utrpěla ztrátové poranění 60% skalpu při motocyklové nehodě. Mikrochirurgický lalok selhal a defekt byl krytý kožním štěpem. Bylo provedeno několik následných korekčních výkonů s posunem laloků s parciálními excizemi jizvy. Opakované pokusy o transplantaci vlasů z identického dvojčete měly jen limitovaný efekt a pacientka psychicky velice strádala svým vzhledem s centrální pleší. K tomu se přidružovaly i problémy zdravotní s opakovanými ragádami v jizvách a na kožním štěpu. Mezi dvojčaty byla opakovaně provedena úspěšná transplantace kožního štěpu. Proto byla zvažována možnost syngenní transplantace skalpu. Imunologickým vyšetřením bylo prokázáno, že dvojčata jsou HLA identická, stejné AB0 skupiny, lymfocytární smíšená kultura i „cross matched“ test séra byl u nich negativní. Průzkum otisků prstů prokázal významnou podobnost ve tvaru i počtu rýh s pravděpodobností 90% genetické shody. V březnu 1981 byla tedy provedena transplantace – přenos mikrochirurgického laloku skalpu ze zdravého dvojčete. Anastomózy

byly provedeny mezi pravostrannými temporálními cévami dárce a příjemce. Přenášený lalok měl rozměry 19 × 3,5 cm. V říjnu stejného roku byl proveden identický výkon tentokrát na druhostranných, temporálních cévách. Druhý lalok měřil 17 × 3 cm. Imunosupresivní terapie nebyla použita. Výkon byl úspěšný, došlo k úplnému zhojení bez známek reakce a od pátého dne po výkonu začaly růst vlasy. Došlo k uspokojivé rekonstrukci skalpu u příjemce a příznivým nenápadným jizvám u dárce. V roce 1989 byla provedena třetí, závěrečná transplantace skalpu. U příjemkyně přetrvávala zjizvená bezvlásá plocha velikosti 10 × 6 cm temporoparietálně. Vzhledem k jizvení a přetrvávajícímu ložisku alopecie u příjemkyně a jizvení skalpu u dárkyně byla naplánována komplexní operace pomocí expandérů. U příjemkyně byly použity dva obdélníkové expandéry objemu 400 ml, první ve frontální oblasti, druhý okcipitoparietálně vpravo. Skalp dárkyně byl rovněž expandován pomocí dvou obdélníkových expandérů objemu 400 ml temporoparietálně vlevo a okcipitoparietálně vpravo. Expanze trvala 8 týdnů, poté byla provedena rekonstrukční transplantace. U dárkyně byla expandovaná část skalpu temporoparietálně vlevo využita ke korekci 3 cm široké jizvy po odběru předchozích laloků použitých k transplantaci. Expandovaná část skalpu okcipitoparietálně vpravo byla využita k odběru nového alograftu. U příjemce byla provedena částečná redukce alopetického ložiska využitím expandované kůže frontální a pravé okcipitoparietální oblasti. Zbytkové ložisko alopecie bylo excidováno a kryto alograftem odebraným od dvojčete. Hojení bylo komplikováno venostázou, která byla řešena pomocí pijavic po dobu šesti dnů s kompletním přežitím alograftu. Estetický výsledek po zhojení byl výborný s přiměřenými jizvami, bez ložisek alopecie a dobrým růstem vlasů u obou dvojčat.

20.2 Alogenní transplantace v oblasti skalpu

V roce 1998 byla v USA provedena transplantace kosterního svalu k rekonstrukci defektu skalpu u pacienta po radikální resekci rozsáhlého recidivujícího spinocelulárního karcinomu kůže. Po resekci tumoru zůstal defekt velikosti 11 × 14 cm s obnaženou kostí. Předchozí terapie nádoru zahrnovala třikrát excizi, chemoterapii, imunoterapii a radioterapii. Metastázy nebyly přítomné. Transplantace svalů ke krytí defektu byla indikována jako nejšetrnější výkon. Pacient byl již na imunosupresivní terapii po opakované transplantaci ledviny a konvenční odběrová místa mikrochirurgických laloků byla již signifikantně zjizvená po předchozích operacích. Čtyři měsíce po resekci tumoru byla provedena alogenní transplantace svalů – m. rectus abdominis a části fascie m. obliquus externus abdominis s cévní stopkou dolních hlubokých epigastrických cév. Sval byl krytý autologním kožním štěpem. Výkon byl proveden se zajištěním chronicky užívanou imunosupresí s přidáním methylprednisolonu a antithymocytárního globulinu. Došlo k úplnému zhojení svalů i kožního štěpu do 3 týdnů po operaci. Mírné rejekční epizody byly řešeny standardně kortikoidní terapií. Autoři v závěru diskutovali o dalším osudu svalů. Poukázali na to, že i v případě chronické rejekce se ztrátou objemu svalů a jizevnatou degenerací, autologní kožní štěp spolu s vazivem zajistí spolehlivé krytí defektu.

V roce 2003 provedli Čínští autoři alogenní transplantaci poloviny skalpu, obou boltců a kůže šíje u 72leté pacientky s rozsáhlým maligním melanomem. Pacientka měla dvakrát provedenou excizi tumoru, chemoterapii a imunoterapii. Tumor recidivoval a progredoval lokálně i formou metastáz do spádových lymfatických uzlin. Klasifikace tumoru (stadium IIIC dle NCCN) určovala pravděpodobnost pětiletého přežití přibližně 25%. Byla provedena super-radikální resekce tumoru s lemem 5 cm zdravé tkáně včetně obou boltců a elektivní krční lymfatická disekce. Ke krytí defektu autoři použili kožní štěp. Pro neuspokojivý výsledek byla o 3 měsíce později provedena transplantace části skalpu a kůže krku a obou boltců. K transplantaci použili lékaři mužský skalp. Ten byl po odběru ošetřený ozářením 8 Gy po dobu 20 minut. K zajištění imunosuprese byla použita čtyřkombinace léků. Vyskytla se epizoda rejekce, která si vyžádala léčbu vysokými dávkami kortikoidů a lokální aplikací tacrolimu. Z hlediska technického výkonu proběhl úspěšně, 4 měsíce po

transplantaci byla pacientka kompenzována, aloštěp se přihojil bez komplikací a byl přítomný růst vlasů. O dalším osudu pacientky však nejsou validní zprávy. Výkon vyvolal poměrně ostrou kritickou diskuzi. Námitek bylo několik. Oponenti poukazovali na nevhodnost transplantace s imunosupresivní terapií u pacientky s maligním melanomem III. stadia. Výhrady byly i k technice výkonu a využití mužského dárce. Nedostatek informací byl i o schválení výkonu etickou komisí apod. Diskuze byla uzavřena s tím, že u této konkrétní pacientky alogenní transplantace nepřinesla žádnou přidanou hodnotu nebo inovaci. Naopak znamenala velké riziko negativních důsledků imunosupresivní terapie pro celkovou prognózu. U pacientky navíc vůbec nebyly využity možnosti mikrochirurgického přenosu autologní tkáně.

Polský tým provedl v roce 2013 transplantaci skalpu u 28leté pacientky s rozsáhlou neurofibromatózou 1 typu zabírající celý obličej a větší část skalpu. Pacientka v průběhu 24 let absolvovala více než 35 chirurgických korekcí. Z důvodu progresivní onemocnění ale došlo v průběhu 3 let k výraznému snížení funkce obličeje se závažnými problémy při mluvení, přijímání potravy a otevírání očí s kompletní levostrannou parézou. Došlo rovněž k velkým deformacím vzhledu. V roce 2006 byla pacientka zařazena do transplantčního programu a v roce 2013 byl udělen souhlas k transplantaci obličeje etickou komisí. Dárkyní byla 19letá žena po autonehodě. Preparace na dárkyni i příjemkyni probíhala simultánně na dvou sousedních operačních sálech. U příjemkyně byla odstraněna veškerá neurofibromatózní tkáň, co si vyžádalo excizi 75 % měkkých tkání celé hlavy. Byla odstraněna veškerá kůže obličeje a větší částí přední strany krku, v oblasti skalpu zasahovala resekce za oba boltce a na skalpu po okcipitální krajinu. Štěp byl propláchnutý Celsiovým roztokem. Dárkyni byl obličej restituován silikonovou maskou vytvořenou v průběhu operace.

Cévní anastomózy byly provedeny mezi faciálními a retromandibulárními arteriemi a předními, zevními a vnitřními jugulárními věnami. Byla provedena anastomóza kmenů n. facialis a n. mentalis, rekonstrukce n. infraorbitalis nebyla technicky možná. Transplantace trvala 24 hodin a pro velké krevní ztráty v průběhu resekce neurofibromatózních tkání bylo příjemkyni aplikováno 27 jednotek erytrocytární masy. Iničiální imunosupresivní terapie obsahovala antithymocytární globulin, tacrolimus, mycophenolate mofetil a methylprednisolon.

Jako prevence cytomegalové infekce byl podáván gancyclovir a proti infekci pneumocystis carinii byl aplikován trimethoprim-sulfamethoxazol. Rejekce byla kontrolována vizuálně a pravidelnými biopsiemi. Měsíc po výkonu byla diagnostikována akutní rejekce 2 stupně, která byla zvládnutá zvýšením immunosupresivní terapie, další rejekce se neobjevily. Kromě této epizody rejekce nebyly přítomny žádné další komplikace, orální příjem potravy začal týden po výkonu a pacientka byla propuštěna pátý týden po transplantaci v dobré fyzické i psychické konstelaci. Rehabilitace byla zahájena třetí pooperační den. Senzitivní funkce se obnovily rychle, 9. týden po operaci došlo téměř k úplné obnově cití v oblasti rekonstruovaných mentálních nervů. Obnova motorické funkce trvala déle. Začala přibližně 16 týdnů po transplantaci a rok po výkonu měla pacientka obnovenou funkci rtů přibližně 75 %.

Transplantace skalpu, jako součásti transplantace celého obličeje, obou boltců a skalpu, byla provedena v roce 2015 v New York University Langone Medical Center. Příjemcem byl 41letý muž – hasič, který utrpěl popáleninu celé hlavy ve službě v roce 2001. Po úrazu podstoupil více než 70 rekonstrukčních operací. Přesto po ukončení léčby byl celý obličej a kalva krytý jizvami a kožními štěpy s kontrakturami, omezenou možností příjmu potravy, mluvení a s kompletně ztracenou funkcí víček oboustranně. Dárce byl 26letý muž s traumatickým poškozením mozku a mozkovou smrtí. Odběr transplantátu od dárce byl kombinovaný s multiorgánovým odběrem a trval celkově 16 hodin. Příprava lůžka pro transplantát obličeje a kalvy u příjemce trvala 7,5 hodiny, vlastní transplantace pak dalších 10 hodin. Studená ischemie byla 3,5 hodiny. Transplantát byl tvořen kompletním kožním krytem a měkkými tkáněmi celé hlavy a kostními segmenty nosu, zygomatické oblasti a brady. Cévní anastomózy byly provedené oboustranně mezi a. carotis externa E-E a v. jugularis interna E-S. U nervů byla provedena pouze sutura n. mentalis oboustranně pomocí nervových štěpů. Infraorbitální a supraorbitální nervy nebyly koaptovány, protože nebylo možné vypreparovat dostatečně pahýly u příjemce. N. facialis rovněž nebyl suturován, protože během operace byla elektrostimulací prokázána dobrá funkce nervu u příjemce. Po odstranění jizev byla dobrá hybnost rtů i víček. Imunosupresivní terapie obsahovala indukci thymocytárním globulinem, methylprednisolonem a rituximabem. Udržovací immunosuprese byla zajištěna

trojkombinací tacrolimu s mycophenolate mofetilem a prednisonem. Dva měsíce po operaci byl pacient kompenzovaný a spokojený. Měl plnou funkci rtů s kompetentním uzávěrem a srozumitelným mluvením. Také byla zachována plná funkce očních víček a mimika obličeje se zlepšovala. Tento výkon byl první transplantací kompletního kožního krytu celé hlavy.

V roce 2015 provedl tým lékařů v Houstonu v Texasu kombinovanou transplantaci ledvin, pankreatu a kalvy se skalpem. Jednalo se o 55letého pacienta, který měl ve věku 32 let transplantované ledviny a pankreas z důvodu komplikací špatně kontrolovaného diabetes mellitus. Transplantované orgány po 23 letech ztrácely funkci a selhávaly. V oblasti vlasaté části hlavy u nemocného byla provedena opakovaná resekce agresivního leiomyosarkomu s radioterapií. Šest let po léčbě došlo k osteoradionekróze a rozpadu kožního štěpu a laloků použitých k rekonstrukci skalpu. Proces vyústil v rozsáhlý defekt skalpu a kalvy. U pacienta bylo proto uvažováno o provedení komplexní transplantace – kalvy se skalpem a retransplantaci ledvin a pankreatu. Tým lékařů zvážil veškeré faktory a jako výhody tohoto výkonu uvedl:

- vyřešení všech problémů jednou operací
- transplantované tkáně budou od stejného dárce, což znamená menší imunologické riziko
- estetický výsledek transplantace skalpu bude lepší, než při použití jiné rekonstrukční metody
- při transplantaci vaskularizované kosti bude větší záruka dobrého hojení a kontroly infekce, než při použití umělého materiálu krytého lalokem
- pacient dlouhodobě užívá immunosupresivní terapii a transplantace skalpu a kalvy pro něj z hlediska immunosuprese nebude neznámenat zvýšené riziko
- v případě selhání transplantace u pacienta zůstávají zachované možnosti konvenční rekonstrukční chirurgie – lalokové přenosy mikrochirurgickou technikou

Výkon měl i svá úskalí, překážky a rizika, jako nejzávažnější autoři uvedli:

- větší komplexnost transplantace
- vyšší nároky na logistiku operace
- riziko prodloužení čekací lhůty na vitální orgány z důvodu vyšších nároků na dárce při zohlednění transplantace skalpu (barva kůže a vlasů)
- nepředvídatelné chování tří aloštěpů u komplexního výkonu, který nemá precedens a nejsou zkušenosti s jeho provedením

Po zvážení všech faktorů, schválení výkonu etickou komisí a podrobném poučení pacienta, bylo rozhodnuto o provedení operace. Strategie transplantace skalpu byla důkladně promyšlena. Skalp s kalvou byl plánovaný k odběru s oboustrannou stopku superficiálních temporálních cév až k odstupu ze zevní karotické tepny a vnitřní krční žíly. Tím se měla získat dostatečně dlouhá cévní stopka štěpu. Při transplantaci bylo plánováno provedení anastomózy pouze jednostranně. Teprve při dobrém prokrvení štěpu měla být provedena resekce jizevnatých měkkých tkání a nekrotické kosti. Tento postup měl předejít situaci, kdy po resekci jizev a poškozené kosti by bylo zjištěno, že štěp se neprokrvuje a nelze ho ke krytí defektu použít. Sutura druhostranné temporální stopky měla být provedena také jen v případě nutnosti. Pokud by se štěp dostatečně prokrvil po našití jedné stopky, druhostranné temporální cévy měly být ponechané intaktní k eventuální možnosti další rekonstrukce.

Dárce byl 33 letý muž, který zemřel na střelné poranění hlavy. Poranění zasáhlo levou spánkovou krajinu. Temporální cévy byly přesto palpovatelné i na straně poranění. Jejich kontinuitu oboustranně potvrdilo i angio-CT vyšetření. Defekt kosti po poranění byl rovněž malý a izolovaný pouze na levou temporální krajinu. Během patnácti hodinové operace byla provedena komplexní transplantace selhávajících orgánů a části kalvy se skalpem. Pro cévní anastomózy skalpu byly využité temporální cévy vpravo tedy na straně, která nebyla u dárce poraněna. Po našití cév se rychle a spolehlivě prokrvil celý štěp včetně kosti. Čas studené ischemie skalpu byl 1 hodina 28 minut. Zajímavé je, že nejdříve byla

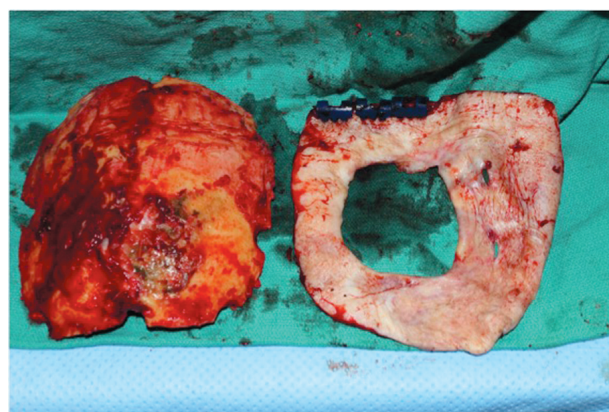


Obr. 20.1a,b Příjemce před transplantací skalpu (z archivu dr. Klebuce)

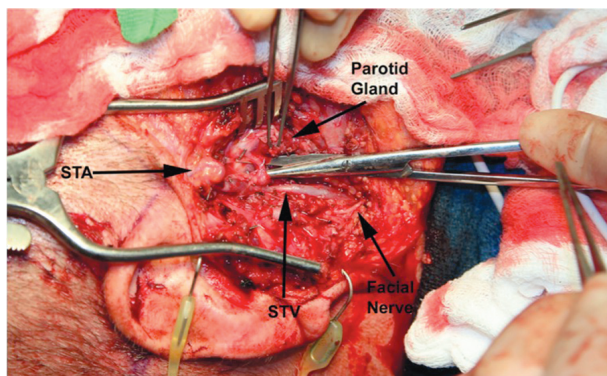
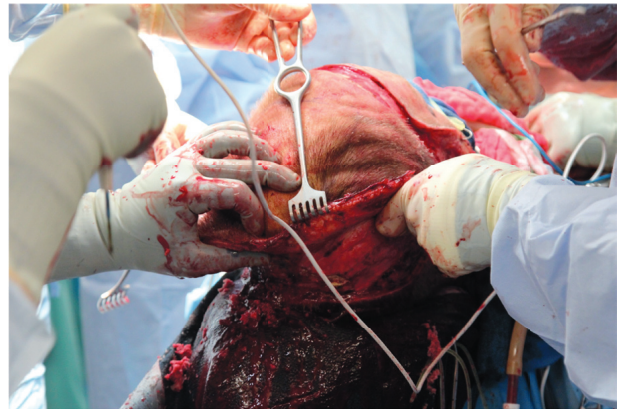
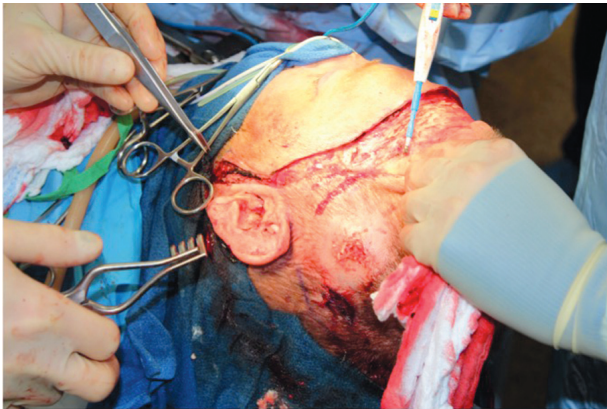
provedena transplantace skalpu a kalvy, teprve pak následovala transplantace ledvin a pankreatu. Výkon byl úspěšný a všechny transplantované orgány a tkáně se přihojily bez komplikací (obr. 20.1 až 20.11).



Obr. 20.1c Tumor kalvy příjemce před transplantací (z archivu dr. Klebuce)



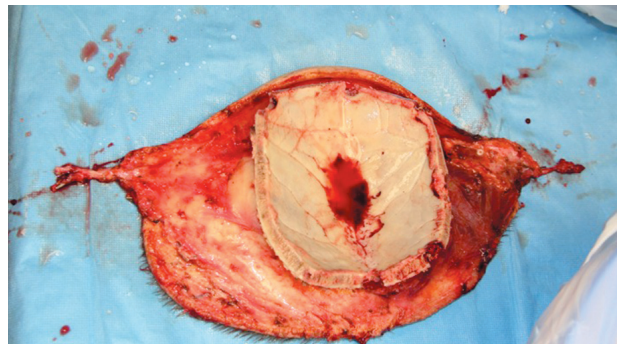
Obr. 20.2 Preparát po resekci tumoru kalvy u příjemce (z archivu dr. Klebuce)



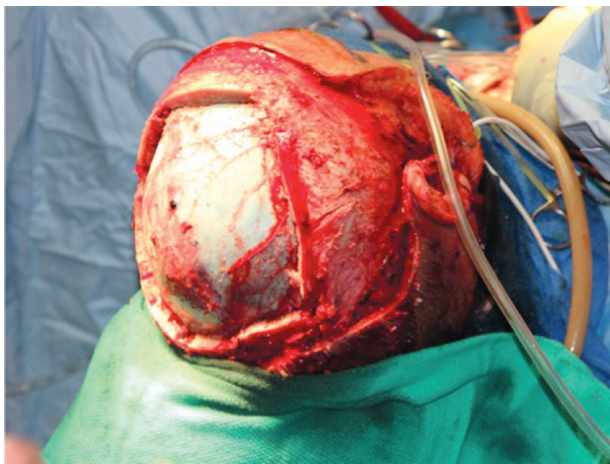
Obr. 20.3a-c Preparace skalpu u dárce (z archivu dr. Klebuce)



Obr. 20.4 Odebraný štěp (z archivu dr. Klebuce)



Obr. 20.5a,b Vypreparovaný alogenní štěp s místem vstřelu (z archivu dr. Klebuce)



Obr. 20.6 Defekt po odebrání štěpu u dárce (z archivu dr. Klebuce)



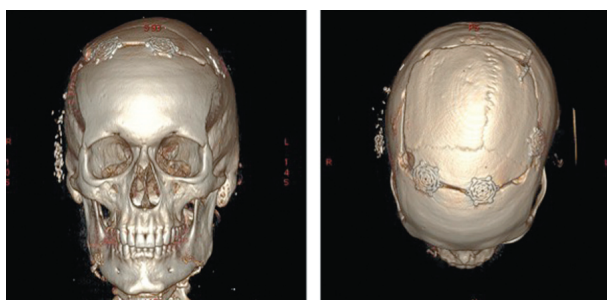
Obr. 20.7b Rekonstrukce skalpu u dárce (z archivu dr. Klebuce)



Obr. 20.7a Rekonstrukce skalpu po odběru štěpu u dárce (z archivu dr. Klebuce)



Obr. 20.8 Transplantace skalpu na příjemce (z archivu dr. Klebuce)



Obr. 20.9 CT 3D rekonstrukce kalvy po transplantaci u příjemce (z archivu dr. Klebuce)



Obr. 20.10 Výsledek transplantace v den propuštění (z archivu dr. Klebuce)



Obr. 20.11a–c Šest měsíců po transplantaci (z archivu dr. Klebuce)

Prokrvení aloštěpu bylo sledováno klinicky a dopplerometrickým ultrazvukovým vyšetřením cév. Rejekce byla monitorována rovněž klinicky a pravidelnými biopsiemi kůže. Jedenáctý týden po výkonu došlo ke klinickým známkám rejekce kůže. Histologické vyšetření potvrdilo druhý stupeň dle Banffovy klasifikace. Epizoda byla zvládnutá kortikoidní terapií a lokální aplikací tacrolimu. Funkce ledvin a pankreatu byly v době rejekce kůže skalpu

normální, což potvrzovaly laboratorní testy. Sedm měsíců po operaci byl pacient zcela kompenzovaný a transplantované orgány byly vitální a funkční. Kost se dobře zhojila a na skalpu byl přítomný růst vlasů.

Závěr

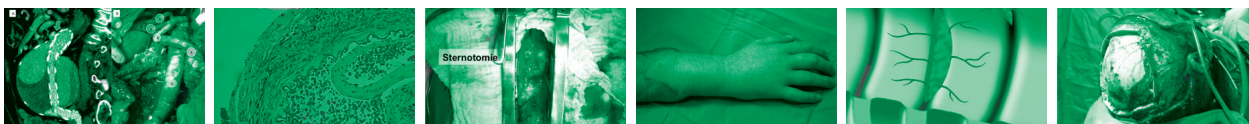
V oblasti skalpu bylo doposud provedeno pět alogenních transplantací, třikrát vlastní skalp, jednou kompletně kožní krytí celé hlavy a jednou sval ke krytí defektu vlasaté části hlavy. Poprvé byl výkon proveden u identických dvojčat bez nutnosti imunosupresivní terapie a lze říct, že se jednalo o průkopnický výkon. Dvakrát byl výkon proveden u pacientů, kteří již byli na imunosupresivní terapii po transplantaci orgánů a nevyžadovali tedy tuto terapii jako extra léčbu z důvodu transplantace skalpu. V jednom případě byl výkon proveden samostatně ke krytí defektu skalpu a rekonstrukci obou boltců, nicméně vhodnost indikace u pacientky s pokročilým maligním melanomem je přinejmenším sporná a byla také kritizována. U všech pacientů došlo k technickému úspěchu výkonu a zhojení bez větších komplikací.

Konvenční rekonstrukce s použitím autologních tkání v oblasti vlasaté části hlavy jsou podrobně propracované, dobře dostupné a většinou technicky snadno proveditelné. Maskování nepřítomnosti vlasů je rovněž možné. Alogenní transplantace skalpu s nutnou imunosupresivní terapií jako samostatný rekonstrukční výkon se proto jen těžko prosadí a nejspíše nadále zůstane vyhrazen pro úzkou skupinu lidí, kteří již imunosupresivní terapii užívají z jiných důvodů nebo jako součást komplexnější transplantace.

Literatura

1. Buncke HJ, Hoffman WY, Alpert BS, Gordon L, Stefani AE. Microvascular transplant of two free scalp flaps between identical twins. *Plast Reconstr Surg* 1982; 70(5): 605–609.
2. Butler PEM. Composite tissue allograft transplantation of cephalocervical skin flap and two ears. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115(3): 36e–37e. doi: 10.1097/01.PRS0000153039.76577.6B
3. <http://www.abc.net.au/news/2015-06-05/doctors-perform-historic-skull-and-scalp-transplant-surgery/6524056>

4. Jiang HQ, Wang Y, Hu XB, Li YS, Li JS. Composite tissue allograft transplantation of cephalocervical skin flap and two ears. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115(3): 31e–35e. doi: 10.1097/01.PRS0000153039.76577.6B
5. Jones TR, Humphrey PA, Brennan DC. Transplantation of vascularized allogeneic skeletal muscle for scalp reconstruction in a renal transplant patient. *Transplant Proc* 1998; 30(6): 2746–2753.
6. Jones TR, Humphrey PA, Brennan DC. Transplantation of vascularized allogeneic skeletal muscle for scalp reconstruction in a renal transplant patient. *Transplantation* 1998; 65(12): 1605–1610.
7. Krakowczyk L, Maciejewski A, Szymczyk C, Oles K, Poltorak S. Face Transplant in an advanced neurofibromatosis typ 1 patient. *Ann Transplant* 2017; 22: 53–57.
8. Selber JC, Chang EI, Clemens MW, Gaber L, Hanasono MM, Klebuc M, Skoracki RJ, Trask T, Peirong Y, Gaber AO. Simultaneous scalp, skull, kidney and pancreas transplant from a single donor. *Plast Reconstr Surg* 2016; 137(6): 1851–1861.
9. Sosin M, Ceradini DJ, Hazen A, Levine JP, Staffenberg DA, Saadeh PB, Flores RL, Brecht LE, Bernstein GL, Rodriguez ED. Total Face, eyelids, ears, scalp and skeletal subunit transplant cadaver simulation: the culmination of aesthetic, craniofacial and microsurgery principles. *Plast Reconstr Surg* 2016; 137(5): 1569–1581.
10. Sosin M, Ceradini DJ, Hazen A, Sweeney NG, Brecht LE, Levine JP, Staffenberg DA, Saadeh PB, Bernstein GL, Rodriguez ED. Total face, eyelids, ears, scalp and skeletal subunit transplant research procurement: a translational simulation model. *Plast Reconstr Surg* 2016; 137(5): 845e–855e.
11. Sosin M, Ceradini DJ, Levine JP, Hazen A, Staffenberg DA, Saadeh PB, Flores RL, Sweeney NG, Bernstein GL, Rodriguez ED. Total face, eyelids, ears, scalp and skeletal subunit transplant: a reconstructive solution for the full face and total scalp burn. *Plast Reconstr Surg* 2016; 138(1): 205–219.
12. Valauri FA, Buncke HJ, Alpert BS, Lineaweaver WC, Argenta LC. Microvascular transplantation of expanded free scalp flaps between identical twins. *Plast Reconstr Surg* 1990; 85(3): 432–436.

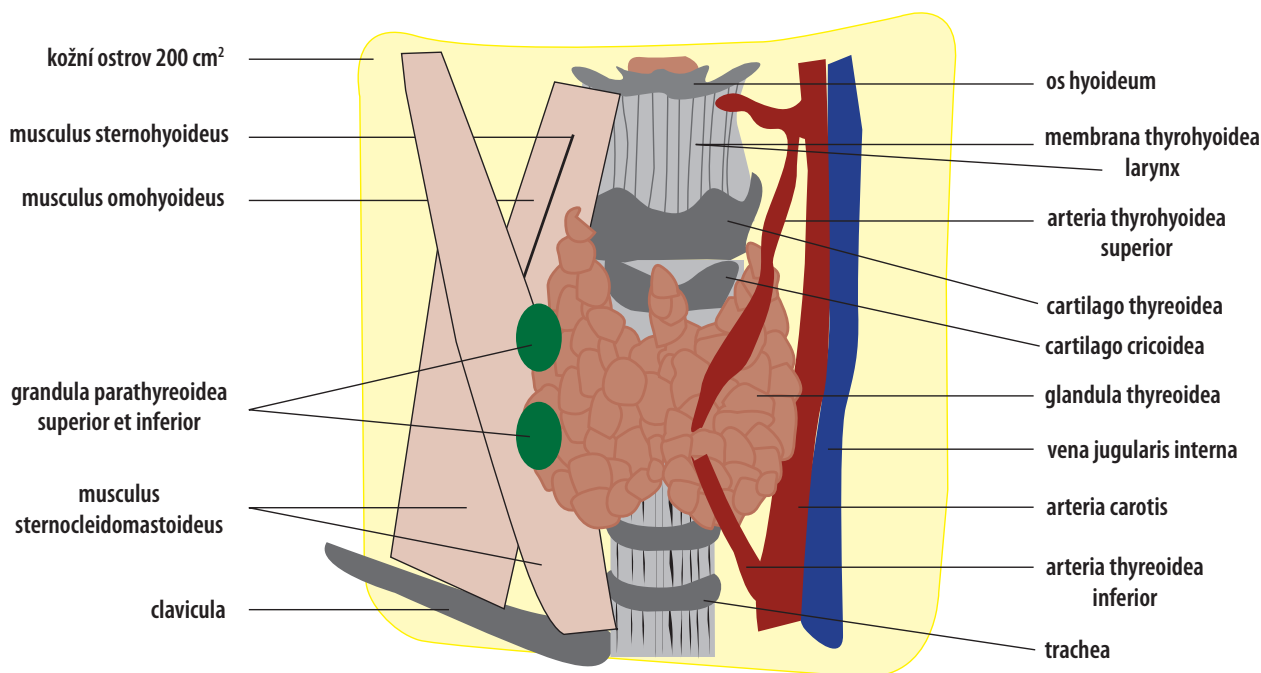


Transplantace krku

Martin Molitor

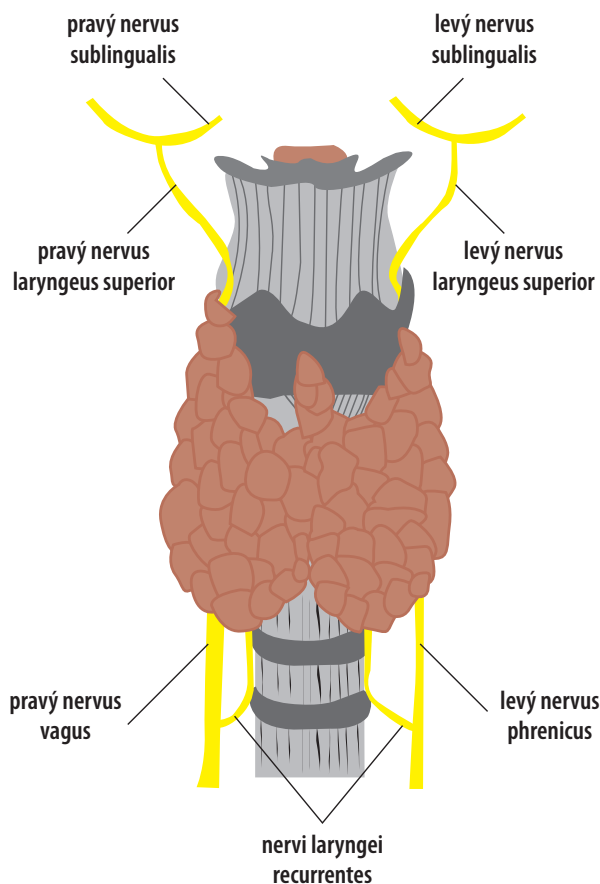
Transplantace krku byla provedena v roce 2015 v Polsku v Onkologickém institutu Marie Skłodowska-Curie v Gliwicích. Příjemcem byl 34letý pacient, který byl od roku 2001 po transplantaci ledviny z důvodu IgA nefropatie. V roce 2005 se u něj vyvinula akutní myeloidní leukemie, která byla úspěšně vyléčena chemoterapií. V roce 2009 byl léčen radioterapií pro rozsáhlý bazocelulární tumor (T3N1) laryngu, následně byla provedena totální laryngektomie s komplikovaným hojením, nekrózou faryngu a velkou tracheofaryngeální píštělí. Měl zavedenou permanentní tracheostomii a gastrostomii. V roce 2013 mu byla rekonstruována trávicí trubice pomocí vaskularizovaného jejunu s dobrým hojením a možností normálního perorálního příjmu potravy.

Nicméně jeho sociální život byl stále neuspokojivý. Vzhledem k tomu, že pacient byl 12 let bez recidivy leukemie, 6 let bez známek recidivy tumoru laryngu a současně dlouhodobě užíval imunosupresivní terapii po transplantaci ledviny, byl shledán jako ideální kandidát k rekonstrukci orgánů krku pomocí alotransplantace. Během 12hodinové operace simultánně na příjemci a dárci u něj byla provedena komplexní transplantace krčních orgánů – laryngu, trachey, horní části jícnu, štítné žlázy a příštítných tělísek, hyoidní kosti, svalů krku a kožního ostrova s plochou 200 cm². Prokrvení štěpu bylo zajištěno oboustranně pomocí a. thyreoidea superior a inferior a v. jugularis interna a v. cervicalis anterior. Na štěpu byly vypreparovány n. laryngeus superior a n.



Obr. 21.1 Složený alogenní štěp krku

laryngeus recurrens rovněž oboustranně. Štěp byl propláchnutý Celsiovým prezervačním roztokem. Nervová rekonstrukce byla provedena heterotopicky. Nervus laryngeus superior dárce byl oboustranně našitý na n. sublingualis a n. laryngeus recurrens dárce byl našitý vlevo na n. phrenicus a vpravo na n. vagus. Imunosuprese obsahovala antithymocytární globulin, tacrolimus, mycophenolate mofetil a methylprednisolon. Po operaci byl příjemce schopen dýchat samostatně, tracheostomie byla zrušena 10. den po výkonu. Hlas se objevil velmi brzy, již 3 týdny po operaci byl pacient schopen mluvit potichu a síla a kvalita hlasu se upravovala. Hladiny parathormonu, hormonů štítné žlázy a ionizovaného kalcia se stabilizovaly na fyziologické hodnoty v průběhu 2 týdnů po transplantaci. Pacient byl propuštěn 24. den po operaci a byl sledován jednou měsíčně. Osm týdnů po transplantaci se vyvinula asymptomatická cytomegalovirová reakce, která byla úspěšně léčena gancyklovirem. Šest měsíců po výkonu byla pozorována lehká stenóza trávicího traktu, která byla vyřešena endoskopicky



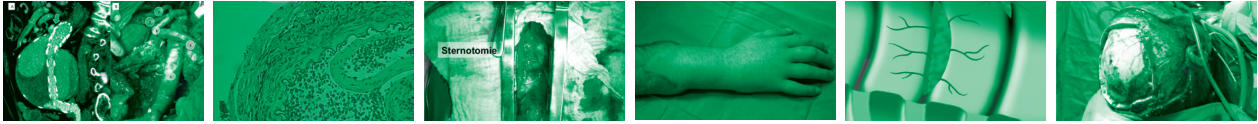
Obr. 21.2 Schéma nervových anastomóz

dilatací. V průběhu dvouletého pooperačního sledování nebyly přítomny známky rejekce (obr. 21.1 a 21.2).

Dva roky po operaci měl příjemce zcela obnověnou činnost vokálních vazů a byl schopen srozumitelně mluvit. Dýchání bylo naprosto volné bez tracheostomie a polykací akt byl fyziologický. Funkce transplantovaných přístítných tělísek a štítné žlázy byla fyziologická.

Literatura

1. Dorafshar AH, Bojovic B, CHristy MR, Borsuk DE, Iliff NT, Brow EN, Shaffer CK, Kelley TN, Kukuruga DL, Barth RN, Bartlett ST, Rodriguez ED. Total face, double jaw and tongue transplantation; an evolutionary concept. *Plast Reconstr Surg* 2013; 131(2): 241–251.
2. http://losangeles.msz.gov.pl/en/c/MOBILE/news/the_world_s_first_composite_transplantation_of_neck_organs_carried_out_by_a_polish_team
3. <http://www.nydailynews.com/life-style/health/polish-doctors-perform-rare-throat-transplant-article-1.2209664>
4. Grajek M, Maciejewski A, Giebel S, Krakowczyk L, Ulczok R, Szymczyk C, Wierzgon J, Szumniak R, Dobrut M, Oles K, Drozdowski P, Walczak D, Poltorak S. First complex allotransplantation of neck organs: larynx, trachea, pharynx, esophagus, thyroid, parathyroid glands, and anterior cervical wall. A case report. *Ann Surg* 2017; 266(2): e19–e24. doi: 10.1097/SLA.0000000000002262 [Epub ahead of print].



Transplantace břišní stěny

Martin Molitor, Martin Oliverius

Břišní stěna je důležitá ke krytí nitrobřišních orgánů a její poškození či ztráta ohrožuje jejich vitalitu a integritu. Pro krycí funkci je důležitá prostornost, elasticita a kompletnost břišní stěny. Devastace břišní stěny může mít různé příčiny, nejčastěji jsou to rozsáhlé úrazy nebo tumory. K poškození břišní stěny ale dochází i z důvodů opakovaných operací, jejich komplikací a následků, jako jsou dehiscence, nekrózy, enterokutánní píštěle nebo jizvy a vývody. Při ztrátě větší části nitrobřišních orgánů, zejména střev, dochází k retrakci tkání i jinak nepoškozené břišní stěny a k významnému zmenšení nitrobřišního prostoru. U části pacientů je břišní stěna insuficientní z důvodu kombinace obou příčin – retrakce při ztrátě nitrobřišních orgánů i jizvení po předchozích operacích a komplikacích.

Ztráta nebo onemocnění viscerálních orgánů vede k selhávání základních metabolických funkcí a k metabolickému rozvratu. To ohrožuje život nemocného a jedinou kauzální léčbou je transplantace chybějících nebo selhávajících orgánů. Transplantace je život zachraňujícím výkonem. Rozsah transplantace nitrobřišních orgánů může být různý. Asi nejrozsáhlejší multiorgánovou transplantaci provedli v Berlíně v roce 2003. V jedné operaci transplantovali 36leté pacientce devět orgánů – žaludek, duodenum, pankreas, játra, tenké střevo, vzestupný tračník, pravou ledvinu, pravou nadledvinu a omentum.

Transplantaci nitrobřišních orgánů samostatně nebo společně ve formě multiorgánové transplantace je v případě nedostatku intraabdominálního prostoru a při devastaci břišní stěny velmi problematické provést. Zanfi v roce 2008 retrospektivně zhodnotil skupinu 39 pacientů s transplantací střeva nebo multiorgánovou transplantací. U 15 pacientů (tedy u 40 %) byly potíže s uzavřením břišní dutiny po výkonu. Ke stejnému závěru dospěla i Gerlach u skupině 30 pacientů se stejným výkonem. Z hledis-

ka krytí transplantovaných viscerálních orgánů je ještě důležité podotknout, že v důsledku ischemicko-reperfuzního syndromu v průběhu operace tyto orgány významně otečou. Nároky na prostornost a elasticitu břišní stěny jsou pak ještě větší.

Jsou vypracované různé techniky uzavěru dutiny břišní při nepoměru transplantovaných orgánů a nitrobřišního prostoru. Tyto techniky jsou často komplexní a více etapové a dělí se na techniky redukční, expanzní, rekonstrukční a substituční. Často se tyto techniky prolínají a kombinují. Mezi redukční techniky zahrnujeme zmenšení transplantovaných orgánů, splenektomii k uvolnění prostoru a využití tkání z dárce menšího, než je příjemce. Expanzní metody využívají sekvenční transplantaci, peritoneální expanzi katétrem a tkáňové expandéry. Mezi rekonstrukční techniky patří separace komponentů jednotlivých vrstev břišní stěny, provedení kožní sutury bez sutury fascie a svalů, sekvenční uzavěr ve více etapách nebo metoda otevřeného břicha s následnou transplantací kůže. Dále sem patří některé postupy plastické chirurgie, jako je krytí defektu pomocí místních, vzdálených nebo mikrochirurgických laloků. Nakonec substituční metody užívají syntetické a prefabrikované tkáně, jako jsou umělé sítky, acelulární dermální matrix či jiné kožní náhrady. Tyto metody dokážou vyřešit velké množství pacientů. Nicméně zůstává část nemocných, u kterých jsou všechny možnosti vyčerpané nebo nemožné a jedinou alternativou pak zůstává transplantace břišní stěny.

22.1 Anatomické poznámky

Transplantovaná břišní stěna je z hlediska rekonstrukčního vaskularizovaný muskulo-adipo-fascio-kutánní lalok. Obsahuje parietální peritoneum,

přímé břišní svaly, jejich přední i zadní fascii, části příčných a šikmých svalů s fasciemi, podkožní tkáň a kůži. Cévní zásobení pochází dominantně z dolních hlubokých epigastrických cév. Ty mohou zůstat v kontinuitě s ilickými cévami kvůli většímu kalibru a možnosti makroskopické anastomózy, nebo jsou izolované samostatně a vyžadují mikrochirurgický přístup. Anastomózy obou dolních epigastrických cév bohatě stačí k prokrvení celé břišní stěny. Horní epigastrické cévy jsou vedlejší a není nutné je prepreparovat a napojovat, mohou však být použité k podpoře cirkulace. Ke zlepšení prokrvení laterálních partií břišní stěny je vhodné zahrnout i a. circumflexa iliium profunda. Délka dolních i horních epigastrických cév je průměrně 4 cm. Pro krytí nitrobřišních orgánů není nezbytně nutná obnova motorické a senzitivní inervace. V případě potřeby obnovení motorické funkce a tonusu svalů je možné vypreparovat torakolumbální nervy ze segmentů Th7–L4 a provést jejich suturu. Tyto nervy probíhají mezi fasciemi šikmých a příčných břišních svalů. Obvykle lze vypreparovat tři až šest těchto nervů délky 6 až 7 cm a průměru přibližně 2 mm. Plocha kožního ostrohu břišní stěny je $615 \pm 120 \text{ cm}^2$.

22.2 Výběr dárce břišní stěny

Kritéria pro dárce břišní stěny jsou podobná jako pro dárce viscerálních orgánů. Věková hranice pro dárce břišní stěny není pevně stanovena, rozhodující je biologický věk. Orientační věkovou hranicí je 45 let. Důležitý je hlavně váhově-velikostní poměr. Je nutné vyloučit dárce s vysokým BMI (> 30). V některých zemích jsou kritéria přesnější, například dle zásad Oxfordské skupiny může být dárce osoba mladší 55 let s hmotností menší než 80 kg.

Individuálně je třeba posoudit stav břišní stěny z hlediska výživy zejména u dárce dlouhodobě hospitalizovaných. Dárce by měl být stabilní s minimální oběhovou a dechovou podporou. Dlouhodobý pobyt na JIP zvyšuje riziko nozokomiální infekce a poškození tkání použitých k transplantaci.

Při zohledňování estetických kritérií jsou ideální dárce přibližně stejného věku, celkového habitu, muskulatury, barvy kůže, hustoty a barvy ochlupení. Tato estetická shoda však u transplantace břišní stěny není tak významná. Signifikantní neshoda například běloch-černocho sice není vhodná, avšak vzhledem k závažnosti problematiky a významné limitaci do-

stupnosti vhodných dárců není tento faktor rozhodující. V klinické praxi byla skutečně provedena transplantace břišní stěny černošského dárce bělošskému příjemci. Rovněž rozsáhlé tetování, piercing či jiná forma dekorace kůže u dárce může znamenat limitaci k odběru břišní stěny.

Z možnosti dárce jsou samozřejmě vyloučeni jedinci se závažným traumatem břišní stěny, stejně jako s jejími zásadními patologiemi nebo s rozsáhlými retrahujícími jizvami po předchozích operacích.

22.3 Transplantace břišní stěny v experimentu

Existuje několik experimentálních modelů přenosu celé nebo části břišní stěny formou rekonstrukčních mikrochirurgických laloků nebo transplantací.

Animální model pro transplantaci břišní stěny představil Nasir. Zaměřil se na dva aspekty transplantace, a sice anatomický a imunologický. V anatomické části sledoval cévní zásobení břišní stěny. Zjistil, že přenos celé břišní stěny na cévních stopkách obou dolních hlubokých epigastrických cév je bezpečný a mikroangiografické vyšetření prokazuje její dobré prokrvení v celém rozsahu. Použití pouze jednostranné hluboké dolní epigastrické cévy není spolehlivé. Z hlediska imunologického popsal, že transplantace celé břišní stěny s sebou přináší přenos větší plochy kůže, než je tomu u transplantace obličeje nebo horní končetiny. Překvapivě je však chimérismus větší u přenosu obličeje. Důvodem je nejspíše větší obsah lymfatické tkáně v oblasti krku a hlavy.

Hollenbeck s kolektivem autorů se v anatomické studii na pěti lidských kadaverech zabýval rozsahem prokrvení břišní stěny při použití pouze arteria epigastrica inferior profunda nebo společného kmene arteria iliaca externa s odstupy arteria epigastrica inferior profunda, circumflexa iliaca profunda, epigastrica superficialis a circumflexa iliaca superficialis. Odebrala se celá břišní stěna v plné tloušťce od okrajů žeber proximálně, střední axilární čáře laterálně a k pubické kosti distálně. K ověření cévních teritorií byly tepny nastříknuty methylenovou modří. Zjistili, že odstupy všech čtyř tepen byly na úseku zevní ilické tepny v délce do 4 cm. Perfuze celé břišní stěny byla signifikantně lepší při použití zevní ilické tepny než při použití pouze dolní hluboké epigastrické tepny.

Podobnou studii publikovali Lightem et al., kteří zkoumali stejné cévy a jejich teritoria. Studii demonstrovali na 20 lidských kadaverech. Vyšetření perfuzních teritorií jednotlivých cév provedli CT angiografií. Rozsah preparace břišní stěny byl podobný jako v předchozí studii s tím, že autoři odebírali i část kůže proximálních stehů distálně od ligamentum inguinale. Průměrná velikost odebrané kompletní břišní stěny byla 28 cm vertikálně a 31 cm horizontálně s plochou 868 cm². Všechny čtyři cévy odstupovali z ilické tepny v oblasti 5 cm kruhu se středem v místě protnutí zevní ilické tepny a inguinálního ligamenta. U 75 % zevních ilických žil byly přítomné chlopně a autoři upozorňují, že je nutné tyto chlopně před anastomózou odstranit. Studie prokázala, že přidání arteria circumflexa iliaca profunda významně zlepšuje prokrvení laterální části odebrané břišní stěny. U některých preparátů byl významně omezený počet přemostujících spojek mezi pravostranným a levostranným cévním systémem. Na základě této studie autoři navrhli klasifikační systém rekonstrukce břišní stěny. Při transplantaci lze uvažovat o třech možnostech:

1. centrální defekt břišní stěny – transplantace oboustranného VRAM laloku se stopkou hlubokých dolních epigastrických cév nebo zevních ilických cév jednostranně nebo oboustranně
2. hemiabdominální defekt – transplantace poloviny břišní stěny na zevním ilickém cévním systému jednostranně
3. kompletní abdominální defekt – transplantace celé břišní stěny na zevním ilickém cévním systému oboustranně

V roce 2014 a 2015 byly publikovány humánní experimentální práce, které se zabývaly technikou odběru a transplantace břišní stěny s jejím potenciálním využitím u recidivujících rozsáhlých kýl. Práce se zaměřily na inervaci břišní stěny. Pro zajištění dobré funkce svalů břišní stěny jsou důležité torakolumbální nervy ze segmentů Th7–L4. Technika odběru břišní stěny byla vypracována na kadaverech a autoři ji popsali jako „Multilayered Component Separation Technique“. Principem bylo rozpreparování vrstvy mezi fasciemi musculus obliquus internus a musculus transversus s izolací torakolumbálních nervů. Bylo možné vypreparovat tři až šest těchto nervů délky 6–7 cm a průměru cca 2 mm. Proximálně pokračovala disekce přes spojení přímých břišních svalů na hrudník a spolu s úponem svalů byly odebrány

části tří distálních žebírek. Ta sloužila jako zdroj kostní dřeně k facilitaci chimérismu s teoretickou možností snížení dávek imunoprese nebo vzniku donor specifické tolerance.

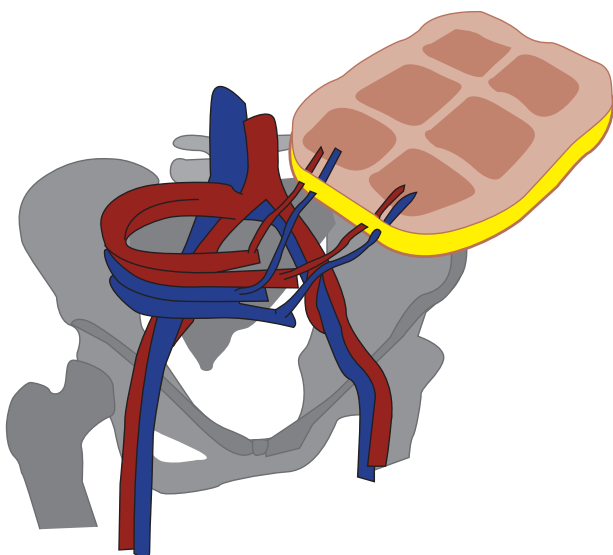
Lao v roce 2014 ve svém článku upozornil, že některé dosavadní experimenty s tímto druhem transplantací nezahrnovaly všechny vrstvy břišní stěny, což mohlo vést ke zkresleným výsledkům funkčním i imunologickým. Prezentoval novou metodu transplantace břišní stěny u krys zahrnující všechny vrstvy od peritonea po kůži. Hemiabdominální štěp s kožním ostrovem 5 × 4 cm byl vyživován cévní stopkou z vasa circumflexa illium profunda, epigastrica inferior profunda a superficialis. První, kontrolní skupina zvířat byla transplantována mezi jedinci stejného druhu (Lewis-to-Lewis). Druhou a třetí skupinu tvořily transplantace mezidruhové (Lewis-to-Brown Norway). Druhá skupina byla bez imunoprese, třetí byla zajištěna imunopresivní terapií. Technická úspěšnost operací byla 100%. V první, kontrolní skupině došlo ke zhojení bez sledovatelné svalové atrofie a bez vzniku kýly 60 dnů po výkonu. Ve druhé skupině bez imunoprese se objevily známky rejekce průměrně 6. pooperační den. U třetí skupiny došlo k prvním známkám rejekce 2 týdny po vysazení imunopresivní terapie a její průběh byl mírnější než u skupiny předchozí. Rejekce se projevila stejně jako u jiných transplantací kompozitních tkání otokem, zarudnutím, epidermolýzou, ischemií a nakonec nekrotizací tkání.

Li se v pokusech na prasatech zabýval osudem transplantované denervované břišní stěny a zjistil, že po 28 dnech došlo k atrofii, fibrotizaci a oslabení tenzní síly břišní stěny.

22.4 Transplantace břišní stěny v klinické praxi

Jako první popisuje klinickou transplantaci břišní stěny v roce 2003 tým lékařů z Jackson Memorial Medical Center v Miami pod vedením dr. D. M. Leviho (obr. 22.1). Výkon byl proveden u devíti pacientů, první operace proběhla v roce 2001. Primárním výkonem byla transplantace střev nebo multiviscerální transplantace žaludku, duodena, jater, pankreatu a tenkého střeva. Břišní stěna sloužila ke krytí štěpů. Tomu odpovídalo i pořadí transplantovaných orgánů. Nejdříve byla provedena transplantace viscerálních orgánů, na závěr byla provedena transplantace

břišní stěny jako separovaný výkon. Břišní stěna byla odebrána se segmentem ilických cév. Ty byly u šesti pacientů napojené makroskopicky na společné ilické cévy příjemce. V jednom případě byly anastomózy provedené na infrarenální aortu a dolní dutou žílu. U dvou pacientů byla transplantace břišní stěny provedena odloženě 3 a 6 dnů po multiviscerální transplantaci od jiného dárce. V prvním případě rodina dárce orgánů nedala souhlas k odběru břišní stěny. U druhého nemocného byl defekt břišní stěny natolik rozsáhlý, že plocha břišní stěny dárce orgánů nebyla dostatečně velká a bylo nutné hledat většího dárce. Imunosupresivní terapie byla zahájena indukční léčbou anti-CD52 monoklonální protilátkou s následnou terapií tacrolimem s nebo bez použití steroidů.



Obr. 22.1 *Schéma transplantace břišní stěny*

Autoři uvedli, že bylo obtížné přesně odhadnout potřebnou plochu transplantované břišní stěny, protože po odběru došlo k její retrakci vlastní elasticitou tkáně. Proplach studeným prezervačním roztokem tuto retrakci ještě umocnil. Plocha povrchu transplantátu se pohybovala mezi 150 a 500 cm².

Kůže břišní stěny sloužila k monitorování prokrvení celého transplantátu spolu s Dopplerovou sonografií. Monitorování akutní rejekce přímou vizualizací kůže bylo u břišní stěny jednoduché. K verifikaci rejekce byly prováděny kožní biopsie.

U dvou pacientů došlo k izolované rejekci střeva bez poškození břišní stěny, u dalších dvou tomu bylo naopak. Zajímavé je, že oba pacienti s izolovanou re-

jekcí břišní stěny měli transplantaci břišní stěny provedenou odloženě od jiného dárce. V případě akutní rejekce byla první volbou léčba kortikosteroidy. Ta byla účinná v případě izolované rejekce stěny břišní. V případě rejekce viscerálních orgánů bylo nutné použít další léky.

U jednoho dítěte byla pro ischemii břišní stěna odstraněna, došlo k postupnému zhojení per secundam a dítě přežilo.

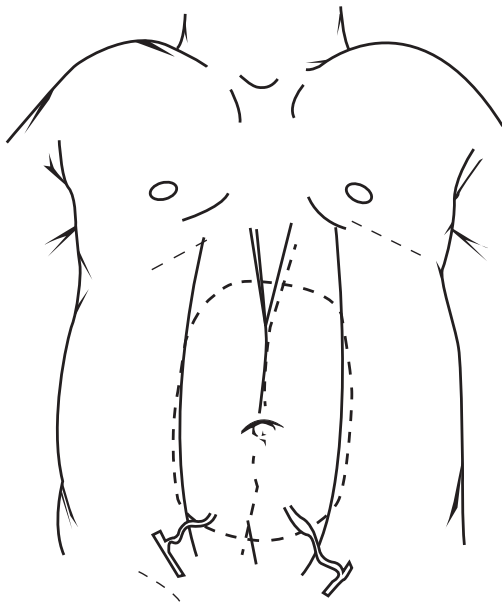
Třiatřicet měsíců po transplantaci přežívali čtyři pacienti, pět nemocných zemřelo. Příčinou úmrtí byla u tří nemocných sepsis. V jednom z těchto případů došlo k ischemii štěpů, byla provedena nová transplantace střeva a břišní stěny, nicméně pacient zemřel brzy po retransplantaci. Jeden nemocný zemřel z důvodu rejekce střeva. Ani jeden z pacientů nezemřel kvůli přímým komplikacím způsobenými transplantovanou břišní stěnou. Diskutabilní je ale vliv ischemie břišní stěny a její následné retransplantace na osud pacienta, který později zemřel na sepsi.

Autoři na základě zkušeností uzavřeli, že transplantace břišní stěny byla optimální metodou k řešení velkého deficitu tkáně břišní stěny. Odběr břišní stěny neohrozil odběr jiných orgánů, protože má jiné cévní zásobení. Transplantace břišní stěny prodloužila výkon přibližně o 2 hodiny. Přenos břišní stěny bylo možné odložit o několik dnů a použít jiného dárce, což bylo výhodné, protože došlo ke zmenšení edému orgánů a pacientově stabilizaci. Musíme zde však upozornit na skutečnost, že k izolované rejekci břišní stěny došlo v tomto souboru právě u nemocných s její odloženou transplantací. K této skutečnosti se autoři nevyjádřili.

Na závěr autoři ještě upozornili na několik rozdílů proti jiným transplantacím kompozitních tkání (v době publikace článku bylo provedeno 14 transplantací rukou). Pacienti v jejich skupině byli těžce nemocní s významnou poruchou výživy. Bylo proto logické očekávat horší výsledky, co se týče přežívání štěpů, ale i celkového přežívání pacientů. Na druhé straně imunosuprese u těchto pacientů nebyla přidáním rizikem rekonstrukční transplantace, protože imunosupresivní terapii si primárně vyžádala život zachraňující orgánová transplantace. Nedošlo zde tedy k etickému rozporu. A nakonec u transplantace břišní stěny nebyla nutná složitá rehabilitace. Hlavní funkcí štěpu bylo pouhé krytí nitrobřišních orgánů.

V roce 2007 italský tým z Boloně publikoval své zkušenosti s transplantací břišní stěny ve spojení s transplantací střev nebo multiorganovou

transplantací s použitím mikrochirurgické techniky. Výkon byl proveden u tří pacientů v období let 2005–2006. Břišní stěna se všemi vrstvami byla odebrána se stopkou dolních hlubokých epigastrických cév (obr. 22.2). Nebylo nutné preparovat a odebírat ilické nebo femorální cévy a preparace na příjemci byla šetrnější. Anastomózy mezi hlubokými dolními epigastrickými cévami dárce a příjemce bylo možné provést ve dvou případech. V jednom případě byly u příjemce použité cévy jiné, a sice vasa circumflexa ilium profunda. U jednoho pacienta byla z technických důvodů provedena anastomóza pouze jednostranně vlevo. Přesto byla břišní stěna v celém rozsahu dobře prokrvena a zhojila se per primam. U dvou pacientů trvala transplantace břišní stěny 2,5 hodiny, u jednoho pacienta 1 hodinu a 45 minut. U všech nemocných došlo k úplnému zhojení bez komplikací.



Obr. 22.2 Plánování odběru břišní stěny u dárce s vyznačenými cévními stopkami dolních epigastrických cév

U žádného pacienta se nezaznamenala rejeckce břišní stěny. Ve dvou případech došlo k izolované rejeckci střeva úspěšně léčené dávkami kortikoidů. Jeden pacient zemřel rok po transplantaci na akutní posttransplantační lymfoproliferativní nemoc. Další dva pacienti v době publikace článku přežívali bez komplikací 8 a 10 měsíců po výkonu. Autoři v závěru uvedli, že denervovaná břišní stěna podlehla

hypotrofii a měla oslabený tonus. Ke vzniku kýly ale nedošlo.

V roce 2009 publikoval Selvaggi článek, ve kterém shrnuje zkušenosti předchozích dvou týmů. Ze čtrnácti pacientů přežilo pět. Žádný pacient nezemřel z důvodu přímých komplikací s transplantovanou břišní stěnou. Sledování od transplantace probíhalo 2–7 let.

Další zpráva o transplantaci břišní stěny pochází z Indianapolis ze Spojených států amerických. U 17leté pacientky s komplikacemi juvenilní dermatomyositidy byla provedena multiviscerální transplantace. Na konci výkonu nebylo možné provést uzávěr břišní stěny. Transplantované orgány byly proto dočasně kryté silastikovou sítkou. První den po multiviscerální transplantaci byla trasplantována břišní stěna od jiného dárce, cévní anastomózy se provedly mezi femorálními cévami. Podrobná kauzistika této pacientky nebyla publikována.

Transplantace břišní stěny společně s transplantací střev nebo multiviscerální transplantací s sebou přináší jistá rizika. Přednostně prováděná transplantace orgánů prodlužuje ischemii břišní stěny, která obsahuje citlivou svalovou komponentu. To může vést k rhabdomyolýze a prohloubení pooperačního ischemicko-reperfuzního syndromu. Zkušenosti s transplantací orgánů prokazují, že prodloužená ischemie je spojená se zvýšeným výskytem akutní rejeckce, zvýšeným rizikem ztráty a zkrácenou dobou přežívání transplantátu.

Tato rizika byla impulzem pro vypracování nové metodiky transplantace břišní stěny, kterou publikoval tým z Oxfordu v roce 2014. Změna taktiky eliminuje riziko dlouhé ischemie břišní stěny její dočasnou revaskularizací napojením na předloketní cévy nedominantní končetiny. Výkon byl proveden u šesti pacientů v průběhu let 2012 a 2013. Průměrná doba celkové ischemie břišní stěny byla 5 hodin. Břišní stěna byla vypreparována na začátku multiviscerálního odběru na dolních hlubokých epigastrických cévách, poté byla odklopena distálně bez přerušení cévního zásobení a byla chlazena ledovou tříští. Po ukončení odběru orgánů se břišní stěna odpojila a izolované propláchlá na back-table konzervačním roztokem University of Wisconsin (UW). Heterotopickou dočasnou revaskularizaci prováděl samostatný tým simultánně se zahájením viscerální transplantace. Po přerušení jedné z předloketních tepen byly její oba konce sešity s epigastrickými cévami štetpu. V jedné byl tedy tok krve anterográdní, ve druhé retrográd-

ní. Venózní odtok byl zajištěn anastomózami s komitantními žilami předloketní tepny. Tato revaskularizace trvala průměrně 50 minut. Předloketní cévy k revaskularizaci se vybraly dle charakteru defektu. U vertikálního defektu břišní stěny se využily ulnární cévy, zatímco pro horizontální defekt cévy radiální. Tato strategie umožnila v případě nutnosti využití konceptu vzdáleného přímého laloku. V případě nepříznivých podmínek u příjemce, např. nedostatek vhodných cév, nebo jeho nepříznivý celkový stav při ukončení viscerální transplantace, bylo možné všítí břišní stěny do defektu s ponecháním cévního zásobení na předloketních cévách. V průběhu 3–5 týdnů dojde k sekundární revaskularizaci štěpu přes jizvu a je možné odpojení cévního zásobení z předloktí. Po ukončení viscerální transplantace byl tedy zhodnocen celkový stav příjemce a dostupné cévy v oblasti břišní dutiny a pánve. V příznivém případě lékaři odpojili břišní stěnu od cévního zásobení na předloktí a epigastrické cévy dárce anastomozovali ortotopicky na cévy příjemce. Pokud byly podmínky nepříznivé, využil se koncept vzdáleného laloku a operace se dále neprodlužovala. Po odpojení břišní stěny byla vždy obnovena kontinuita cév předloktí. V případě využití konceptu vzdáleného laloku byla dostatečnost sekundárního prokrvení před odpojením cév z předloktí kontrolována naložením turniketu na paži pacienta a sledováním prokrvení břišní stěny. Pouze jeden pacient byl po viscerální transplantaci natolik nestabilní, že byla břišní stěna primárně ponechána s prokrvením na cévách předloktí. U ostatních pěti pacientů byla operace zakončena odpojením cévního zásobení z předloktí a ortotopickou revaskularizací. U jednoho z nich však byla okamžitě pozorována ischemie břišní stěny. Proto se znovu provedlo napojení na cévy předloktí s obnovením dobrého prokrvení. U obou pacientů byla po 4 týdnech břišní stěna odpojena od cévního zásobení z předloktí. K podpoře prokrvení byla pomocí venózního štěpu provedena anastomóza mezi a. mammaria interna příjemce a horní epigastrickou tepnou dárce. U všech pacientů došlo k přihojení břišní stěny bez dalších komplikací. U tří nemocných se projevila rejekce břišní stěny bez rejekce střeva. Rejekci se podařilo zvládnout aplikací kortikoidů spolu se zvýšením dávek a rozšířením spektra imunosupresivních léků. U dvou pacientů došlo ke druhé epizodě rejekce, u jednoho s mírnou rejekcí transplantovaného střeva. V jednom případě se rozvinula Graft-Versus-Host Disease (GVHD) 18 dnů po

transplantaci. Epizoda byla zvládnuta aplikací kortikoidů. Půl roku po transplantaci přeživalo pět pacientů, jeden zemřel na sepsi bez známek ischemie nebo rejekce břišní stěny.

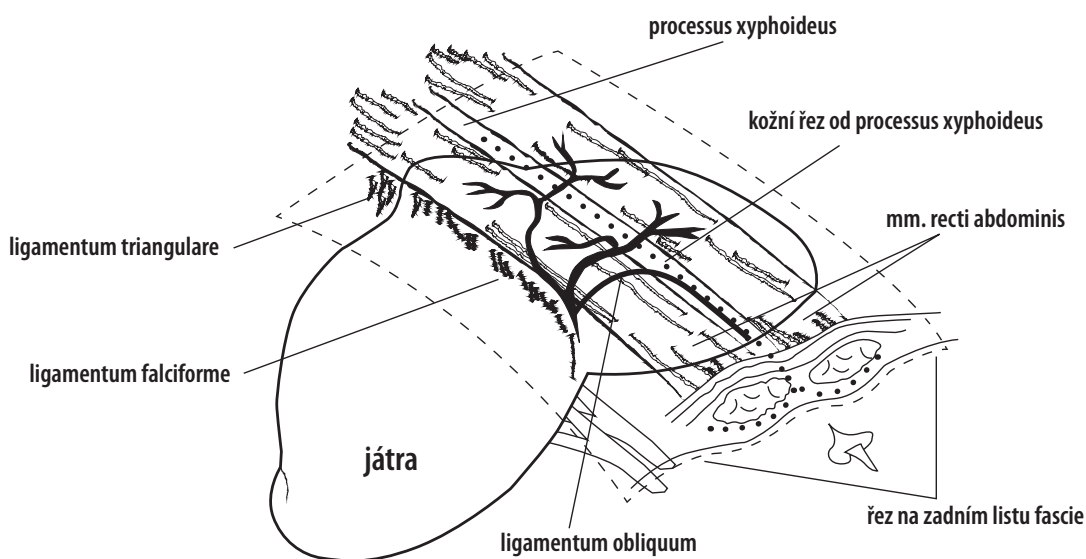
Ze stejného pracoviště vyšla další studie srovnávající dvě skupiny pacientů. V první skupině s 15 nemocnými byla provedena transplantace střeva, nebo modifikovaná multiviscerální transplantace. U další skupiny 14 pacientů byl výkon kombinován s transplantací břišní stěny od stejného dárce. U jednoho nemocného v této skupině došlo 30 měsíců po výkonu k ileu při enkapsulaci fibrotizovaného střeva. Provedena byla retransplantace střeva i břišní stěny. U pěti pacientů se výkon provedl s dočasným napojením cév břišní stěny na cévy předloktí, jak bylo popsáno výše. U zbylých devíti pacientů byla břišní stěna transplantována s obnovením prokrvení až po ukončení viscerální transplantace. Rejekce kůže byla sledována vizuální inspekcí a biopsie byly odebírány při klinických známkách odmítnutí. Rejekce střeva byla monitorována pravidelnými endoskopiemi s biopsiemi střevní sliznice. Přežívání pacientů bylo v obou skupinách stejné, ale přežívání transplantovaného střeva bylo lepší u pacientů s kombinovanou transplantací (60 % vs. 79 %). Rozdíl však nebyl signifikantní. Signifikantně lepší výsledky ale měli pacienti s kombinovanou transplantací orgánů a břišní stěny v ukazatelích frekvence a délky opakované hospitalizace. U pěti pacientů (36 %) došlo k rejekci břišní stěny, která se projevila makulózním exantémem celého kožního ostrova. Čtyři postižení pacienti se dostavili k hospitalizaci hned 2. den po klinických známkách rejekce kůže. Histologické vyšetření prokázalo rejekci kůže II. stupně, biopsie střeva byla negativní. Pátý pacient se dostavil až týden po objevení se příznaků na kůži s průjemem. Histologické vyšetření u něj prokázalo III. stupeň rejekce kůže a mírnou rejekci střeva. K odmítnutí střeva tak nejspíše došlo z důvodu pozdního příchodu pacienta týden po prvních známkách rejekce kůže. Všechny rejekční epizody dobře reagovaly na léčbu. U jedenácti pacientů (pěti s transplantací střeva a šesti s transplantací kombinovanou) byla diagnostikována střevní infekce. U všech se klinicky projevila střevní dysfunkcí: průjemem, střevní distenzí a febriliemi. U nemocných s kombinovanou transplantací nebyly přítomné známky rejekce kůže transplantované břišní stěny. Akutní infekce a rejekce střeva mají zpočátku podobné klinické i histologické příznaky. U sedmi pacientů byla proto infekce mylně interpretována jako rejekce a léčila se

zvýšením dávek imunosupresivních léků. Při druhé střevní biopsii byla chyba odhalena a léčba změněna. Jeden pacient s kombinovanou transplantací však přesto zemřel z důvodu nekontrolovatelné cytomegalové enteritidy. U ostatních byla změna léčby se snížením imunosuprese a nasazením antiinfekční terapie úspěšná. U čtyř pacientů byla diagnostikována GVHD. U dvou pacientů s transplantací břišní stěny ke včasné diagnóze významně pomohlo, že byl u nich přítomný generalizovaný kožní exantém, který ale nebyl přítomen na kůži transplantované břišní stěny. Jeden pacient zemřel z důvodu opakované ataky na léčbu nereagující GVHD. Autoři na základě zkušeností se simultánní transplantací břišní stěny a viscerálních orgánů popsali čtyři výhody tohoto kombinovaného výkonu. Předně je tímto postupem umožněn komfortní uzávěr břišní stěny. Kůže břišní stěny může sloužit jako časný monitor hrozící rejeckce střeva nebo může pomoci k diagnostice GVHD. A nakonec přítomnost či nepřítomnost známek rejeckce kůže může pomoci při diferenciální diagnostice mezi zánětem a rejeckí střeva. Jako vedlejší benefit uvádějí možnost omezení frekvence střevních biopsií. Ty jsou rizikové jak z důvodu vzniklých ulcerací, tak možnosti perforace. Autoři se rovněž pozastavili nad zjištěním, že v jednom případě se příznaky rejeckce kůže objevily 7 dní před známkami rejeckce střeva. Vzhledem k tomu, že kůže a střevo jsou podobně imunogenní orgány a mají podobnou afinitu k rejeckci, je tak dlouhý interval překvapivý.

Složení tým transplantčních a plastických chirurgů z Oxfordu na kongresu Mezinárodní společnosti transplantace ruky a kompozitních tkání (ISHCTAS – International Hand and Composite Tissue Allotransplantation Society) prezentoval své zkušenosti se simultánní transplantací střeva a břišní stěny nebo fasciokutánního předloketního radiálního laloku. Břišní stěna sloužila ke krytí transplantovaných orgánů, fasciokutánní lalok sloužil exkluzivně k monitoraci rejeckce. Kombinovaný výkon byl proveden u 16 pacientů. Rejeckce kůže byla monitorována vizuálním sledováním s verifikací punkční biopsií. V případě suspektní rejeckce kůže byla provedena i endoskopie a biopsie tenkého střeva. Rejeckce kůže byla diagnostikována pětkrát a pouze jednou byla současně diagnostikována i rejeckce střeva. U kontrolní skupiny 16 pacientů s izolovanou transplantací střeva byla rejeckce střeva diagnostikována ve čtyřech případech. Výskyt rejeckce střeva u kombinovaného výkonu byl tedy méně častý.

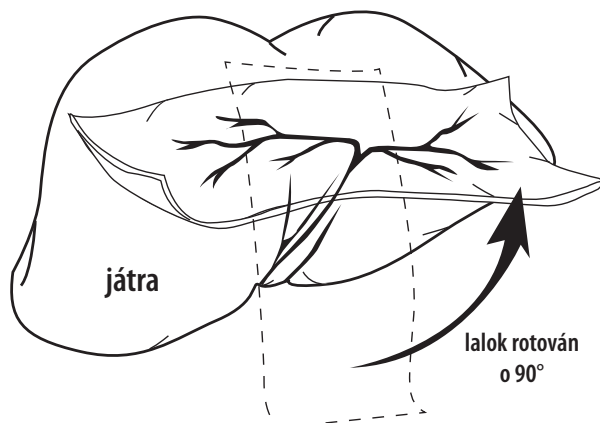
V Holandsku byla provedena transplantace břišní stěny s transplantací střeva u jedné pacientky se syndromem ultrakrátkého střeva při Crohnově syndromu. Pacientka byla 5 let na totální parenterální výživě. Po transplantaci nevyžadovala žádnou parenterální výživu a do půl roku nabyla fyziologickou hmotnost. V době publikování reference pacientka přežívala půl roku.

Břišní stěna může být transplantována jako celek v plné tloušťce, ale také jako štěpený alograft, obsa-



Obr. 22.3 Schéma vztahu prokrvení mezi játry a břišní stěnou (dle Agarwala)

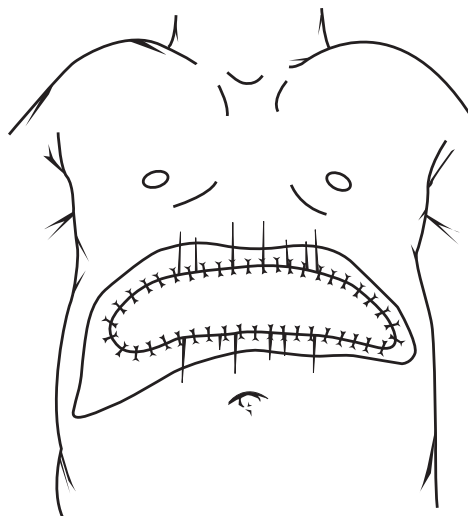
hující pouze některou vrstvou. V roce 2010 publikoval Agarwall kazuistiku 3letého pacienta s hereditární oxalózou. Byla u něj provedena transplantace obou ledvin a jater ve spojení se zadní fascií přímých břišních svalů. Zadní list fascie přímých břišních svalů je spojen s játry pomocí ligamentum falciforme. V ligamentu probíhají cévy, a není proto pro prokrvení fascie nutná samostatná cévní anastomóza. Ligamentum falciforme je peritoneální duplikatura pokračující z jater na ventrální parietální peritoneum. Cévy v něm probíhající pochází většinou ze střední méně často levé hepatické tepny. Tyto cévy anastomózují s cévami parietálního peritonea a zadního listu fascie přímých břišních svalů. V anatomických studiích se výskyt cév v ligamentu uvádí v 67 % případů (obr. 22.3). Při angiografickém vyšetření se však zobrazují pouze ve 25 %. Při popisované transplantaci se po provedení anastomózy hepatické tepny fascie zřetelně prokrvila. V pooperačním období byla fascie vitální v celém rozsahu a bez známek rejekce (obr. 22.4a,b). Pacient však zemřel 51 dní po výkonu na mykotickou sepsi.



Obr. 22.4a Fasciální lalok byl na cévní stopce rotován o 90° (dle Agarwala)

Téměř identickou operaci provedl v roce 2012 Ravindra u dvou dětí ve věku 10 a 22 měsíců. U obou byl transplantován pankreas, tenkého střeva a játra ve spojení se zadním listem přímých břišních svalů. V době publikování výsledků obě děti přežily 4 a 16 měsíců po výkonu.

Použití nevascularizované fascie – Abdominal Wall non-Vascularized non-Composite Allograft – byla popsána ve dvou studiích u 19 a 16 pacientů. Hojení pacientů bylo příznivé, u tří bylo nutné fascii vyměnit za umělou sítku nebo novou fascii. I přes



Obr. 22.4b Stav po ukončení transplantace s viditelným fasciálním lalokem vsítým do defektu břišní stěny (dle Agarwala)

vyšší výskyt infekce rány (7 z 16 ve druhé studii) nebyla tato v příčinném vztahu k selhání výkonu nebo úmrtí a u žádného pacienta nedošlo k vytvoření defektu břišní stěny.

22.5 Rejekce břišní stěny

Je velmi těžké rozhodnout, který z štěpů představuje větší imunologickou zátěž. Jak kůže břišní stěny, tak i střevní sliznice jsou velmi imunitně aktivní a téměř identicky náchylné k rejekci. Zatímco však rejekci břišní stěny lze většinou bezpečně a spolehlivě řešit zvýšením dávky imunosupresivní terapie bez větších následků, rejekce střeva je vždy nebezpečnou a život ohrožující epizodou. Dochází k porušení bariérové funkce střevní stěny s možností bakteriální translokace a vznikem agresivní sepse.

Zkušenosti z provedených transplantací v současnosti ukazují, že střevo a břišní stěna se z hlediska rejekce mohou chovat nezávisle. U pacientů z Miami došlo dvakrát k izolované rejekci střeva a dvakrát břišní stěny. Je ale nutné podotknout, že k izolované rejekci břišní stěny došlo u nemocných s její odloženou transplantací od jiného dárce. U pacientů z Boloně byla pozorována dvakrát rejekce střeva, zatímco rejekce břišní stěny nebyla diagnostikována nikdy. Autoři z Oxfordu popisují častější a včasnější odmítnutí kůže břišní stěny. K její rejekci, bez rejekce střeva, došlo třikrát. Dvakrát se pozorovala druhá

epizoda, jednou již ve spojení s mírnou rejekcí střeva. Ve skupině pacientů týmu z Oxfordu a Berlína se odmítnutí břišní stěny objevilo čtyřikrát. Rejekce břišní stěny a střeva simultánně byla přítomná jednou s tím, že klinické známky rejekce střeva se objevily o 7 dní později.

Nabízející se slibná možnost použít kůži břišní stěny jako vizuálně přístupný marker akutní rejekce střeva nebo jiných orgánů není spolehlivě prokázána. Neexistují zatím jednoznačné důkazy, že kůže břišní stěny vždy předchází rejekci jiných orgánů. K rejekci viscerálních orgánů opakovaně došlo separovaně. Také se neprokázalo, že pokud dojde k rejekci kůže, dojde později vždy i k rejekci jiných orgánů.

Ze současných zkušeností lze ale prohlásit, že kůže transplantované břišní stěny může být užitečná jako časný monitor možné rejekce střeva. Může také pomoci k diferenciální diagnóze mezi zánětem a odmítnutím střeva a konečně k diagnostice GVHD.

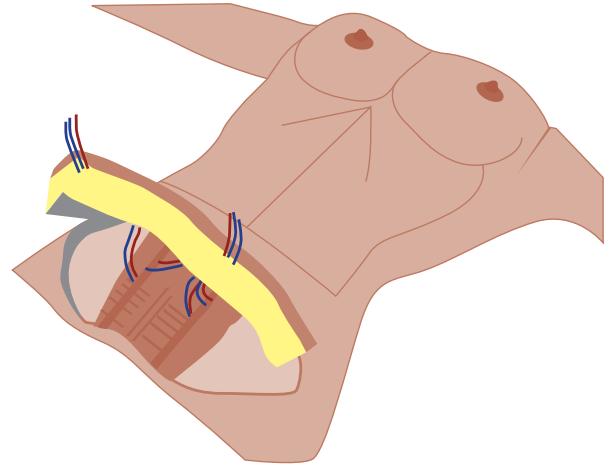
22.6 Syngenní transplantace oboustranného DIEP laloku

Unikátní výkon byl proveden v červnu 2017 v The University of Texas MD Anderson Cancer Center. Oboustranný DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator) lalok byl přenesen mezi identickými dvojčaty.

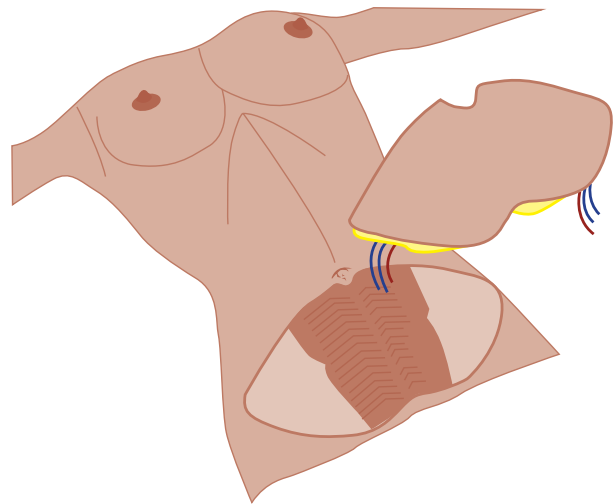
Jednalo se o sestry ve věku 65 let. Jedna ze sester měla 5 let léčený raritní agresivní plexiformní fibrohistiocystický sarkom zad. Terapie obsahovala šest radikálních excízi a 30 ozařování, metastázy nebyly přítomné. Po léčbě zůstaly jizvy, chronické defekty zad a došlo k nové recidivě. Postižená byla velmi útlá a po resekci by zůstal defekt, který by bylo těžké rekonstruovat vlastní tkání. Její sestra byla mohutnější s převislým břichem a sama navrhla, aby byla použita tkáň od ní. Genetické testování prokázalo i přes fenotypickou rozdílnost 100% genetickou shodu.

Operace byla provedena ve dvou etapách. V první etapě byla provedena resekce tumoru a ověření bezpečných okrajů. Ve druhé etapě byl od dárkyně odebrán oboustranný DIEP lalok velikosti 22 × 55 cm (obr. 22.5a,b), který byl transplantován do defektu zad příjemkyně. Operace trvala 14 hodin. Cévní anastomózy byly provedeny mezi cévami laloku (dvě arterie a šest vén) a torakodorzálními svazky oboustranně, na jedné straně pomocí dlouhých venózních štěpů. Pro žilní drenáž byly ještě využity vena circumflexa scapulae a vena dorsalis scapulae. Imunosupresivní

terapie nebyla použita a došlo k nekomplikovanému přijetí štěpu a zhojení.



22.5a DIEP lalok – preparace na břicho



22.5b DIEP lalok po odpojení cévních stopek a kompletním uvolnění

Závěr

Cílem transplantace břišní stěny je v současnosti zajištění kvalitního uzávěru dutiny břišní po provedení život zachraňující transplantaci nitrobřišních orgánů. Od jiných transplantací kompozitních tkání se liší v tom, že se jedná o vynucenou sekundární proceduru, která je nezbytná pro úspěšné provedení transplantace viscerálních orgánů, nejčastěji střev. Imunosupresivní terapie je v tomto případě nutná

kvůli transplantaci orgánů a není tedy přidanou terapií. Z těchto dvou důvodů u transplantace břišní stěny nedochází k etickému rozporu, který pozorujeme u transplantací jiných kompozitních tkání.

Transplantace břišní stěny je optimální metodou k řešení velkého deficitu tkání břišní stěny. Je vyhrazena pro pacienty, u kterých je nutná transplantace nitrobřišních orgánů a u kterých je břišní stěna natolik retrahována a poškozena, že její primární uzávěr není možný. Odběr břišní stěny neohrožuje odběr jiných orgánů. Simultánní transplantace břišní stěny prodlouží výkon přibližně o 2 hodiny. Břišní stěna může být přenesena makroskopicky na ilických či femorálních cévách, nebo na cévách epigastrických s využitím mikrochirurgické techniky anastomózy. U transplantace břišní stěny není na rozdíl od jiných transplantací kompozitní tkání nutná složitá rehabilitace, protože hlavní funkcí alotransplantátu je pouze krytí nitrobřišních orgánů.

Akutní rejekce břišní stěny může být závažná komplikace, která ohrožuje úspěch celého výkonu. První volbou je léčba kortikosteroidy, která je většinou účinná. Tam, kde je rejekce břišní stěny spojena s rejekcí viscerálních orgánů, je často nezbytné použití dalších léků. Chronická rejekce s fibrotizací tkání u břišní stěny nejspíše neznamená větší újmu, protože i fibrotizovaná tkáň zajistí bezpečné krytí nitrobřišních orgánů.

Dosud pouze ve dvou případech došlo k primární ischemii a nekróze břišní stěny. I přes tuto komplikaci se jeden pacient zhojil per secundam. Druhý pacient podstoupil opakovanou komplexní transplantaci, ale zemřel na následnou sepsi. Ani jeden z pacientů nezemřel na přímé komplikace spojené s transplantací břišní stěny.

V současnosti lze v literatuře dohledat pouze omezený počet transplantací kompletních břišních stěn a tři parciální výkony (peritoneum a dorzální fascie přímých břišních svalů). Lze však očekávat, že indikační kritéria se budou rozšiřovat i na jiné pacienty. Příkladem mohou být nemocní po úrazové devastaci nebo ztrátě břišní stěny, nemocní s rozsáhlými recidivujícími kýlymi nebo nemocní onkologičti. V tomto případě bude tento výkon, stejně jako transplantace obličej, rukou, apod. eticky více exponovaný z důvodu vyžádané imunosupresivní terapie.

Faktorem, který omezuje hodnocení komplexní úspěšnosti transplantace břišní stěny je, že dosud byl výkon proveden pouze s cílem prostého krytí defektu. Nebyla provedena rekonstrukce nervů, obnovena

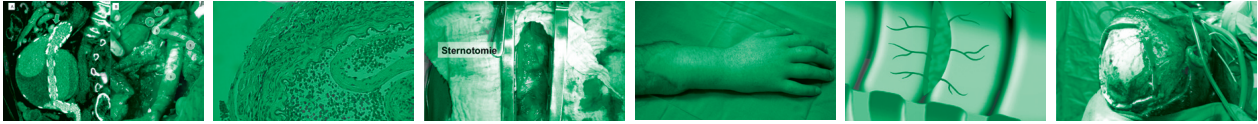
inervace a břišní stěna zůstala bez vlastní senzitivní a motorické funkce. V této oblasti byly sice publikované kadaverózní studie s disekcí nervů, nicméně touto disekcí studie končí a funkční výsledky nebyly zkoumány ani v experimentu ani v klinické praxi. Selvagi ve svém souhrnu sice nepopisuje problémy s herniací nebo vyklenováním po transplantaci denervované břišní stěny, dlouhodobé výsledky na větším počtu pacientů ale zatím chybí.

Literatura

1. Agarwal S, Dorafshar AH, Harland RC, Millis JM, Gottlieb LJ. Liver and vascularized posterior rectus sheath fascia composite tissue allotransplantation. *American Journal of Transplantation* 2010; 10: 2712–2716.
2. Allin BSL, Ceresa CDL, Issa F, Casey G, Espinoza O, Reddy S, Sihna S, Giele H, Friend P, Vaidya A. A single center experience of abdominal wall graft rejection after combined intestinal and abdominal wall transplantation. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 2211–2215.
3. Bendon Ch, Reddy S, Friend P, Vaidya A, Giele H. The use of sentinel flaps to monitor organ rejection in visceral transplants. Abstract from 12th. Congress of IHCTAS, Philadelphia April 15–18, 2015, MO-03. Dostupné na: http://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2015/06002/Abstracts_from_the_12th_Congress_of_the.1.aspx
4. Berli JU, Broyles JM, Lough D, Shridharani SM, Rochlin D, Cooney DS, Lee WP, Brandacher G, Sacks JM. Current concepts and systematic review of vascularized composite allotransplantation of the abdominal wall. *Clin Transplant* 2013; 27(6): 781–789.
5. Brailsford Ch. Abdominal wall/fascia transplantation – information document. Dostupné na: http://www.odt.nhs.uk/pdf/advisory_group_papers/BAG/INFAbdo_wall_fascia_transplant.pdf
6. Broyles JM, Berli J, Tuffaha SH, Sarhane KA, Cooney DS, Eckhauser FE, Lee WP, Brandacher G, Singh DP, Sacks JM. Functional abdominal wall reconstruction using an innervated abdominal wall vascularized composite tissue allograft: a cadaveric study and review of the literature.

- J Reconstr Microsurg 2015; 31(1): 39–44. doi: 10.1055/s-0034-1381958 [Epub 2014 Sep 3].
7. Carlsen BT, Rudkin GH, Farmer DG. Complicated abdominal wall closure in intestinal transplant recipient. *Curr Opin Organ Transplant* 2005; 10: 128–131.
 8. Cipriani R, Contedini F, Santoli M, Gelati C, Sgarzani R, Cucchetti A, Lauro A, Pinna AD. Abdominal wall transplantation with microsurgical technique. *American Journal of Transplantation* 2007; 7: 1304–1307.
 9. Farinelli PA, Fubio JS, Aguirre N, Rumbo C, Solar H, Ramisch DA, Gondolesi GE. Use of abdominal wall, non-vascularized, non-composite allograft after abdominal organ transplantation. update on long term follow up of a single center series. *Transplantation* 2017; 101(S6–2): S23–S24
 10. Gerlach UA, Pascher A. Technical advances for abdominal wall closure after intestinal and multivisceral transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012; 17: 258–267.
 11. Gerlach UA, Vrakas G, Sawitzki B, Macedo R, Reddy S, Friend PJ, Giele H, Vaidya A. Abdominal wall transplantation: skin as a sentinel marker for rejection. *Am J Transplant* 2016; 16(6): 1892–1900.
 12. Giele H, Bendon C, Reddy S, Ramcharan R, Sinha S, Friend P, Vaidya A. Remote revascularization of abdominal wall transplants using the forearm. *Am J Transplant* 2014; 14: 1410–1416.
 13. Gondolesi G, Selvaggi G, Tzakis A, Rodríguez-Laiz G, Gonzáles-Ccampaña A, Fauda M, Angwlis M, Levi D, Nishida S, Iyer K, Sauter B, Podesta L, Kato T. Use of the abdominal rectus fascia as a nonvascularized allograft for abdominal wall closure after liver, Intestinal and multivisceral transplantation. *Transplantation* 2009; 87(12): 1884–1888
 14. Haveman JW, Tempelman TM, Hofker HS, Khoe PC, Dijkstra G, Werker PM. First combined intestinal and abdominal wall transplantation in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk* 2016; 160: A9788.
 15. Hollenbeck ST, Senghaas A, Turkey R, Ravindra KV, Zenn MR, Levin LS, Etdmann D. Withdrawn: The extended abdominal wall flap for transplantation. *Transplant Proc* 2011; 43(5): 1701–1705.
 16. Hollenbeck ST, Senghaas A, Turkey R, Ravindra KV, Zenn MR, Levin LS, Etdmann D. Withdrawn: The extended abdominal wall flap for transplantation. *Transplant Proc* 2011; 43(9): 3535–3540.
 17. Khalifian S, Cooney D, Lee WPA, Brandacher G. The role of ischaemia reperfusion injury in reconstructive transplantation. *J Transplant Technol Res* 2013; S3: 004.
 18. Lao WW, Wang YL, Ramirez AE, Cheng HY, Wei FC. A new rat model for orthopic abdominal wall allotransplantation. *Plast Reconstr Surg Global Open* 2014. doi: 10.1097/GOX.0000000000000086
 19. Levi DM, Tzakis AG, Kato T, Madariaga J, Mital NK, Nery J, Nishida S, Ruiz P. Transplantation of the abdominal wall. *Lancet* 2003; 361: 2173–2176.
 20. Light D, Kundu N, Djohan R, Quintini C, Gandhi N, Gastman BR, Drake R, Semionow M, Zins JE. Total abdominal wall transplantation: an anatomical study and classification system. *Plast Reconstr Surg* 2017; 139(6): 1466–1473.
 21. Mannu GS, Vaidya A. An interesting rash following bowel and abdominal wall transplantation. *BMJ Case Rep* 2013. doi: 10.1136/bcr-2013-200951
 22. Mannu GS, Vaidya A. Graft versus host disease following small bowel and abdominal wall transplantation. *BMJ Case Rep* 2014. doi: 10.1136/bcr-2014-205983
 23. Mikhalski D, Wissing KM, Ghisdal L, Broeders N, Touly M, Hoang AD, Loi P, Mboti F, Donckier V, Vereerstraeten P, Abramowicz D. Cold ischemia is a major determinant for acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. *Transplantation* 2008; 85: S3–S9.
 24. Nasir S. Abdominal wall transplant models. In Siemionow MZ (ed.) *Plastic and reconstructive surgery: experimental models and research designs*, e-book. London: Springer-Verlag 2015; 349–360. doi: 10.1007/978-1-4471-6335-0_43
 25. Ozgentas HE, Shenaq S, Spira M. Development of a TRAM flap model in the rat and study of vascular dominance. *Plast Reconstr Surg* 1994; 94: 1012–1017.
 26. Pascher A, Klupp J, Kohler S, Langrehr JM, Neuhaus P. Transplantation of an eight-organ multivisceral graft in a patient with frozen abdomen after complicated Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12(27): 4431–4434.

27. Quigley MA, Fletcher DR, Zhang W, Nguyen VT. Development of a reliable model of total abdominal wall transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2013; 132(4): 988–994.
28. Ravindra KV, Martin AE, Vikraman DS, Brennan TV, Collins BH, Rege AS, Hollenbeck ST, Chinappa-Nagappa L, Eager K, Cousino D, Sudan DL. Use of vascularised posterior rectus sheath allograft in paediatric multi-visceral transplantation-report of two cases. *Am J Transplant* 2012; 12: 2242–2246.
29. Selber J. Transplantace DIEP laloku mezi identickými dvojčaty. Osobní sdělení.
30. Selvaggi G, Levi DM, Cipriani R, Sgarzani R, Pinna AD, Tzakis AG. Abdominal wall transplantation: surgical and immunologic aspects. *Transplantation Proceedings* 2009; 41: 521–522.
31. Selvaggi G, Levi DM, Kato T, Madariaga J, Moon J, Nishida S, Tzakis AG. Expanded use of transplantation techniques: abdominal wall transplantation and intestinal autotransplantation. *Transplantation Proceedings* 2004; 36: 1561–1563.
32. Schimmelpfennig R, Kritzmire S. [NM-290] Multivisceral and abdominal wall transplantation after gastrointestinal perforation in juvenile dermatomyositis: a case report. Dostupné na: <http://www2.pedsanesthesia.org/meetings/2013winter/syllabus/submissions/stracts/nonmod/NM-290.pdf>
33. Sigh DP, Mavrophilipos VD, Zapora JA, Berli J, Broyles J, Chopra K, Sabino J, Matthews J, Buckingham B, Maddox JS, Bluebond-Langner R, Silverman RP. Novel technique for innervated abdominal wall vascularized composite allotransplantation. Dostupné na: http://www.medscape.com/viewarticle/832873_1 *ePlasty* 2014; 14.
34. Twin to twin skin transplant hailed as a success. Dostupné na: <http://www.bbc.com/news/health-40729082>
35. Two bodies, one soul in rare twin- to-twin skin transplant. Dostupné na: <http://www.houstonchronicle.com/news/medical/article/Two-bodies-with-one-soul-MD-Anderson-doctors-11723185.php>
36. Tzakis AG, Tryphonopoulos P, Kato T, Nishida S, Levi DM, Nery JR, Madariaga J, De Faria W, Mittal N, Thompson JF, Ruiz P. Intestinal transplantation: advances in immunosuppression and surgical techniques. *Transplantation Proceedings* 2003; 35: 1925–1926.
37. Zanfi C, Cescon M, Lauro A, Dazzi A, Ercolani G, Grazi GL, Del Gaudio M, Raviaoli M, Cucchetti A, La Barbara G, Zanello M, Cipriani R, Pinna AD. Incidence and management of abdominal closure related complications in adult intestinal transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 1607–1609.
38. Zhang F, Lineaweaver WC, Kao S, Tonken H, Degnan K, Newlin L, Buncke HJ. Microvascular transfer of the rectus abdominis muscle and myocutaneous flap in rats. *Microsurgery* 1993; 14: 420–423.



Transplantace kostí a kloubů

Martin Molitor

Rozsáhlé trauma velkých kostí a kloubů, zejména stehenní kosti a kolene ve spojení s devastací extenzorového aparátu, nebo maligní onemocnění se stejnými konsekvencemi je závažný medicínský problém.

Rekonstrukční postupy, jako jsou segmentální transport, distrakce, náhrada umělým kloubem, není vždy možné využít, hlavně v případech poškození extenzorového aparátu a ztráty měkkých tkání. Mikrochirurgický přenos autologní vaskularizované kosti může mít dobrý výsledek u dětí. U dospělých lidí s větším defektem nedokáže však uspokojivě zajistit mechanickou stabilitu. Přenos vaskularizované kosti může být spojený v případě potřeby s přenosem měkkých tkání.

Kostní defekty různého rozsahu se již více než 50 let řeší pomocí kostního alograftu. Odhaduje se, že ve Spojených státech amerických bylo v roce 2013 použito kolem 1 milionů těchto štěpů. Většinou se jedná o nevaskularizované menší štěpy konzervované hlubokým zmrazením. Náhrada velkého úseku kosti či kloubu těmito štěpy není možná. Je spojena s vysokým rizikem komplikací a selhání a nedokáže naplnit funkční požadavky. Hojení u nevaskularizovaných alogenních kostních štěpů probíhá plíživou substitucí. Kolonizace štěpu cévami z kosti příjemce probíhá pouze do vzdálenosti několika milimetrů. To postačuje k hojení, ale ne k vaskularizaci velkého kostního bloku. Jistou míru vaskularizace povrchu štěpu, znova do hloubky několika milimetrů, poskytují okolní dobře prokrvené tkáně, zejména svaly. Většina velkého kostního štěpu však zůstává trvale nevaskularizovaná. To je příčinou selhání rekonstrukce a komplikací v dlouhodobém horizontu. U malých kostních segmentů a kloubů je podstatně vyšší šance na dobrou vaskularizaci z okolí a dobré výsledky.

Kombinovanou metodu rekonstrukce izolovaného rozsáhlého defektu femorální kosti uvedl kolek-

tiv z Boloně. Metoda kombinuje kryoprezervovaný alogenní kostěný kancelózní štěp femuru, který je v dřevěné dutině vyplněný vaskularizovanou autologní fibulou. Fibula podporuje hojení kosti a revascularizaci zevnitř. Alogenní štěp nahrazuje požadovaný objem a mechanickou pevnost. Výsledky této techniky na omezeném počtu pacientů jsou příznivé s dobrým hojením a funkcí rekonstruované kosti.

Pokud nelze provést rekonstrukční výkon, nabízí se dvě alternativy. První je dýza kolenního kloubu se zkrácením končetiny a následnou distrakcí. Druhou možností je amputace nad kolenem s protézou a rehabilitací. Je to nejrychlejší a spolehlivé řešení. Tento výkon je však spojen s mnohými komorbiditami a sociálními důsledky, takže by měl být vyhrazen až jako poslední možnost.

Transplantace alogenní vaskularizované kosti a kloubu se jeví jako možná a proveditelná alternativa. Vzhledem k nutnosti užívání imunosuprese je však důležité tuto metodu rezervovat pro pacienty, u kterých není možná jiná rekonstrukční operace a kteří se chtějí vyhnout dýze nebo amputaci.

23.1 Transplantace kloubů a kostí v experimentu

Již v roce 1908 provedl Judet v experimentu transplantaci nevaskularizovaného kompletního kolenního kloubu bez imunosuprese. Výkon logicky vedl k nedostatečnému prokrvení, frakturám a následné dezintegraci kloubu se selháním procedury.

O půl století později Herndon a Chase popsali rozsáhlý experiment s autotransplantací i alotransplantací nevaskularizovaného kolenního kloubu včetně distální porce femuru a proximální porce tibie, ligament a menisků u psů. U alotransplantace byl výkon proveden s čerstvým kloubem a také s kloubem

kryoprezervovaným různě dlouhou dobu. Nebyla použita imunosupresivní terapie. V případě auto-transplantátů měly klouby v dlouhodobém sledování výbornou funkci. U psů s alogenním transplantátem se klouby chovaly stejně po dobu zhruba 5–8 měsíců. Poté však docházelo klinicky ke ztrátě funkce kloubu a radiologicky i histologicky byla prokázána degenerace až úplná dezintegrace štěpu.

I další experimenty s nevascularizovaným kloubem nebo kostí prokázaly, že chybění prokrvení spolu s chronickou rejeckí je u velkých kloubů závažným nedostatkem a vede k neúspěchu.

V roce 1966 Slome a Reeves popsali transplantaci alogenního vascularizovaného kolenního kloubu u psů. Část kloubů byla transplantována ortotopicky, ostatní heterotopicky na krk nebo do oblasti pánve. O 2 roky později autoři popsali dlouhodobé výsledky. Při použití imunosupresivní terapie s azathioprinem a antilymfocytárním sérem došlo k dlouhodobému přežívání kloubů bez rejeckce. Při sledování po 5 letech u části přeživších psů byly klouby s normálním vzhledem a funkcí.

Goldberg a Porter v roce 1973 došli k podobnému výsledku s imunosupresivní terapií prednisonem, azathioprinem a antilymfocytárním sérem. Rok po transplantaci u přežívajících zvířat byly klouby vitální, s lesklou kloubní plochou a plnou funkcí. Velká část experimentálních zvířat měla však komplikace – sepsi, infekci v místě operace nebo trombózu anastomóz, a musela být ze studie vyloučena. Stejní autoři provedli později podobný experiment s modifikovanou imunosupresí. Z terapie bylo vyloučeno antilymfocytární sérum. U všech zvířat došlo z důvodu chronické rejeckce k postupné destrukci chrupavky a selhání cévních anastomóz.

Při stejně koncipovaném experimentu u ovcí došlo také k chronické rejeckci, ischemii, těžké destrukci chrupavky kloubu a následnému neúspěchu rekonstrukce.

V roce 2006 Kuo popsal model transplantace rozsáhlého komponentu obsahujícího distální femur, kolenní kloub, tibií a fibulu s okolními svaly a kožním ostrovem u prasat. Imunosuprese nebyla použita a autoři sledovali nástup a projevy akutní rejeckce. Ta nastala u všech zvířat 5. pooperační den s kulminací 7. den. Histologické vyšetření rejeckci potvrdilo. Chrupavka vykazovala mírnější známky rejeckce než kůže nebo svaly.

23.2 Transplantace nevascularizovaných osteochondrálních alogenních štěpů v klinické praxi

A. Tietze je pravděpodobně první, kdo provedl autologní transplantaci kloubu u člověka. V roce 1902 uskutečnil třikrát přenos nevascularizované poloviny kloubu. Autor popisuje dobrý výsledek bez bližší specifikace.

V roce 1907 Lexer prováděl alotransplantace půlky kloubu, obou kloubních ploch nebo celého kloubu včetně kloubního pouzdra. Klouby byly nevascularizované, imunosupresivní terapie samozřejmě nebyla použita. Prvním pacientem byl 38letý muž se sarkomem proximální tibiae, u kterého provedl resekci tumoru a náhradu alogenním osteochondrálním štěpem. Všechny odebrané štěpy pocházely z čerstvě amputovaných končetin. Do roku 1925 provedl autor 34 těchto operací. Většinou transplantoval koleno a loket, v jedenácti případech část kloubů. Přestože radiologicky měly klouby těžké degenerativní změny, funkce byla nebolestivá a přiměřená. Lexer metodu hodnotil pozitivně s 50% úspěšností a sám uváděl, že operace je složitá a nelze garantovat dobrý výsledek. Jiní autoři popsali histologický nálezh u jeho pacientů 14 a 16 let po transplantaci. Funkce byla dobrá, přestože radiologicky i histologicky byla potvrzena významná degenerace. I přes příznivé výsledky nebyla metoda širěji využívána, v dalších letech se objevují pouze ojedinělé kazuistiky.

V roce 1970 Volkov publikuje soubor pacientů s transplantací kloubů, které byly konzervované hlubokým zmražením po dobu 6 měsíců. V klinickém experimentu popsal autor 150 operací. Klouby nebo jejich části byly nevascularizované a nebyla použita imunosuprese. Výkony byly rozděleny dle komplexnosti do čtyř skupin. V první skupině byla provedena rekonstrukce části kloubní plochy po odstranění tumoru nebo po poškození úrazem. Druhá skupina měla výměnu jedné artikulární plochy kloubu s podpůrnou kostí. Třetí skupinu tvořili nemocní s transplantací obou kloubních ploch a poslední skupinu s výměnou celého kloubu. Sledování trvalo 1–9 let. V první skupině došlo ke zhojení a dobré funkci u všech pacientů. V druhé skupině 20% nemocných mělo avaskulární nekrózu štěpu a dalších 20% degenerativní změny s následnou destrukcí transplantované kloubní plochy. U zbylých 60% se kloub zhojil a funkce kloubu byla dobrá. Ve třetí skupině autoři podotkli, že sledování bylo maximálně 18 měsíců.

Inkorporace a funkce štěpů v tomto časovém horizontu byly dobré. V poslední, čtvrté skupině byla provedena transplantace celého kolene, kyčle a lokte. V této skupině byly výsledky nejhůřší. U žádného pacienta nedošlo k příznivému hojení a funkci. Celkově byla rejekce pozorována u 12 % pacientů. Histologicky však autoři rejekci neverifikovali. Jako projev rejekce akceptovali dehiscenci rány nad kloubem a výtok čiré sterilní viskózní tekutiny.

V roce 1972 Ottolenghi popsal výsledky u 62 pacientů s osteokartilaginózním nebo metadiáfyzálním kryoprezervovaným alogenním štěpem. Autor uvádí 95% úspěšnost, tedy nebolestivý pohyb dobrého rozsahu i u kloubů, které vykazovaly resorpci kosti, degenerativní nebo dokonce nekrotické změny.

O rok později Parrish publikoval výsledky transplantace masivních kryoprezervovaných osteochondrálních alogenních štěpů u pacientů s tumorem femuru, tibie nebo humeru. Celkově provedl 22 transplantací u 21 pacientů. Při dlouhodobém sledování u tří pacientů bylo nutné provést amputaci končetiny, jeden se ztratil ze sledování. U ostatních pacientů byly funkční výsledky velmi variabilní, nicméně uvedenou metodu hodnotil jako přínosnou.

Rekonstrukci pouřazových defektů kyčelního a kolenního kloubu pomocí čerstvých alogenních kostních štěpů provedl v roce 1975 Gross u osmi pacientů. Všichni pacienti se zhojili, měli velmi dobrou funkci kloubů a byli bez známek rejekce. Histologické vyšetření bylo provedeno pouze u jednoho pacienta 14 měsíců po operaci a prokázalo vitální chrupavku bez známek rejekce. Stejný tým o 4 roky později popsal stejnou proceduru u 110 pacientů s defekty kostí po úrazu, degeneraci nebo resekcí tumoru. Lepší výsledky byly u pacientů po zlomenině kloubních ploch a po resekcí obrovskobuněčných tumorů.

Ze stejného centra v Kanadě pocházela také další studie s osteochondrálním alogenním štěpem použitým k rekonstrukci kolene u 98 pacientů. Autoři volili dárce mladšího 30 let za účelem zajištění dobrého stavu kloubní chrupavky. Štěp byl ze stejných důvodů použit čerstvý, maximálně 24 hodin po odběru, ideálně ale méně než 12 hodin. Úspěšnost transplantace 5, 10 a 14 let po výkonu byla 75%, 64% a 64%. Autoři shrnují, že pro dobrý výsledek je nutné, aby chondrocyty zůstaly vitální, aby nadále produkovali proteoglykan a subchondrální kost musí být zachována.

Alotransplantací čerstvého štěpu celé hlavičky femuru u segmentálního kolapsu při osteonekróze u mladých pacientů se 71% úspěšností při dlouho-

dobém sledování popsal dále Meyers a další autoři použili alogenní čerstvý štěp k rekonstrukci osteochondrálního defektu kondylu femuru u 24 pacientů. U všech pacientů došlo ke zlepšení a u jedenácti z nich, u kterých provedli artroskopii, se chrupavka jevila vitální.

Využití osteochondrálních alogenních štěpů se dále rychle rozšířilo i na jiné oblasti např. rameno, loket apod.

23.3 Transplantace alogenních nevascularizovaných malých kloubů v klinické praxi

Malé kosti a klouby se od velkých liší v mnoha faktorech. Jejich mechanické zatěžování je podstatně menší. Mají však větší nároky na rozsah pohybu, zejména klouby na ruce. Pro kostní defekty menšího rozsahu je bohatá možnost rekonstrukce pomocí autologních kostních štěpů. Použití malých alogenních štěpů má větší šanci na úspěch. Rekonstrukce izolovaných destruktovaných kloubů ruky vlastní tkání je dostupnější. Přenos kloubů z nohy na ruku je metoda známá a dobře popsaná. Transplantace vascularizovaného malého kloubu je však technicky velmi náročná. Riziko komplikací je vysoké a nutnost imunosuprese je významným negativním faktorem. Z těchto důvodů nebyla doposud zdůvodněná oprávněnost alogenních transplantací malých kloubů a výkon zatím nebyl proveden. Byl však opakovaně proveden přenos avaskulárních kloubů bez imunosuprese.

V roce 2007 Innocenti popsal přenos alogenních kloubů k rekonstrukci proximálních interfalangeálních a metakarpofalangeálních kloubů ruky. Výkon byl indikován u pacientů s poškozeným kloubem, přilehlých úseků kostí a extenzorového aparátu. Podmínkou byly zachované a dobře prokrvené okolní měkké tkáně bez infekce. Po odběru byly klouby hluboce zmrazeny. Kryoprezervace významně redukuje imunogenicitu štěpů. Dochází však i k výrazné alteraci mechanické pevnosti. Tkáně si nicméně zachovávají dobrou osteoinduktivní schopnost. Velký důraz byl kladen na pevnost osteosyntézy a co největší kontakt štěpu s tkáněmi příjemce k zajištění optimální revaskularizace. Proto byla osteotomie prováděná šikmým nebo schodovitým způsobem pomocí dlah. V dlouhodobém horizontu byla hybnost kloubů omezena cca na 50 % fyziologického rozsahu. Kloubní plocha byla zúžená nejspíše z důvodu degenerace podmíněné omezeným prokrve-

ním a kryoprezervací. Jako hlavní výhodu autoři uvedli zachování délky prstů, možnost náhrady deficitu kosti současně s rekonstrukcí šlachového a ligamentózního aparátu. V případě nutnosti bylo pak možné provést náhradu umělým kloubem.

23.4 Transplantace vaskularizovaných osteochondrálních alogenních segmentů v klinické praxi

V roce 1990 francouzský tým provedl jako první alogenní transplantaci vaskularizované femorální diafýzy. Pacient nebyl zajištěn imunosupresivní terapií. Při vyšetření prokrvení štěpu nebyl detekovatelný průtok krve v transplantovaném segmentu kosti.

Doi v roce 1994 popsal příbuzenskou transplantaci mezi matkou a 2letým synem. Dítě mělo rozsáhlou vrozenou pseudoartrózu a neurofibromatózu pravé fibuly a tibie s opakovanými neúspěchy osteosyntézy. Byl proveden přenos vaskularizované fibuly od matky na místo tibie dítěte. Transplantace byla zajištěna imunosupresivní terapií cyklosporinem a kortikoidy. Tři měsíce po výkonu byla arteriografií zjištěna obstrukce cévní stopky. Distální osteosyntéza byla pevně zhojena, proximální byla s pakloubem. Autologní spongiózní štěpy k řešení pakloubu nebyly úspěšné. Proto byl rok po výkonu přenesen krátký úsek vlastní vaskularizované fibuly z kontralaterální strany. Tento výkon nakonec vedl k úspěšnému dohojení. Jako příčinu obstrukce cévní stopky autoři označili chronickou rejekci. Hladiny cyklosporinu v krvi byly první týdný po transplantaci nedostatečné.

Až v roce 1995 Hofmann jako první provedl úspěšnou transplantaci diafýzy femuru s imunosupresivní terapií, s dlouhodobým přežíváním štěpu, s dobrou vaskularizací a bez známek rejekce. Sedmnáctiletý pacient měl úrazovou destrukci kolene. V průběhu 8 let autor provedl další dvě transplantace diafýzy stehenní kosti a pět transplantací kolenního kloubu. Indikací k výkonům na stehenní kosti byla rozsáhlá devastace úrazem s následnou osteomyelitidou a v jednom případě chondrosarkom. Délka transplantované diafýzy byla 12, 14 a 33 cm. Pacienti s poraněným kolenem měli destrukci kloubu, 10 až 15 cm distálního femuru a 5–10 cm proximální tibie. Měli rovněž poškozený extenzorový aparát. Příprava před transplantací byla standardizována a zahrnovala rozsáhlý chirurgický debridement s naložením VCA systému k vyčištění rány. Po dosažení

tří sterilních kultivačních vyšetření byla provedena mikrochirurgická laloková plastika, která změnila ránu na aseptickou kavitu. K zabránění retrakce a kontraktur byly použité hřeby s kloubem a expandéry. Následovala dvoutýdenní etapa aplikace cyklosporinu ke zjištění, zda bude pacient medikaci tolerovat. Alogenní štěpy byly vypreparované na femorálních cévách s šetřením periostálního cévního zásobení. V případě transplantace kloubu byl zvlášť velký důraz kladen na zachování kloubního pouzdra a extenzorového aparátu. Transplantát byl propláchnutý roztokem UW, studená ischemie byla 18–25 hodin. Před vlastní transplantací byla ověřena vaskularita štěpu náplní cévního systému methylenovou modří. U dvou připravených štěpů nedošlo k zabarvení kosti a výtoku z vén. Tyto byly nahrazené jinými štěpy. Anastomózy byly provedené mezi femorálními cévami E-S metodou.

Iniciální imunosuprese obsahovala čtyřkombinaci azathioprin, cyklosporin, methylprednisolon a antithymocytární globulin. Jako udržovací terapie byla použita dvoukombinace azathioprin s cyklosporinem. K detekci rejekce u zanořeného kostěného štěpu nebyly dostupné jednoduché metody. Autoři sledovali klinické a laboratorní známky zánětu spolu s hladinami cyklosporinu v krvi. Při podezření na rejekci byla provedena artroskopie s biopsií synovie. Hojení osteosyntézy bylo sledováno konvenčními RTG snímky. Prokrvení transplantátu bylo ověřováno digitální subtrakční angiografií 1. pooperační den, pak v případě potřeby. Alternativně byla využita duplexní sonografie nebo scintigrafie pomocí značeného technecia.

Příjemci diafýzy rehabilitovali a zatěžovali kost chůzí od 1. dne. U kolenního kloubu byla rehabilitace pozvolná a plná zátěž byla umožněna 6–15 týdnů po operaci.

U jednoho příjemce s transplantací diafýzy femuru se přenesla cytomegalovirová (CMV) infekce z dárce a následně došlo k hluboké žilní trombóze s uzávěrem cév štěpu. Ten však už byl dostatečně integrován. U druhého pacienta se projevila rezistentní infekce v místě transplantace. Transplantovaná kost byla parciálně odstraněna a nahrazena spongiózními štěpy. U této operace byl nalezen 12 cm dlouhý pevný kalus. Následně došlo ke zhojení bez dalších komplikací. U třetího příjemce byla 14 měsíců po výkonu zjištěna obturace cév štěpu. Scintigrafie přesto prokázala jeho dobrou vitalitu. Čtyři z pěti pacientů po transplantaci kolene se zhojili pevným kalusem a s obnovením hybnosti s plnou extenzí kloubu a flexí cca 120°. U prvního došlo 15 měsíců

po transplantaci k rejekci a následné trombóze cév. Tato komplikace si vynutila výměnu transplantátu za kloubní protézu. Funkční výsledek po zahojení byl dobrý. U druhého příjemce týden po výkonu došlo k recidivě infekce, kterou se nepodařilo zvládnout, a štěp musel být odstraněn. Třetí pacient se zahojil zcela bez potíží. Čtyři roky po výkonu měl stabilní kloub, dobrou funkci a vrátil se do práce. U čtvrtého pacienta došlo 2 roky po operaci ke zlomenině proximální tibie při běhu ze schodů. Vzhledem ke známám nedostatečného prokrvení tibiální části štěpu byla provedena parciální náhrada umělým kloubem. Pátý pacient se zahojil bez komplikací a 29 měsíců po výkonu měl dobrou funkci kolene. Jako největší problém uvedli autoři problematickou detekci rejekce.

V roce 2007 byly publikované další osudy pacientů z této skupiny. Celkově bylo provedeno šest transplantací kolenního kloubu. Poslední výkon byl proveden v roce 2002, proto pacient nebyl zahrnutý v předchozím výčtu. U tohoto nemocného byl výkon modifikovaný. S kolenním kloubem byl odebraný i kožní ostrov k monitorování rejekce. Jako imunosuprese byla použita kombinace tacrolimu a mycophenolate mofetilu. Čtyři měsíce po operaci se na kožním ostrově objevily známky rejekce. Biopsie potvrdila rejekci kůže a histologie z kloubní synovie potvrdila i rejekci kloubu. Po léčbě kortikoidy rejekce ustoupila.

Souhrnně 4 roky po výkonu z šesti pacientů s transplantovaným kolenem pouze u jednoho se kloub zahojil s dobrou funkcí (pacient 6). Jeden kloub byl odstraněn z důvodu infekce, jeden pro nespolečnou práci pacienta a tři z důvodu rejekce. U tří pacientů byla následně provedena amputace nad kolenem a u dvou dříve kolene. Nicméně závěrem studie bylo, že transplantace kolenního kloubu byla technicky možná a 6 měsíců po výkonu bylo kostní hojení a integrace štěpu ukončena u všech šesti pacientů. Autor článku se vyjádřil, že ztráta tří kloubů pro chronickou rejekci byla způsobená nejspíše z důvodu její nedostatečné detekce. Kožní ostrov u posledního pacienta se prokázal být užitečným monitorem rejekční reakce.

23.5 Klinická transplantace kryoprezervovaných vaskularizovaných kostních segmentů

Čiňští autoři publikovali své zkušenosti s příbuzenskou alotransplantací kryoprezervovaných vaskula-

rizovaných kostních segmentů u dětí a adolescentů s osteosarkomem. Výkon byl proveden u 21 dětí v období let 2004–2012. Věk dětí byl mezi 7–16 lety. Většina tumorů byla v oblasti distálního femuru u deseti a proximální tibie u osmi dětí. Tumor v oblasti proximálního femuru, humeru a distálního radia se vyskytl vždy u jednoho dítěte. Jako alotransplantát sloužil segment kosti crista iliaca s hlubokými ilickými cévami získaný od přímých příbuzných, který byl kryoprezervován dvoukrokovou metodou. Štěp byl transplantován do kostního defektu po odstranění nádoru s provedením osteosyntézy a cévních anastomóz. Délka použitého kostního segmentu se pohybovala mezi 2,5–14 cm. Nebyla použita imunosupresivní terapie, ale dítě bylo před i po operaci zajištěno chemoterapií v kombinaci metotrexát, adriamycin a cispatina. Rejekce se neprojevila u žádného dítěte. Měsíc po transplantaci prokázalo PET/CT vyšetření dobré prokrvení kostního štěpu a dobrý kostní metabolismus. Tři měsíce po operaci byla provedena digitální subtrakční angiografie, která potvrdila dobré prokrvení štěpu s průchodnými cévními anastomózami. RTG vyšetření půl roku po výkonu zjistilo pakloub u jednoho dítěte, u ostatních bylo hojení příznivé a ke zhojení kostí došlo průměrně za 4,5 měsíců. Recidiva tumoru se objevila ve dvou případech (9,5 %), celkově přežilo 18 dětí (85,7 %). Autoři v závěru shrnuli, že tato metoda se jeví jako velmi přínosná.

Závěr

Uvedením metody alogenní transplantace vaskularizovaného segmentu kosti a kloubu se zpřístupnila nová možnost pro ortopedickou rekonstrukční chirurgii. Zkušenosti jsou doposud velmi limitované. Je však zřejmé, že vysoká náročnost výkonu a pooperačního managementu a vysoké procento parciálního či totálního selhání vylučuje provádění této procedury rutinně. Velká část komplikací a selhání u doposud odoperovaných pacientů byla v významným vztahu k imunosupresi. Došlo k reaktivaci bakteriální nebo virové infekce nebo k chronické rejekci.

Transplantace vaskularizovaného segmentu kosti nebo kloubu je technicky proveditelná. Hojení a konsolidace kostí může probíhat fyziologicky. Vaskularizovaná kost a kloub jsou nízkoprůtokové orgány a ve spojení s chronickou rejekcí jsou více

náchylné k trombóze cév. Rejekci není možné neinvasivně detekovat a jako nejvhodnější se jeví využití monitorovacího kožního ostrova. Tento může sloužit také ke sledování prokrvení štěpu. Významným nepříznivým faktorem je ztráta propriocepce denervovaného kloubu. Ta může vést k opakovaným mikrotraumatizacím kloubu s degenerací chrupavky, ale také k frakturám.

Pro svou náročnost je alogenní transplantace velkého segmentu kosti nebo kloubu vyhrazena pro silně motivované nemocné, u kterých tvoří alternativu k amputaci nebo dřeze v kolenním kloubu se zkrácením končetiny.

Literatura

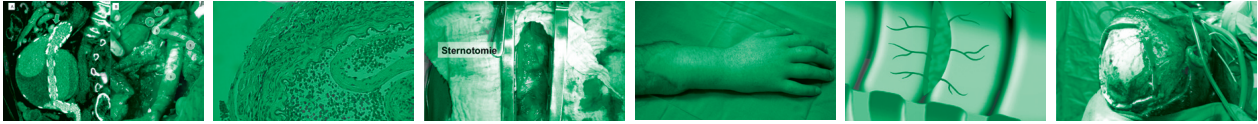
1. Beaver RJ, Mahomed M, Backstein D, Davis A, Zukor DJ, Gross AE. Fresh osteochondral allografts for post-traumatic defects in the knee: a survivorship analysis. *J Bone Joint Surg Br* 1992; 74: 105–110.
2. Bellato E, Rotini R, Marinelli A, Guerra E, O'Driscoll SW. Coronoid reconstruction with an osteochondral radial head graft. *J Shoulder Elbow Surg* 2016; 25: 2071–2077.
3. Buncke HJ Jr, Daniller AISWP, Chase RA. The finger autogenous whole joints transplantation with microvascular anastomoses. *Plast Reconstr Surg* 1967; 33: 333–341.
4. Capito NM, Owens BD, Sherman SI, Smith MJ. Osteochondral allografts in shoulder surgical procedures. *JBJS Rev* 2016; 4(11): pii: 10.2106/JBJS.RVW.16.00001. doi: 10.2106/JBJS.RVW.16.00001.
5. Capurro RC, Pedemonte PV. Hydatid cyst of the femur: total removal of the femur and replacement by a complete cadaveric femur. *J Bone Joint Surg Br* 1953; 35: 84–88.
6. Chiron P, Colombier JA, Tricoire JL, Puget J, Utheza G, Glock Y, Puel P. Une allogreffe massive vascularisée de diaphyse fémorale chez l'homme. *Int Orthop* 1990; 14: 269–272.
7. Cobbet JR. Free digital transfer. Report of a case of transfer of a great toe to replace an amputated thumb. *J Bone Joint Surg* 1969; 51B: 677–679.
8. Diefenbeck M, Wagner F, Kirchner MH, Nerlich A, Mückley T, Hofmann GO. Outcome of allogeneic vascularized knee transplants. *Transpl Int* 2007; 20(5): 410–418.
9. Diefenbeck M, Wagner F, Kirchner MH, Nerlich A, Mückley T, Hofmann GO. Management of acute rejection 2 years after allogeneic vascularized knee joint transplantation. *Transpl Int* 2006; 19: 604–606.
10. Doi K, Akino T, Shigetomi M, Maramatsu K, Kawai S. Vascularized bone allografts: review of current concepts. *Microsurgery* 1994; 15: 831–841.
11. Fricker R, Schafer D, Rosso R, Lüscher U, Schläpfer R, Filguera L, Brennwald J, Landmann J, Regazzoni P, Heberer M. Surgical technique in vascularized auto- and allotransplantation of the knee joint in a dog model. *Helv Chir Acta* 1994; 60: 1015–1019.
12. Garrett JC. Treatment of osteochondral defects of the distal femur with fresh osteochondral allografts: a preliminary report. *Arthroscopy* 1986; 2: 222–226.
13. Goldberg VM, Porter BB, Lance EM. Transplantation of the canine joint on a vascular pedicle. *J Bone Joint Surg* 1980; 62A: 414–424.
14. Goldberg VM, Porter BB, Lance EM. Transplantation of the canine knee joint on vascular pedicles. A preliminary study. *J Bone Joint Surg Am* 1980; 62(3): 414–424.
15. Gross AE, McKee NH, Pritzker KP, Langer F. Reconstruction of skeletal deficits at the knee. A comprehensive osteochondral transplant program. *Clin Orthop Relat Res* 1983; 174: 96–106.
16. Gross AE, Silverstein EA, Falk J, Falk R, Langer F. The allotransplantation of partial joints in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Clin Orthop Relat Res* 1975; 108: 7–14.
17. Guan J, Zhou J, Zhou X, Niu G, Wu M, Zhang C, Wang Z, Gao X, Xiao Y. Allotransplantation of cryopreserved vascularized bone in limb salvage surgery for children and adolescents with osteosarcoma. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2015; 29(10): 1189–1193.
18. Gunther O, Hofmann MD, Kirchner MH. Clinical experience in allogeneic vascularized bone and joint allografting. *Microsurgery* 2000; 20: 375–383.
19. Herndon CH, Chase SW. Experimental studies in the transplantation of whole joints. *J Bone Joint Surg* 1952; 24-A(3): 564–578.
20. Herndon CH, Chase SW. The fate of massive autogenous and homogenous bone grafts including articular surfaces. *Surg Gynecol Obstet* 1954; 98(3): 273–290.

21. Hofmann GO, Kirschner MH, Brauns L, Wagner FD, Land W, Bühren V. Vascularized knee joint transplantation in men: a report on the first cases. *Transplant Int* 1998; 11(Suppl 1): S487–490.
22. Hofmann GO, Kirschner MH, Bühren V, Land W. Allogeneic vascularized transplantation of a human femoral diaphysis under cyclosporine A immunosuppression. *Transplant Int* 1995; 8: 418–419.
23. Hofmann GO, Kirschner MH, Wagner FD, Brauns L, Gonschorek O, Bühren V. Allogeneic vascularized grafting of human knee joints under postoperative immunosuppression of the recipients. *World J Surg* 1998; 22: 818–823.
24. Hofmann GO, Kirschner MH, Wagner FD, Brauns L, Gonschorek O, Bühren V. Allogeneic vascularized transplantation of human femoral diaphysis and total knee joints – first clinical experiences. *Transplant Proc* 1998; 30: 2754–2761.
25. Hofmann GO, Kirschner MH, Wagner FD, Land W, Bühren V. Allogeneic vascularized grafting of a human knee joint with postoperative immunosuppression. *Arch Orthop Trauma Surg* 1997; 116: 125–128.
26. Hofmann GO, Kirschner MH. Clinical experience in allogeneic vascularized bone and joint allografting. *Microsurgery* 2000; 20: 275–283.
27. Innocenti M, Adani R, Boyer MI. Nonvascularized osteoarticular allograft replacement of the proximal interphalangeal joint after extensive loss of bone, joint and extensor tendon. *Techniques in Hand and Upper Extremity Surgery* 2007; 11(2): 149–155.
28. Judet H. Essai sur la greffe des tissus articulaire. *C R Acad Sci* 1908; 146: 193–197.
29. Judet H, Padovani JP. Transplantation d'articulation complète avec rétablissement circulatoire immédiate par anastomose artérielle et veineuse chez le chien. *Rev Chir Orthop* 1973; 59: 125–138.
30. Kirschner MH, Brauns L, Gonschorek O, Bühren V, Hofmann GO. Vascularized knee joint transplantation in man: the first two year experience. *Eu J Surg* 2000; 166: 320–327.
31. Kuo YR, Sacks JM, Lee A, Wu WS, Kueh NS, Yao SF, Chiang YC. Porcine heterotopic composite tissue allograft transplantation using a large animal model for preclinical studies. *Chang Gung Med J* 2006; 29(3): 268–273.
32. Lexer E. Joint transplantation and arthroplasty. *Surg Gynecol Obstet* 1925; 40: 782–809.
33. Lexer E. Substitution of whole or half joints from freshly amputated extremities by free plastic operation. *Surg Gynecol Obstet* 1908; 6: 601–607.
34. May H. The regeneration of joint transplant and intracapsular fragments. *Ann Surg* 1942; 116: 297–310.
35. Meyers MH, Jones RE, Buchotz FW, Wenger DR. Fresh autogenous grafts and osteochondral allografts for the treatment of segmental collapse in osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 1983; 174: 107–112.
36. Nikolaou VS, Giannoudis PV. History of osteochondral allograft transplantation. *Injury* 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2017.05.005>
37. Norman-Taylor FH, Santori N, Villar RN. The trouble with bone allograft. *BMJ* 1997; 315: 498.
38. Ottolenghi CE. Massive osteo and osteo-articular bone grafts: technic and result of 62 cases. *Clin Orthop Relat Res* 1972; 87: 156–164.
39. Parish FF. Allograft replacement of all or part of the end of a long bone following excision of a tumor. *J Bone Joint Surg Am* 1973; 55: 1–22.
40. Reeves B. Long-term results of dog and sheep allografts of the knee joint. International congress of the knee joint. Rotterdam 1973. International Congress Series No 298, abstract 47. Amsterdam: Excerpta Medica 1973.
41. Reeves B. Studies on vascularized homotransplants of the knee joint. *J Bone Joint Surg* 1968; 50B: 226–227.
42. Siliski JM, Simpkin S, Green CJ. Vascularized whole knee joint allografts in rabbits immunosuppressed with cyclosporine A. *Arch Orthop Trauma Surg* 1984; 103: 26–35.
43. Slome D, Reeves B. Experimental homotransplantation of the knee joint. *Lancet* 1966; 2: 205.
44. Tietze A. Ersatz des resezierten unteren radiusedes durch eine grosszehenphalange. *Vehr Etsch Ges Chir Einunddreissigster Congress* 1902; 1: 77.
45. VanTienderen FJ, Dunn JC, Kusnezov N, Orr JD. Osteochondral allograft transfer for treatment of osteochondral lesion of the talus.: a systematic review. *Arthroscopy* 2017; 33: 217–222.
46. Volkov M. Allotransplantation of joint. *J Bone Joint Surg* 1970; 1(52B): 49–53.

47. Walker N. Das vaskularisierte Knochentransplantat zur Überbrückung grosser. Knochendefekte Handchir 1981; 13: 100–102.
48. Wilkins RM, Gitelis S, Hart RA, Gross AE. Human allograft bone processing and safety. Do-

stupné na: <http://www.aaos.org/news/aaosnow/mar13/research2.asp>

49. Yaremchuk MJ, Sedacca T, Schiller AL, May JW. Vascular knee allograft transplantation in a rabbit model. Plast Reconstr Surg 1983; 71: 461–470.



Transplantace dolní končetiny

Martin Molitor

Transplantace dolní končetiny je všeobecně odmítána ze dvou důvodů. Prvním je, že dolní končetina je převážně lokomočním orgánem a je dobře nahraditelná protézou nebo invalidním vozíkem. Druhý důvod poukazuje na to, že u transplantace celé končetiny je naděje na dobrý funkční výsledek limitovaná vzhledem k délce nervů, které jsou nutné k regeneraci. Z těchto důvodů se všeobecně velmi pečlivě zvažuje i replantace dolních končetin a je spíše odmítána. Byly však publikované kazuistiky s velmi dobrým funkčním výsledkem.

Pro správnou funkci dolních končetin – chůze, stoj, rovnováha, stabilita apod. je nezbytně nutná dobrá motorická i senzitivní reinervace končetiny. Obnova cití je důležitá zejména v oblasti plosky nohy. Při nedostatečné motorické inervaci může dojít k instabilitě kolenního a hlezenního kloubů s obtížnou nestabilní chůzí a stojem, při nedostatečné senzitivní inervaci nohy zase hrozí riziko chronických trofických vředů a dekubitů z obuvi.

Nicméně u oboustranných amputací dolních končetin jsou pacienti významně funkčně i sociálně hendikepováni. Je prokázáno, že při jednostranné amputaci končetiny pod kolenem je energetický výdej při chůzi vyšší o 25 %, při amputaci ve stehně dokonce o 68 %. Při amputaci v úrovni bérce bývá protézování většinou úspěšné, při ztrátě kolenního kloubu je však podstatně obtížnější a obtížný je i nácvik stabilní chůze. I přes možnost moderních sofistikovaných protéz a přes intenzivní specializovanou rehabilitaci se část pacientů na protézy nedokáže adaptovat a někdy nezvládá ani manipulaci s invalidním vozíkem.

Ve Spojených státech amerických byl v roce 2014 publikován dotazníkový průzkum ochoty lidí po amputaci dolní končetiny podstoupit její transplantaci. Na dotazník odpovědělo 770 respondentů, z nichž 43 % mělo o výkon zájem, 36 % výkon jednoznačně odmítlo a 21 % se neumělo rozhodnout. Pacienti,

kteří měli o transplantaci zájem, byli signifikantně mladší, více vzděláni, kratší dobu po amputaci a méně spokojeni s protézováním než pacienti, kteří výkon odmítli. Hlavním rozhodovacím kritériem pro provedení transplantace byla záruka rozumné funkčnosti kolene a kotníku a návrat senzitivity končetiny. Pokud by nebyla nutná imunosupresivní terapie, 32 % z těch, kteří výkon primárně odmítli, a 88 % těch, kteří ne nemohli rozhodnout, by o výkon měli také zájem.

24.1 Transplantace dolní končetiny v experimentu

Velká část výzkumu v oblasti transplantací kompozitních tkání proběhla na nehumánních primátech, velkých zvířatech i na krysích, králíciích či myších modelech s transplantací končetiny, a je proto zcela mimo možnosti této publikace uvést tyto výzkumy i jen velmi stručně. Funkční výsledky byly vesměs srovnatelné s výsledky po replantaci. Pro zajímavost proto pouze uvádíme, že již v roce 1908 popsal Carrel úspěšnou ortotopickou transplantaci zadní končetiny u psů.

24.2 Transplantace dolní končetiny v klinické praxi

V roce 2011 byla provedena první a zatím jediná transplantace obou dolních končetin v úrovni stehna. Příjemcem byl 22letý mladý muž, který přišel o dolní končetiny při autonehodě. Pravá dolní končetina mu byla amputovaná v polovině stehna, levá nad kolenem. Tinelovo znamení pro n. ischiadicus bylo oboustranně vybavitelné 10 cm nad úroveň amputace. I přes dlouhodobou a propracovanou reha-

bilitaci nebyl pacient schopen chůze s protézami pro bolesti a nestabilitu jejich upevnění. Osteointegrované protézy odmítl pro významnou pravděpodobnost neuspokojivé funkce a vysoké riziko komplikací. Pohyboval se pouze pomocí invalidního vozíku.

Dárce byla 26letá žena s mozkovou smrtí. Končetiny byly odebrány s ilickými cévami a s co nejdelším pahýlem n. ischiadicus. Po odběru byly promyty velkým objemem roztoku University of Wisconsin (UW).

Nejdříve byla provedena transplantace pravé dolní končetiny, poté levé. Výkon probíhal oboustranně stejně. Nejdříve byla provedena osteosyntéza femuru uzamykatelnou dlahou, následovala sutura svalů a n. ischiadicus. Na závěr byla provedena anastomóza zevních ilických cév E-S. Před anastomózou byla končetina propláchnuta Ringer-laktátem ohřátým na tělesnou teplotu k prevenci náhlého poklesu tělesné teploty při prokrvení velkého objemu chlazených tkání. Během výkonu a po něm se nepozorovaly žádné příznaky ischemicko-reperfuzního syndromu. Studená ischemie pravé končetiny byla 3,5 hodiny, levé 5,5 hodin. V průběhu transplantace bylo podáno 12 transfuzních jednotek erytrocytární masy, šest transfuzních jednotek čerstvé zmražené plazmy a tři transfuzní jednotky krevních destiček k substituci velkého zvětšení objemu krevního řečiště.

Imunosupresivní terapie byla standardní a využila monoklonální antilymfocytární protilátky, tacrolimus, mycophenolate mofetil a methylprednisolon. Tacrolimus byl 3 měsíce po výkonu nahrazen sirolimem pro snížení rizika malignity. Prevence tromboembolické nemoci byla dlouhodobě zajištěna clo-

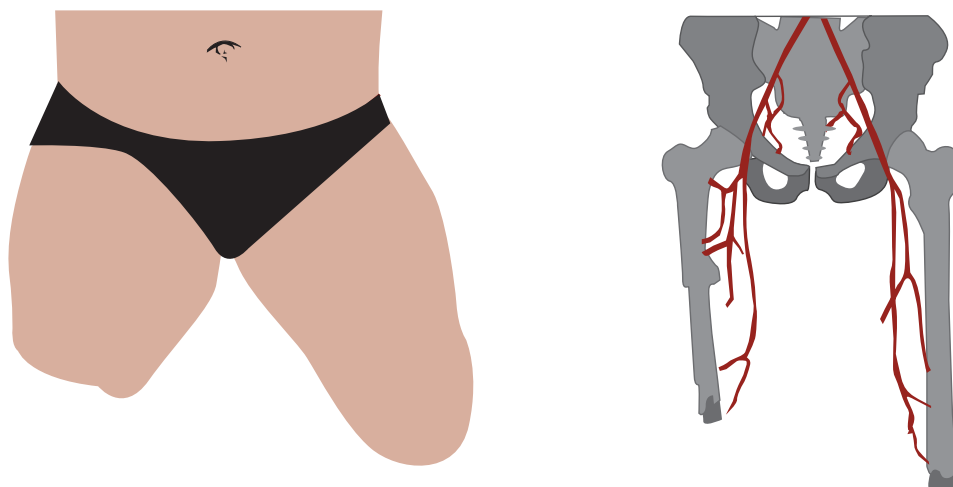
pidogrelem. Operace byla úspěšná, nevznikly žádné závažné komplikace výkonu ani bezprostředního pooperačního průběhu (obr. 24.1 a 24.2).

Tři měsíce po výkonu se rozvinula cytomegalovirová (CMV) infekce a došlo k akutní rejekci kůže. Rejekci se podařilo zvládnout zvýšením dávek kortikoidů a návratem k tacrolimu. Primární CMV infekce byla léčena vangancyklovirem. Měsíc po zahájení léčby byla prokázána negativita replikace CMV v periferní krvi. Léčba vangancyklovirem byla ukončena 10 měsíců po transplantaci po verifikaci celulární CMV imunity. Další mírná rejekce byla diagnostikovaná 9 měsíců po výkonu a opět se jí podařilo zvládnout.

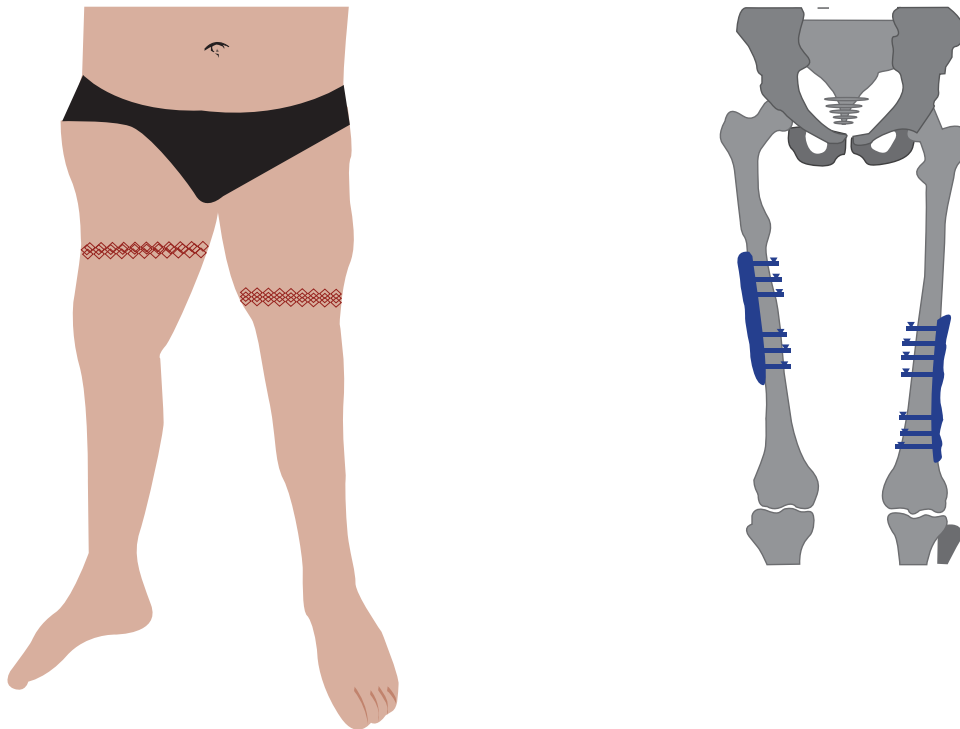
V m. quadriceps femoris vlevo se objevily dva abscesy. Jejich vznik byl přisuzován ischemickým ložiskům při pevné sutuře svalů. Chirurgická drenáž a léčba antibiotiky tento problém vyřešily.

Rehabilitace byla započata 1. pooperační den pasivním rozcvičováním hlezenních kloubů, 2 týdny po výkonu začala pasivní rehabilitace kolenních kloubů. Aktivní cvičení extenzorů stehna a pasivní cvičení kyčelních kloubů byly zahájeny 3 týdny po operaci. Rehabilitace s částečným zatěžováním hmotností byla umožněna 4. měsíc a chůze s oporou v rigidních botách 9. měsíc po transplantaci. Aktivní plantární flexe byla pozorována vpravo 8. a vlevo 7. měsíc po výkonu.

Čtrnáct měsíců po operaci měl pacient plný pasivní rozsah pohybů kolenních kloubů, byl schopen aktivní extenze kolena s deficitem vlevo 30° a vpravo 45°, byla přítomná aktivní flexe kolene. Aktivní plantární flexe byla oboustranně uspokojivá, vlevo se



Obr. 24.1 Příjemce před transplantací obou dolních končetin (dle Cavadase)



Obr. 24.2 Stav po transplantaci obou dolních končetin (dle Cavadase)

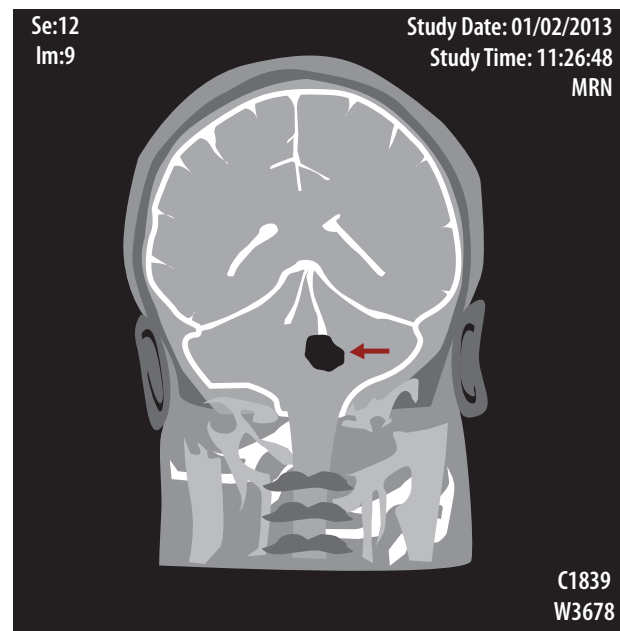
začínala objevovat aktivní dorzální flexe nohy. Tinelovo znamení bylo vybitelné v oblasti kotníku. Pacient bez potíží inkorporoval obě dolní končetiny do svého tělesného schématu. Očekávalo se další zlepšování funkce končetin.

Patnáct měsíců po transplantaci se u pacienta objevila diplopie a strabismus vlevo s hypertropií levého oka. Magnetická rezonance mozku prokázala 25 mm velký tumor v mozkovém kmene. Při vyšetření pozitronovou emisní tomografií nebyla zjištěna žádná další metabolicky aktivní ložiska. Stereotaktická biopsie diagnostikovala posttransplantační lymfoproliferativní nemoc (PTLD) s velkými pleomorfními lymfoidními buňkami (obr. 24.3).

Po rozsáhlé diskuzi s pacientem a jeho rodinou bylo rozhodnuto o dalším postupu. Imunosupresivní terapie byla vysazena a obě dolní končetiny byly amputované. Tumor byl léčen vysokými dávkami methotrexátu a stereotaktickou radioterapií. Došlo k jeho remisi. Hypertropie levého oka byla řešena chirurgicky. Dva roky po diagnostikování nádoru byl nemocný v kompletní remisi.

Posttransplantační lymfoproliferativní nemoc je u transplantací orgánů signifikantním rizikem. Extranodální výskyt je častý a intracerebrální postižení je nepříznivým prognostickým faktorem s uvádě-

ným přežíváním 0–43 %. Nejdůležitějším prediktivním faktorem při léčbě intracerebrálních lézí je odpověď na primární terapii.



Obr. 24.3 MR mozku s tumorem 25 mm v oblasti kmene (šipka) (dle Cavadase)

V oblasti VCA jsou zatím popsány další dva případy PTLD, jednou u transplantace ruky, podruhé u transplantace obličeje. V těchto případech nebylo postižení CNS a po drastickém snížení imunosupresivní terapie jsou oba pacienti v remisi se známkami chronické rejekce štěpů.

Závěr

U transplantace dolní končetiny je zhodnocení poměru riziko-benefit velmi delikátní. Po operaci je nutná dlouhodobá rehabilitace s nejistým výsledkem. Výkon je obhajitelný pouze v případě, pokud pacient bude po transplantaci schopen samostatné chůze. To vyžaduje přinejmenším pevný srůst skeletu, citlivou plosku nohy, stabilní hlezenní kloub, aktivní plnou extenzi kolene a abdukci kyčle. Zkušenosti z literatury u vysokoenergetického poranění dolní končetiny ukazují, že lze tuto bazální funkci u devastačních poranění dosáhnout. V roce 2010 tedy povzbuzuje Knobloch plastické chirurgy k provedení transplantace dolní končetiny. Odkazuje se na práci dr. Josepha E. Murraye, který provedl první transplantaci ledviny. Tento ve svém článku definuje plastické chirurgy jako pionýry v medicíně, kteří otevírají nové obzory v oblasti transplantací.

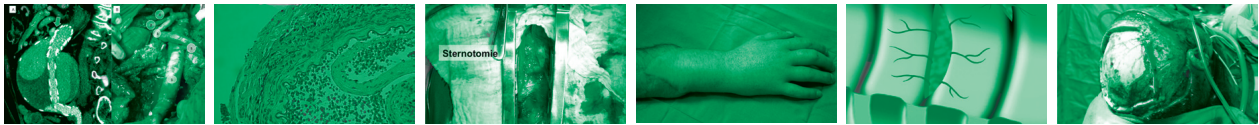
Největšími problémy v průběhu operace, které se u jiných transplantací vaskularizované kompozitní tkáně nevyskytují, jsou napojení vysokého objemu chlazené tkáně a významné zvětšení objemu krevního řečiště. Oba tyto problémy lze správným postupem zvládnout. Velký objem svalové tkáně citlivé na ischemii je pro tento výkon také specifický a vyžaduje perfektní logistické zajištění.

Unikátní provedená transplantace obou dolních končetin ukázala, že tento výkon může být technicky bezpečně proveden s přiměřeným funkčním výsledkem a s možností samostatné chůze. Transplantace dolní končetiny tedy může být vzácně zvažována zejména u oboustranných amputací nad kolenem, kde uspokojivé protézování může být neúspěšné. Nicméně celkový neúspěch operace s výskytem posttrans-

plantační lymfoproliferativní nemoci a s nutností reamputace končetin od tohoto výkonu zrazuje. I sám autor provedené oboustranné transplantace na základě zkušenosti prohlásil, že výkon nemá rozumné zdůvodnění, protože rizika versus benefit výkonu nejsou vyvážené.

Literatura

1. Battiston B, Tos P, Pontini I, Ferrero S. Lower limb replantations: Indications and a new scoring system. *Microsurgery* 2002; 22: 187–192.
2. Carrel A. Results of the transplantation of blood vessels, organs and limbs. *JAMA* 1908; 51: 1662.
3. Carty MJ, Duclos A, Talbo SG, Tullus SG, Pribaz JJ, Pomahac B. Attitudes regarding lower extremity allotransplantation among lower extremity amputees. *Plast Reconstr Surg* 2014; 134(6): 1334–1342.
4. Cavadas PC, Landin L, Ibáñez J, Roger I, Nthumba P. Infrapopliteal lower extremity replantation. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124: 532–539.
5. Cavadas PC, Thione A, Blanes M, Mayordomo-Aranda E. Primary central nervous system posttransplant lymphoproliferative disease in a bilateral transfemoral lower extremity transplantation recipient. *Am J Transplant* 2015; XX: 1–4.
6. Cavadas PC, Thione A, Carballeira A, Blanes M. Bilateral transfemoral lower extremity transplantation. result at 1 year. *Am J Transplant* 2013; 13(5): 1343–1349.
7. Hierner R, Berger AK, Frederix PR. Lower leg replantation – decision-making, treatment, and long-term results. *Microsurgery* 2007; 27: 398–410.
8. Knobloch K, Vogt PM, Rennekampff HO. Composite tissue allotransplantation of the lower leg: a plastic surgeon's perspective. *Surgery* 2010; 147(3): 463–464.
9. Kutz JE, Jupiter JB, Tsai TM. Lower limb replantation a report of nine cases. *Foot Ankle* 1983; 3: 197–202.
10. Murray JE. Organ transplantation (skin, kidney, heart) and the plastic surgeon. *Plast Reconstr Surg* 1971; 47: 425–431.



Uterus transplantation

Jiří Fronek, Martin Molitor

Uterus transplantation is the youngest solid organ transplant procedure. The aim of this method is to give a chance to women who cannot have their own children. The indication and also reason for infertility is called AUFI, which means Absolute Uterine Factor Infertility. There are some three groups of potential recipients: women with inherited absence of

uterus, women who have lost the uterus and women who have got one but it is non-functional (Fig. 25.1).

The first attempt of uterus transplantation is probably the case performed in Germany in 1931. The recipient called Lilli Elbe, a Danish transgender woman, died probably from organ rejection. The first successful uterus transplantation was reported in 2002. In Saudi Arabia a 26-year-old woman received womb from a live donor, who was a 46-year-old with planned hysterectomy for ovarian disease. Three months postoperatively, the uterus had to be removed for necrosis. In 2011 Turkish team transplanted a 23-year-old woman from a deceased donor. The recipient never became pregnant. The first clinical series was performed in Sweden during 2012–2013. There were some 10 cases planned, 9 performed, 2 recipients have lost their grafts early for complications. Out of 7 recipients following successful uterine transplantation some 5 already delivered a healthy child. One recipient is now second pregnant. This series have proven feasibility of uterine transplantation. The procedure can be performed with reasonable success including healthy child delivery.

After this series, one case was done in China in 2015 – live donor, case not reported. One in January 2016 in Cleveland, the graft had to be removed some weeks after transplantation.

On 30 April 2016 the first case of uterus transplantation was performed in Czech Republic. This case was a start of the first ever in world 2-arm 20-case trial. The trial includes 10 uterus transplants from deceased and 10 from live donors. The study preparations started back in 2012, permission by Ministry of Health Czech Republic we received in July 2015. So far we managed to do seven uterine transplants, three from live donor, four from deceased donors. Some more cases were planned before the end of 2017.

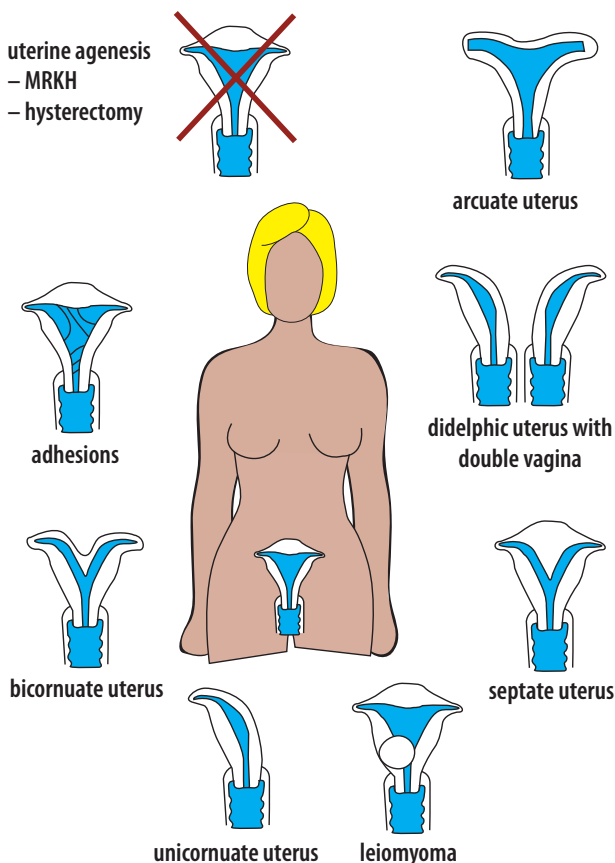


Fig. 25.1 Schematic drawing of different malformations of the uterus according to Johannesson

25.1 The concept of uterus transplantation

Uterus transplantations is the only one solid organ transplant, which may be actually planned only for a variably long temporary period of time. After accomplishment of its function, i.e. after successful pregnancy and labour, the uterus may be removed and immunosuppressive therapy stopped. In our trial, there are maximum 2 pregnancies allowed, maximum 5 years on immunosuppression. After this period of time, the uterus has to be removed and immunosuppression stopped.

Success of uterus transplantation cannot be considered to be accomplished just after a take of the uterus, management of possible rejection episodes and cyclic hormonal changes with regular menstruation cycle. This is because the actual function of the uterus is only a successful carrying of a healthy foetus to term. Therefore only a delivery of a healthy child may be considered to be the evidence that uterus transplantation is possible and definitive therapy of uterine sterility. The possibility of transplanted uterus to carry a foetus to term must be based on the experience from transplantation medicine and animal researches. The first question is a coincidence of immunosuppressive therapy, transplanted organ and pregnancy, i.e. teratogenicity of the drugs on one side and function of a transplanted organ and risk of rejection on the other side. Another question is, whether transplanted uterus is capable of normal function, i.e. to carry the foetus to the term of labour.

The first question is solved by worldwide experiences in young women after organ transplantation, which demonstrate, that these women even in spite of immunosuppressive therapy are able to carry healthy children up to delivery. Board reports the first successful full term pregnancy in his article as early as in 1967 in a woman after kidney transplant. Success rate of pregnancy in women after transplantation is reported between 69% and 83%; it is the lowest in liver transplant and the highest in heart transplant. It was published in 2006 that the number of full term born healthy children in mothers after organ transplants was around 16 thousand; currently it is estimated that their number increased by several more thousands. It should however be considered that children born to women after transplantation have often low birth weight and there is a higher risk of premature labour, e.g. after kidney transplant there are 50% of premature labours reported. The effect

of immunosuppressive medication on a developing foetus is well-investigated and FDA (American Food and Drug Administration) categorized immunosuppressive medication to the groups marked with letters A, B, C, D and X. Group A has no risk during pregnancy; group X is absolutely contraindicated. The question of uterus function after transplantation was answered in an experiment in sheep and rats, where healthy foetuses were carried to term. Even in spite of certain problems, it is demonstrated that modern immunosuppressive therapy is compatible with pregnancy and labour of healthy children with certain risk of failure. The concept of uterus transplantation to achieve pregnancy and carrying of children to term is therefore real in human medicine.

Transplantation of uterus is currently the only possible causal therapy of primary uterine infertility. This is classified as irreversible cause of female infertility, which is caused by anatomical or physiological inability of uterus to successfully complete pregnancy. Uterine infertility is present in approximately 3–5% of infertile women. Although this number does not seem to be significant, in practice it means that one in 500 women in fertile age cannot conceive due to this cause. It is estimated that in Europe there are around 200 thousand those women and in the United States around 85 thousand. The procedure is intended primarily for young healthy women, who are in reproductive age, who wish to have own child and for some reason lost uterus or their uterus is not functional.

Timing of pregnancy after transplantation needs to be individually set. The American Society for Transplantation states that it is necessary to plan pregnancy in accordance with stability of the graft, the risk of acute rejection and risk of infection and it is not recommended earlier than one year after transplantation. Although some authors state that pregnancy before two years after transplantation is associated with higher risk of abortion or premature labour, the difference was not statistically demonstrated. In the Czech uterus transplant trial, the first embryo transfer is planned at least 9 months following transplantation.

25.2 Ethical issues of uterus transplantation

The uterus transplantation is exceptional from the ethical point of view in comparison with other solid organ transplantations or vascularized compo-

site allotransplantations. Its performance concerns four subjects including the donor, the recipient, the partner of the recipient and also the unborn child and this makes it more controversial ethically. The most difficult ethical and medical decision would be in front of the doctors as well as the parents in case of on-going severely immature pregnancy complicated by severe resistant rejection episode. Many of the potential risks are still virtual, such cases have never occurred.

On the other hand, transplantation of uterus is performed only for a temporary time and therefore the risks of immunosuppressive therapy are also temporary. Use of immunosuppressive therapy, all required postoperative examinations and observations are therefore only temporary and all limitations and risks may be considered only as a certain period in life and not a new way for the rest of the life. Uterus transplantation is also exceptional from another dominant point of view. It is not only transplantation that improves quality of life, but it is also a transplantation that propagates life and it is actually potentially life giving. From this point of view it is more ethically acceptable.

Allogeneous uterus transplantation is currently a greatly discussed topic in the transplantation and gynaecological society. International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) currently considers uterus transplantation to be a procedure that is not appropriate due to a lack of information regarding safety and possible risk for the live donor. However, there were some ethical rules created that concern performance of these procedures: „Revised Montreal Criteria for the Ethical Feasibility of Uterine Transplantation“. These criteria include the recipient, the donor and the performing site. The recipient should be a woman in reproductive age without contraindications for transplantation, with uterine factor of infertility, which does not respond to conventional therapy. She should have personal or legal contraindications for adoption or surrogate pregnancy, she should wish to have own child and must be able to understand the procedure and its risks and limitations. She must be psychologically fully competent and healthy, able to fulfil the tasks related with maternity. She must also be able to undergo the procedure and subsequent demanding care including all follow up examinations and long term observations. The donor should be a woman in reproductive age without contraindications to be an organ donor, she

must clearly confirm her decision, that she does not want to have more children, she must not have a disease or any damage to the uterus and be able and competent to make informed decision about donating an organ.

The team of doctors who performs uterus transplantation must be part of a large hospital with adequate experience in the field and with appropriate complement. There must be no conflict of interests, the team must provide adequate information to both parties of the procedure, i.e. the donor and the recipient and must strictly protect anonymity of both parties.

25.3 The uterus transplant graft donor

In case of uterus transplantation, it is possible to harvest uterus from a live or deceased donor. Both options have advantages and disadvantages. In a live donor, both donor and recipient may be carefully examined and prepared; the procedure may be carefully planned. It is also possible to perform retrieval in a close relative with certain advantage in terms of immunogenic compatibility in HLA system. There is certain hope of a less complicated postoperative course, lower risks of rejection and better function of uterus after healing. The possibility of uterus transplantation from a postmenopausal mother to a daughter is possible. There is a possibility to harvest oocytes from older mothers for IVF programme, as well as surrogate pregnancy by the mothers of the women who cannot carry the child full term. This shows that also the uterus after menopause has endometrial receptivity for implantation of an embryo. Harvesting of uterus from a live donor is also associated with the advantage that it is possible to choose a donor, who completed uncomplicated pregnancy and labour, which shows that the uterus is fully functional and capable to accept and complete the pregnancy. This information is very important, because uterus after transplantation may be primarily compromised in this function by reduced vascular plasticity and loss of innervation. In case of a live donor, however, it is necessary to consider possible perioperative risk, which is not negligible. Live donor uterus retrieval is significantly long surgical procedure, lasts between five and ten hours, and it is associated with a risk of long anaesthesia, and there is a possibility of an injury to the surrounding organs during dissection of the vessels. In postmenopausal women – donors of

the uterus, was the menstruation bleeding restored by the use of contraception, which may increase the risk of thromboembolic disease. In our first case in Czech trial, the uterus was also postmenopausal; the recipient started having periods some 5 weeks post transplantation without need for hormonal therapy. Live donor uterus retrieval is associated with one advantage as compared to the harvesting of other organs (e.g. kidneys). It means that it may be harvested from women who do not plan any more pregnancy or who are in menopause and harvesting of uterus means no functional loss or weakening for them.

On the other hand, in case of deceased donor, there is an advantage of a better access to great vessels and uterus may be harvested with these vessels for easier performance of anastomoses. It is possible to disregard the risk of injury to the surrounding organs during dissection. Transplantation cannot be exactly planned, however, which is associated with a risk of inappropriate timing of the procedure.

25.4 Transplantation of the uterus in an experiment

In 1969 was performed a trial with transplantation of the uterus in dogs. It is interesting that research was performed in both genders. Nine females and five male dogs had transplanted uterus, immunosuppression was provided with azathioprim. Eight animals survived for a long time and after 45 days at termination of the trial had vital uterus. In the seventies, eighties and nineties of the last century, the interest in research of uterus transplantation decreased, most probably due to the success of *in vitro* fertilization programme (IVF).

In 2000 was performed more complex research on mice. Syngeneic, i.e. genetically identical uterus, was transplanted to the abdominal cavity with the vascular anastomosis to the aorta; native uterus was kept *in situ*. Embryotransfer was performed simultaneously to both the transplanted and native uterus. Comparison of the course and success of pregnancy between transplanted and native uterus did not show any significant differences; viability, development and fertility of foetuses were comparable. Similar trial was studying the effect of ischemia on transplanted uterus. Cold ischemia less than 24 hours had no effect on uterine function; if exposure to cold is-

chemia was more than 24 hours, uterus had reduced blood flow and it was subject to necrosis.

Attempts for uterus transplantation in rats and with the same surgical procedure as in mice had a high occurrence of thrombosis and necrosis in up to 30% of animals. Therefore another model with anastomoses to iliac vessels and homogeneous placement of transplanted uterus was created. The success rate was higher and results regarding pregnancy, carrying of foetuses and their development were comparable with the control group. The results of first allogeneic uterus transplantation in rats were published in 2010. Success of pregnancy and development of the foetus was also comparable with the control group. During the trials on rabbits occurred complications such as paraplegia, pulmonary embolism or bleeding, in pigs occurred thrombosis and ischemic-reperfusion syndrome due to difficulties with vascular anastomoses.

Autologous transplantation of uterus performed in sheep had relatively favourable results with 50% survival after transplantation and with 60% success of pregnancy. Trials with allogeneous transplantation in sheep with immunosuppressive therapy demonstrated 60% patency of vessels after six months. In another experiment was increased immunosuppressive therapy; in 5 sheep was performed embryo-transfer, which resulted in one successful pregnancy with delivery of live foetus with Caesarean section.

There were experiments performed also on non-human primates. First attempts were published in 2002 on baboons. There was autologous transplantation with an anastomosis of uterine arteries end-to-end performed; 90% of the vessels were subject to thrombosis. The technique was changed to anastomosis to the internal iliac arteries, which resulted in 90% success rate after 6–12 weeks. However, there is no detailed data available about this study. Other trials, also on baboons, performed autologous transplantation including ovaries using a suture of the vessels to the external iliac vessels. Monitoring of uterine function was possible by observation of the ovarian cycle and menstruation. Nine from ten animals survived, five experienced signs of ovarian cycle that could be monitored and two animals had menstruation cycle. The results in a same subsequent trial were worse; only four animals from six survived, ovarian cycle could be observed in all animals but menstruation was not present in any of them. Histological examination demonstrated small fibro-

tic uterus. Therefore the method of vascular anastomoses was adjusted and the time of uterus ischemia was minimized, which resulted in significant improvement of the results with 100% survival, 80% signs of ovarian cycle and 60% presence of menstruation cycle. A Japanese team performed research with autologous transplantation of the uterus on macacus cynomolgus. In the first protocol, two animals underwent transplantation with a suture of both vascular pedicles, one animal died after the procedure on renal failure, another one survived and had regular menstruation cycle after 5 months (Fig. 25.2). In another trial was performed suture of only one uterine artery and vein. Only one out of four studied animals experienced long-term survival of uterus. The same team of authors in another trial achieved first pregnancy in non-human primates after autologous transplantation of uterus. Conception was natural; at the end of pregnancy however developed abruption of placenta. Foetus was born alive with signs of foetal distress. The first trials with allogeneic uterus transplantation with immunosuppressive therapy in another species of primates – macacus rhesus – were published in 2008 without details regarding immunosuppression, survival of animals or function of the uterus. Allogeneic transplantation with a live donor was performed in a trial also with baboons; survival was 100% and various immunosuppressive protocols were tested. The best results with 100% survival were

demonstrated in a combination of anti-thymocyte globulin with Tacrolimus, Mycophenolate mofetil and corticosteroids. However, hormonal cycle was restored only in one animal and menstruation did not occur in any of them. The same team of authors performed a similar trial, but with a dead donor and with reduction of Tacrolimus monotherapy immunosuppression.

25.5 Experimental human research

Del Priore published his study in 2007 that concerned harvesting of uterus from a deceased donor. Harvesting of uterus was performed without any complications in eight of nine donors. It included ovaries, uterine tubes and uterus; uterine vessels were harvested with the internal iliac vessels in part of the donors. Serial histological examinations demonstrated no changes after twelve hours of cold ischemia. Only in two donors it was possible to harvest the whole internal iliac vessels in order to ensure anastomosis without problems. In two donors was found only unilateral uterine vessel pedicle.

During the preparation of uterus transplantation was a similar study performed in Sweden. It was a simulation of uterus harvesting performed during surgical therapy of cervical carcinoma. The procedure was supplemented with dissection of uterine vessels

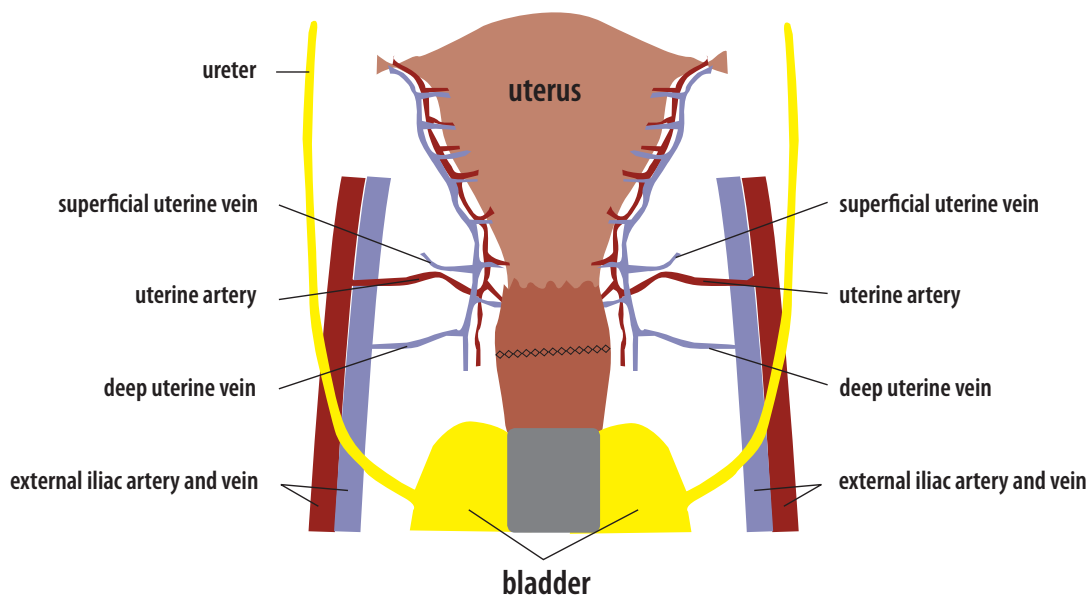


Fig. 25.2 Illustration of uterine auto-transplantation in a cynomolgus monkey according to Kisu

and it was found that the length of uterine arteries is 65–70 mm and veins 50–55 mm. This length of vessels enables bilateral anastomosis end-to-side to the external iliac vessels.

25.6 Transplantation of human uterus in clinical practice

History of uterine transplantation dates back to the thirties of the last century before the Second World War, to the period when the first operations in transsexuals started to take place. At that time was transsexualism as well as homosexuality considered a taboo and therefore these operations were rather rare, very controversial and without detailed information in specialised literature. It is not possible to find in detail how many operations of transsexuals was performed in this period of time or how many patients underwent also uterine transplantation. The most commonly known is certainly the case of Danish painter Einar Magnus Andreas Wegener born in 1882. This relatively successful painter who specialized in landscape paintings noticed soon after marriage with Gerda Gotlieb in 1904 his transsexual tendencies, which intensified and resulted in open but unofficial presentation in female role as his own sister with modified name Lili Ilse Elvenes, more commonly referred to as Lili Elbe. His desire for a change of gender made him search for a medical consultation. In 1930, he underwent a series of four, at that time experimental, surgical procedures to change gender in relatively liberal Germany at those times. The first three operations consisted of removal of testicles, implantation of ovaries to the abdominal wall and amputation of penis. Fatal was the last operation in June 1931, which included uterus transplantation and creation of neovagina. Most probably due to rejection and subsequent necrosis and inflammation with septic condition, Lili Elbe died in September 1931. The technique and details of the operation are not documented, partially also due to the destruction of archives of the Institute of Sexual Research in politically difficult time in 1933 by the Nazis, where the operations were performed. This story became an inspiration for a successful movie „The Danish Girl“.

Modern and well-documented uterus transplantation in human was performed for the first time in Saudi Arabia in 2000. This transplantation was at some point a surprise for the expert public, because

the team performing the procedure did not present any information at all until that time in the field of uterine transplant. The operation was performed in a 26-year-old female, who lost her uterus during hysterectomy due to massive postpartum haemorrhage. The donor was a live 46-year-old woman who underwent an elective procedure due to a benign ovarian cyst. During the harvest was the uterus flushed with cold (4 °C) Euro-Colins solution and preserved in cold physiological solution. Vascular pedicle was short, therefore it was necessary to perform prolongation with vascular grafts and anastomosis was performed to external iliac vessels. The procedure was covered with a combination of three immunosuppressants – Cyclosporine, Azathioprine and prednisolone. One episode of acute rejection on the ninth postoperative day was treated with increased doses of immunosuppressants without other complications. Hormonal support with progesterone and oestrogen was also administered. Uterus healed well and normal menstruation bleeding occurred for 3 times. However, thrombosis of the vessels and necrosis of the uterus occurred after three months and after three episodes of menstruation bleeding the uterus had to be removed. The authors reported that the possible cause of thrombosis was uterine prolapse due to insufficient ligamentous support with a relative prolongation and kinking of the vascular stump and secondary thrombosis. Authors of this first uterus transplantation were criticized due to insufficient preparation for the procedure also by domestic specialists and they were not allowed to continue in this research field.

Another uterus transplantation was performed in Turkey in 2011 in a young, 23-year-old woman, with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Uterus was obtained from a multiorgan donor of the same age and it was harvested with internal iliac vessels. The procedure in a recipient lasted for 5.5 hours and anastomoses were performed on the external iliac vessels bilaterally (Fig. 25.3). Immunosuppressive therapy comprised of induction with anti-thymocytic globulin; maintenance therapy included combination of three drugs – Tacrolimus, Mycophenolate mofetil and Prednisone. Rejection was not reported. Due to teratogenic effect was mycophenolate mofetil withdrawn one year after transplantation and it was replaced with Azathioprine. The graft was well taken and regular menstruation cycle occurred from the second month. Perfusion of uterus was monito-

red with regular Doppler examination of the vessels; signs of rejection were monitored by biopsies. Eleven days after the first embryo transfer, the levels of choriogonadotrophic hormone elevated, which demonstrated biochemical evidence of pregnancy; in another four days, however, the levels dropped and embryo transfer failed. In a second embryo transfer, the embryo implanted in uterus, hCG levels raised and ultrasound examination demonstrated gestation sac and vital embryo. In the sixth gestation week the foetus died and pregnancy was terminated with standard methods.

The team of doctors from Sahlgrenska University in Goteborg, Sweden obtained approval of the ethics committee to perform controlled clinical trial with allogeneous transplantation of uterus from live donors. This team had more than ten-year experience from experimental research on small and large animals and also on primates. The transplantation technique and also immunosuppressive therapy were optimised in the animal trials. The clinical experiment was performed in 2012–2013 on a cohort of nine uterus transplantations in women with absolute uterine factor of infertility. Another two cases were done in

2017. Congenital aplasia of uterus within Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome was the cause of infertility in eight women. One woman had a history of radical hysterectomy due to cervical carcinoma. There is no closer detailed information regarding this risky patient (immunosuppressive therapy versus carcinoma) in the publications. Great attention was paid to the selection of recipient pairs, including repeated consultations with independent doctors, psychologists, counselling regarding the possibility to adopt a child or surrogate pregnancy. All pairs were in stable relationship for more than 3 years.

Uterus was harvested from live donors, mostly from the mother of the affected woman (in five cases). Dissection in the donor included the whole uterus with 1.5 cm wide vaginal rim and long vascular pedicle with uterine arteries and veins in continuation with the internal iliac arteries and veins up to the bifurcation from the external iliac vessels. Uterovarian veins were also preserved in six donors for better venous drainage. The supportive apparatus of the uterus was carefully dissected and contained long stumps of round ligaments, sacrouterine ligaments and extensive sheet of vesical peritoneum. Harvested

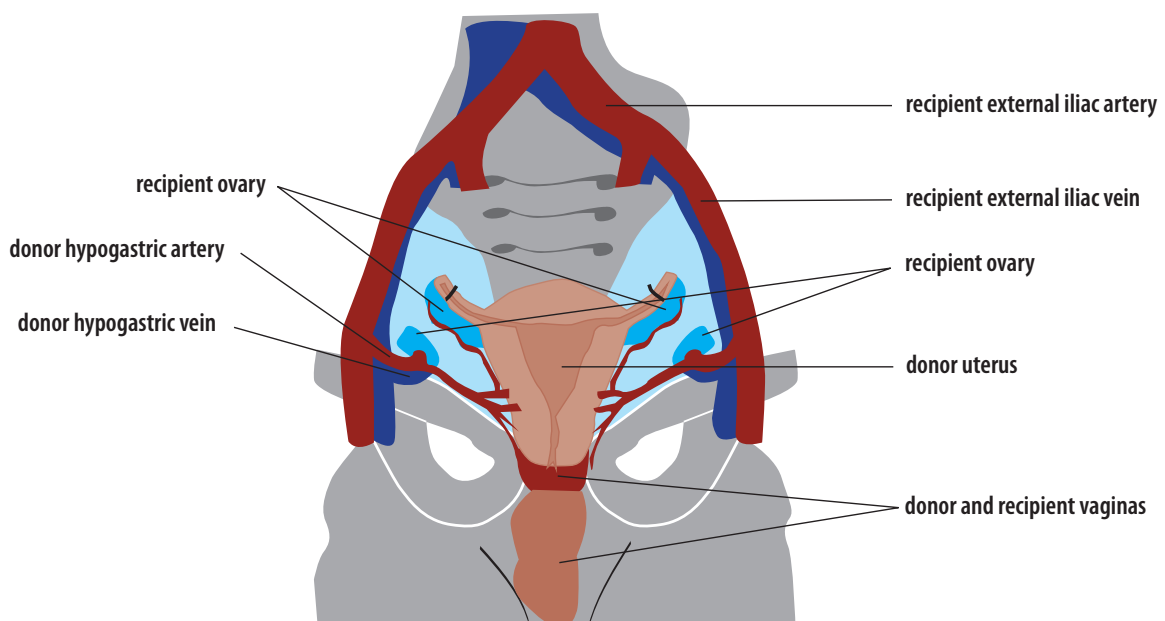


Fig. 25.3 Schematic representation of the uterus transplantation according to Ozkan

uterus was flushed with heparin solution with normal saline after harvesting and subsequently flushed for 10–20 minutes with cold Custodiol-HTK preservation solution until clean venous outflow was achieved. At this stage, in a part of harvested organs was performed anastomosis of the vessels of the uterus – utero-ovarian veins with end-to-side method to the uterine veins; in others, these veins remained for the anastomosis directly to the external iliac veins of the recipient (Fig. 25.4). The length of dissection in the donor was 10 to 13 hours. In eight donors was the postoperative course completely free of complications; in one donor there was uretero-vaginal fistula diagnosed two weeks after the operation and it was necessary to introduce a pyelostomic catheter and perform reimplantation of the ureter 4 months after the procedure. All healed well. Psychological research among donors demonstrated that all women returned to normal life without greater complaints. None of the donors of the uterus regretted this and would decide to donate again, if necessary.

Dissection in the recipient started simultaneously in order to shorten the time of uterus ischemia. After dissection of the bed was uterus placed to the site and the procedure proceeded with vascular anastomoses. After achieving adequate flow through the vessels was performed vaginal anastomosis and

finally reconstruction of ligamentous supportive apparatus. Blood flow was monitored for 72 hours using an implanted Doppler microprobe that was placed next to one of the uterine arteries. Transplantation of the uterus in the recipient lasted for 4 to 6 hours. Due to inaccurate planning of the beginnings of the operation, the first two recipients experienced 9–10 hours waiting time under general anaesthesia, before the uterus for transplantation was available. Pleural effusion was diagnosed in both of these patients, which required observation at an intensive care unit and spontaneously subsided within three days without other complications. In two patients, it was necessary to remove the uterus after the transplantation. In one case occurred bilateral thrombosis of uterine vessels on the third postoperative day. Acute laparotomy demonstrated advanced thrombosis of both uterine arteries and veins, histologically were already present areas of necrosis and ischemic impairment of the myometrium. There were no signs of rejection. In this particular patient was demonstrated heterozygotic condition of Protein C deficiency with 3–6× higher risk of thromboembolic disease and also the uterus was harvested from the oldest donor. These two factors most probably contributed on the poor result. In the second case was uterus removed 105 days after the transplantation due to persistent

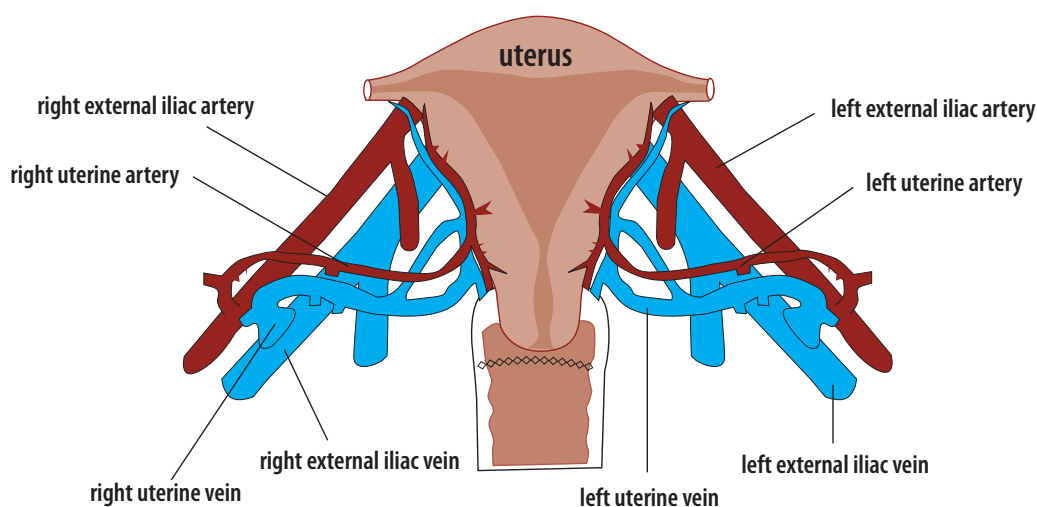


Fig. 25.4 Schematic drawing of the vessel connections of the transplanted uterus according to Brännström

uterine infection with intrauterine abscess resistant to long term combined antibiotic therapy and surgical drainage of the abscess. One of the factors, which could help this complication to occur, was the fact that the time of uterus harvest was very long – 12 hours and it was one of the patients, in whom there was a long waiting period under general anaesthesia due to inaccurate synchronisation of the operations. Histological examination demonstrated inflammation with necrotic lesions, but there were no signs of rejection present. The other seven patients had vital and functional uterus with regular menstruation cycle, which occurred within two months after the surgery.

Immunosuppressive therapy was initiated before the surgery with a dose of Mycophenolate mofetil. Before release of the vascular anastomoses, the recipient obtained 500 mg of methylprednisolone and anti-thymocyte antibodies (Thymoglobulin or anti-thymocyte globulin). Maintenance combination of three immunosuppressants contained Tacrolimus, Mycophenolate mofetil and corticoids. Immunosuppressive doses were gradually decreased and the goal was to stop Mycophenolate mofetil long time before embryo transfer and administration of Tacrolimus monotherapy only. Three patients in the first month developed one clinically silent episode of mild rejection. One recipient experienced two rejection episodes, in the first and third month after the procedure. All rejections were safely treated with increased doses of corticosteroids for 7–10 days.

In cytomegalovirus positive cases was administered antiviral prophylaxis with valgacyclovir for three to six months.

Postoperative observation included regular ultrasound examinations of the uterus, Doppler examination of the uterine vessels, clinical, cultivation and bioptic examination of the cervix. Regular blood samples were taken to check the function of the liver and the kidney and to monitor the levels of immunosuppressive drugs.

In 2015 was published an article regarding a successful full term foetus after artificial fertilization in one of these women. The patient had an atypical Mayer-Rokitansky-Küster-Hausner syndrome with agenesis of the uterus and vagina and with a single kidney. The age of the recipient was 35 years and the uterus was harvested from a live donor at the age of 61 years, who had a history of two spontaneous labours of live healthy foetuses in term and with menopause of 7 years. The mother of the recipient

could not donate the uterus due to incompatibility in ABO system; therefore the donor was a close family friend. The uterus was stimulated with three-month period of contraception before harvesting, which resulted in restoration of menstruation bleeding. The whole cold ischemia of the uterus was 2 hours and 19 minutes; the whole warm ischemia was 1 hour and 13 minutes. Anastomoses were performed with end-to-side technique bilaterally between the uterine vessels of the donor and external iliac veins of the recipient and between internal iliac arteries of the donor and recipient.

In vitro fertilisation in the patient and her partner was performed before transplantation of the uterus and obtained embryos were cryopreserved. This procedure was chosen from several reasons. First, it was necessary to demonstrate that fertility of the couple in terms of fertilisation of an oocyte and early development of the foetus is physiological. This process also took place without a potential influence and risk resulting from immunosuppressive therapy. Furthermore was considered variability of vascular supply of the uterus after transplantation with potential risk of injury of atypically located vessels after anastomoses during a harvest of the oocytes. Also the risk of inflammation during invasive procedures is higher after transplantation during the use of immunosuppressive therapy.

One year after the transplantation was one embryo transferred to the uterus, foetus was implanted and there was biochemical hCG evidence of pregnancy three weeks after the transfer and ultrasound evidence of vital foetus with heart rate 5 weeks after the transfer. Pregnancy was successful and further course was physiological with thriving and physiologically growing foetus according to ultrasound parameters – length of femur, biparietal diameter and abdominal circumference. The patient was admitted in the 32nd week with preeclampsia and due to a pathological cardiotocogram of the foetus was performed delivery with Caesarean section. Histological examination of placenta demonstrated signs of preeclampsia, normal umbilical cord and absence of inflammation. Live healthy male foetus with weight of 1770 grams and length of 40 cm was born and required only phototherapy. The mother was discharged to home care on the third day after labour, the child was thriving well on the 16th day and the weight was 2040 grams. During pregnancy the patient used a combination of three immunosuppressants – tacro-

limus, Azathioprine and prednisolone with mild adjustments of the doses. In the nineteenth gestation week there was clinically silent histologically verified mild rejection, which was managed with three-day administration of methylprednisolone.

No preeclampsia developed in the other two successful pregnancies with delivery of a live foetus in this group of patients. Labour was performed with planned Caesarean section in the 35th week of pregnancy. Born children had physiological birth weight and they are developing well. These two successful pregnancies are the first in history and exceptional since the children were born from the same uterus, from which their mother was born. The donors of the uterus were the mothers of the recipients. In general, there were currently successfully delivered eight children from this cohort and the other women are still pregnant. In two women two children were born, uterus was explanted after those two successful pregnancies.

The problem of preeclampsia in pregnancy after uterus transplantation was discussed in detail in *The Lancet*, where it was stated that all patients from the aforementioned cohort had several risk factors – immunosuppressive therapy with 2% risk of preeclampsia, older uterus with 7× higher risk of preeclampsia and pregnancy after IVF programme. The difference between the first patient with preeclampsia and the other two without preeclampsia was mainly congenital disorder in the first patient, who had only one kidney. According to the study, the patients with one kidney have more than 2× greater risk of preeclampsia.

Two cases of uterus transplantation were performed in China in 2015 and 2017 from living donors. The details of procedure, the fate of grafts and patients were not published and are unknown.

Another transplantation of uterus was performed by the team of doctors from Cleveland Clinic in Ohio in the United States in February 2016. The procedure was performed as the first of ten of these procedures approved by the ethics committee as a clinical experiment. The recipient was a 26-year-old patient, the procedure lasted for nine hours and uterus was harvested from a dead donor. In the beginning of March, i.e. in the third week after the procedure, however, the team of doctors made a statement that the uterus had to be removed due to complications.

From September 2016 up to now 8 uterus transplantations were done in Baylor, Dallas in USA. Six donors were living, two were DBDs. Four grafts have

to be removed due to complications; one case of child birth was reported so far from this cohort of patients (4th patient).

In Brasil in Sao Paolo two uterus transplantation were accomplished in 2016 both from DBDs. First graft was explanted due to complications no childbirth was reported in second patient.

Another uterus transplantation was performed in Tubingen in Germany from living donor in 2016. Transplantation was successful; no childbirth was accomplished so far.

In Pune, India two attempts of uterus transplantation were performed in 2017, both from living donor and both failed. Uteruses have to be removed early after transplantation due to complications.

A French team of gynaecologists and transplantologists from the University Hospital in Limoges is also prepared to perform transplantation of the uterus. The clinical experiment that includes eight women was approved by the National Health and Safety Agency and Regional Committee for Protecting People. The first transplantation was planned for the end of 2016; harvesting of the uterus is planned from dead donors.

The UK uterine transplantation team led by Dr. J. R. Smith has received official ethics approval to perform ten uterine transplants in the United Kingdom. First 5 transplants were planned for the year 2016. Team aims to deliver live newborns following uterine transplantation using brainstem dead, heart beating cadavers. After appropriate counseling and detailed informed consent process, the recipient will be prepared for transplantation once a suitable donor is identified. If successful, delivery will be carried out by Caesarean section, planned between 35–37 weeks of gestation. A second child is potentially considered if no complications are experienced with first pregnancy and hysterectomy will be requested six months following completion of the recipient's family. The study will be undertaken at Imperial NHS Trust, with fertility treatment taking place at The Lister Hospital in London. This project is supported by Womb Transplant UK that is registered charity helping women with uterine factor infertility to realize their wish of giving birth to their own child.

25.7 The Czech uterus transplant trial

As of today, the last uterus transplantation was performed on 20th November 2017 by a team of doctors

from the Institute for Clinical and Experimental Medicine and Motol University Hospital in Prague, Czech Republic under the lead of Dr. Froněk. The procedure lasted for 16 hours and it was accomplished without any complications. Both donor and recipient are doing well; the first embryo transfer is planned for 2018. The procedure is a part of a clinical study, and it is planned to perform 20 uterus transplantations. In ten cases the recipient will receive uterus from a live donor, in ten from a dead donor. The uterus will be removed after delivery of one or two children. There were already seven uterine transplants performed in Prague in 2016 and 2017, five from live donor, four from deceased donors. In two cases transplantation was not successful and uterus had to be explanted early after surgery due to complications (graft thrombosis on fifth and seventh postoperative day), in one case the graft had to be removed over a year after transplantation as there was no endometrium growth, in six cases the procedure succeeded. No child was born so far from this group of patients (Fig. 25.5 to 25.10).



Fig. 25.5 30th April 2016. First live donor uterus transplantation in Czech Republic (courtesy of Dr. Froněk)

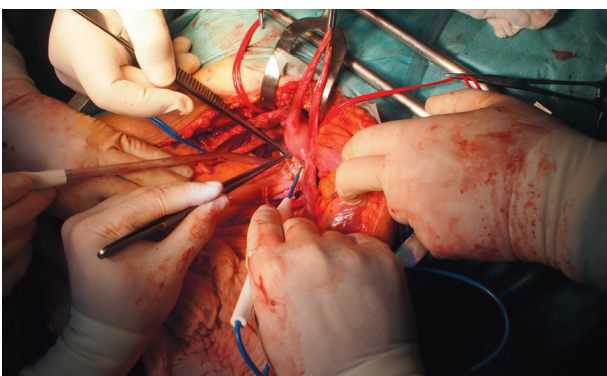


Fig. 25.6 Deceased donor uterus retrieval (courtesy of Dr. Froněk)



Fig. 25.7 Deceased donor uterus ex vivo perfusion (courtesy of Dr. Froněk)



Fig. 25.8 Uterus transplant graft following perfusion and back table preparation (courtesy of Dr. Froněk)

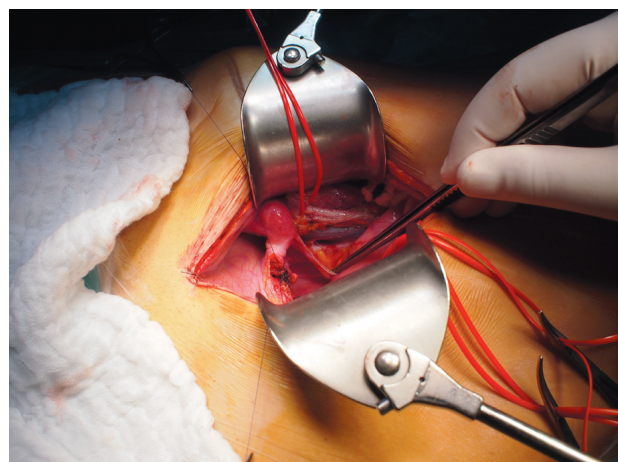


Fig. 25.9 Deceased donor uterus transplantation (courtesy of Dr. Froněk)

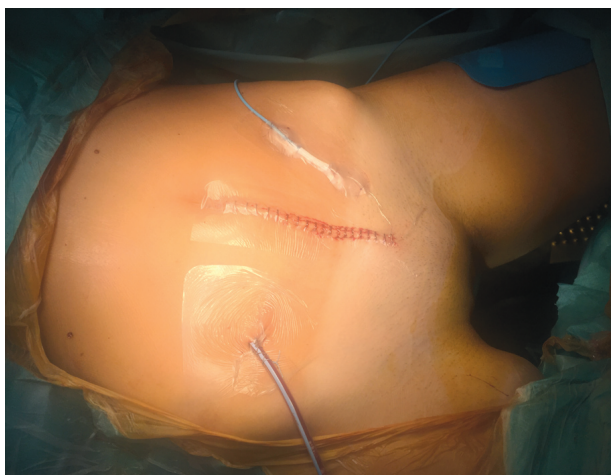


Fig. 25.10 *The scar after uterus transplantation (courtesy of Dr. Froněk)*

Conclusion

In women with absolute uterine factor of infertility who desire to have a child, there are currently only two possibilities, how to fulfil this desire. It is adoption or surrogate mother. Mainly surrogate mother is not approved in several countries from ethical, religious or legal reasons. As a possible alternative to these two options is the possibility of allogeneous uterine transplant.

Although the International Gynaecological and Obstetric Federations considers currently the uterine transplant to be a procedure that is not appropriate due to insufficient amount of information with regards to safety, this procedure was nevertheless performed in human practice.

The argument is that research was performed on various types of experimental animals including primates and more questions can be answered only in a well-organized clinical experiment.

To date, there was uterus transplantation performed in several cases in human clinical practice worldwide (Table 25.1). According to the current available resources were achieved several pregnancies, nine of which were successful and live healthy foetus was born.

Gauthier in his study is trying to investigate whether there is actually an adequate demand for this operation. Questionnaire research among women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome has shown that 58.3% questioned women would seriously consider transplantation of uterus as a possi-

bility to treat their infertility even despite potential risks and inability to guarantee successful pregnancy.

Clinically successful transplantation of uterus finalized with a labour of a child currently becomes some type of precedent from the medical as well as philosophical and ethical point of view and reveals other questions. Already in 2014, Murphy in his paper about assisted reproduction asks, whether transplantation of the uterus becomes routine and effective in women with uterine form of infertility, whether there is some significant moral obstacle why men or transsexual women should not have access to the same possibility to become pregnant. This paper has a real basis, which is documented by the fact that soon after the success of the team of doctors from Sahlgrenska University in Goteborg, there appeared a Transgender forum on an Internet portal in the United States with thoughts about the possibility of uterus transplant in transsexuals. Dr. Sherman Leis, the founder of Philadelphia Centre for Transgender Surgery, notes in this forum that in patients with uterus transplant was conception performed with IVF and ET program and therefore there was no need of functional ovaries and uterine tubes in the recipients. This of course enables reproduction of this procedure in male-to-female trans-sexuals. Indian author Allahbadia Gautam in his article „Human Uterus Transplantation: Have We Opened a Pandora’s Box?“ compares this situation to the myth about Pandora’s box. The myth refers to the situation when the human by own action gets to a situation over which there is only little control.

The uterus transplantation is a complex medical project. Looking at history of other organ transplants, it does not look very different. There is for sure need for more research and especially more clinical trials. Those must be very carefully planned and designed. As this is the only hope for a significant portion of young woman population, we must carry on and try to setup the uterine transplantation as another solid organ transplantation program.

Reference

1. Akar ME, Ozkan O, Aydinuraz B, Dirican K, Cincik M, Mendilcioglu I, Simsek M, Gunseren F, Kocak H, Ciftcioglu A, Gecici O, Ozkan O. Clinical pregnancy after uterus transplantation. *Fertility and Sterility* 2013; 100(5): 1358–1363.

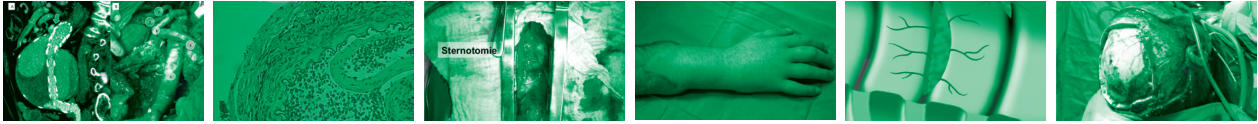
Table 25.1 Uterus transplantation – clinical cases worldwide (n/a – not applicable)

	Year	Institution	Country	Donor type	Child born	Graft removal
1	2000	Jeddah	Saudi Arabia	Live	0	Ex
2	2011	Antalya	Turkey	DBD	0	No
3	2012	Goteborg	Sweden	Live	2	After birth
4		Goteborg	Sweden	Live	n/a	Ex
5		Goteborg	Sweden	Live	2	After birth
6		Goteborg	Sweden	Live	0	No
7	2013	Goteborg	Sweden	Live	1	No
8		Goteborg	Sweden	Live	1	No
9		Goteborg	Sweden	Live	1	No
10		Goteborg	Sweden	Live	1	No
11		Goteborg	Sweden	Live	n/a	Ex
12	2015	?	China	Live	0	?
13	2016	Cleveland	USA	DBD	0	Ex
14		IKEM Prague	Czech republic	Live	0	No
15		IKEM Prague	Czech republic	DBD	n/a	Ex
16		IKEM Prague	Czech republic	DBD	0	Ex
17		Dallas	USA	Live	n/a	Ex
18		Dallas	USA	Live	n/a	Ex
19		Dallas	USA	Live	n/a	Ex
20		Dallas	USA	Live	1	After birth
21		Sao Paolo	Brazil	DBD	n/a	Ex
22		Sao Paolo	Brazil	DBD	0	No
23		Tubingen	Germany	Live	0	No
24		IKEM Prague	Czech republic	Live	0	No
25		Dallas	USA	Live	0	No
26		2017	IKEM Prague	Czech republic	DBD	0
27	IKEM Prague		Czech republic	Live	0	No
28	IKEM Prague		Czech republic	DBD	0	No
29	?		China	Live	0	?
30	Goteborg		Sweden	Live	0	No
31	Goteborg		Sweden	Live	0	No
32	Pune		India	Live	n/a	Ex
33	Pune		India	Live	n/a	Ex
34	Dallas		USA	DBD	0	No
35	Dallas		USA	Live	0	No
36	Dallas		USA	DBD	n/a	Ex
37	IKEM Prague		Czech republic	Live	n/a	Ex
38	IKEM Prague	Czech republic	Live	0	No	

2. Akar ME. Might uterus transplantation be an option for uterine factor infertility? *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2015; 16(1): 45–48.
3. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, Hecker WP, Lavelanet A, McGrory CH, Coscia LA. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2004: 103–114.
4. Armenti VT, Constantinescu S, Moritz MJ, Davison JM. Pregnancy after transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2008; 22: 223–240.
5. Arora KS, Blake V. Uterus transplantation: the ethics of moving the womb. *Obstet Gynecol* 2015; 125(4): 971–974.
6. Arora KS, Blake V. Uterus transplantation: ethical and regulatory challenges. *J Med Ethics* 2014; 40(6): 396–400.
7. Balayla J, Dahdouh EM, Lefkowitz A. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet* 2015; 385: 2351–2352.
8. Board JA, Lee HM, Draper DA, Hume DM. Pregnancy following kidney homotransplantation from a non-twin. Report of a case with concurrent administration of azathioprine and prednisone. *Obstet Gynecol* 1967; 29: 318–323.
9. Brännström M. Uterus transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2015; 20(6): 621–628.
10. Brännström M. The Swedish uterus transplantation project: the story behind the Swedish uterus transplantation project. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94(7): 675–679.
11. Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P, Enskog A, Mölne J, Kvarnström N, Diaz-Garcia C, Hanafy A, Lundmark C, Marcickiewicz J, Gäbel M, Groth K, Akouri R, Ekland S, Holgersson J, Tzakis A, Olausson M. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. *Fertil Steril* 2014; 101(5): 1228–1236.
12. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, Kvarnström N, Mölne J, Hadm-Kähler P, Enskog A, Milenkovic M, Ekberg J, Diaz-Garcia C, Gäbel M, Hanafy A, Hagberg H, Olausson M, Nilsson L. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet* 2015; 385: 607–616.
13. Brännström M, Wranning CA. Uterus transplantation: How far away from human trials? *Acta Obstetricia et Gynecologica* 2008; 87: 1097–1100.
14. Brännström M, Diaz-Garcia C, Johannesson L, Dahm-Kähler P, Bokström H. Livebirth after uterus transplantation – Authors' reply. *Lancet* 2015; 385: 2352–2353.
15. Briggs JD, Jager K. The first year of the new ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1130–1131.
16. Cleveland Clinic announces first successful uterus transplant in the U.S.A. Dostupné na: <http://www.washingtonpost.com/news/speaking-of-science/wp/2016/02/26/cleveland-clinic-announces-first-successful-uterus-transplant-in-the-u-s/> the Washington post
17. Dahm-Kähler P, Wranning C, Lundmark C, Enskog A, Mölne J, Marcickiewicz J, El-Akouri RR, McCracken J, Brännström M. Transplantation of the uterus in sheep: methodology and early reperfusion events. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34: 784–793.
18. del Priore G, Schlatt S, Malanowska-Stega J. Uterus transplant techniques in primates: 10 years' experience. *Exp Clin Transplant* 2008; 6: 87–94.
19. del Priore G, Stega J, Sieunarine K, Ungar L, Smith JR. Human uterus retrieval from a multi-organ donor. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 101–104.
20. Diaz-Garcia C, Akhi SN, Wallin A, Pellicer A, Brännström M. First report on fertility after allogenic uterus transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 1491–1494.
21. Donnez J. Live birth after uterine transplantation remains challenging. *Fertil Steril* 2013; 100: 1232–1233.
22. Enskog A, Johannesson L, Chai DC, Dahm-Kähler P, Marcickiewicz J, Nyachio A, Mwenda JM, Brännström M. Uterus transplantation in the baboon: methodology and long-term function after auto-transplantation. *Hum Reprod* 2010; 25: 1980–1987.
23. Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, Marzouki A. Transplantation of the human uterus. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 76: 245–251.
24. Farrel RM, Falcone T. Uterine transplant: new medical and ethical considerations. *Lancet* 2015; 385: 581–582.
25. Fronek J, Janousek L, Chmel R. Deceased donor uterus retrieval – The first Czech experience. *Rozhledy v chirurgii (Perspectives in Surgery)* 2016; 95(8): 298–299.
26. Gautam AN. Human uterus transplantation: have we opened a pandora's box? *J Obst Gyn of India* 2015; 65(1): 1–4.

27. Gauthier T, Garnault D, Therme LF, Piver P, Essig M, Pichon N, Marquet P, Aubard Y. Uterine transplantation: Is there a real demand? *Gynecol Obstet Fertil* 2015; 43(2): 133–138.
28. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 161–174.
29. Heinonen PK. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet* 2015; 385: 2352.
30. Heinonen PK. Gestational hypertension and preeclampsia associated with unilateral renal agenesis in women with uterine malformations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 114: 39–43.
31. <http://echo24.cz/a/iPFpE/unikatni-transplantace-v-ikem-matka-darovala-dceri-delohu>
32. <http://www.zdravotnickydenik.cz/2015/11/transplantace-delohy-obrovske-nadeje-ale-stoji-za-ta-rizika/>
33. <http://www.bbc.com/news/health-34397794>
34. CHU Limoges, first in France authorized to make the uterus transplants – the point. Dostupné na: <http://healthsandfitnessblogs.blogspot.cz/2015/11/chu-limoges-first-in-france-authorized.html>
35. Järholm S, Johannesson L, Clarke A, Brännström M. Uterus transplantation trial: Psychological evaluation of recipients and partners during the post-transplantation year. *Fertil Steril* 2015; 104(4): 1010–1015.
36. Järholm S, Johannesson L, Brännström M. Psychological aspects in pre-transplantation assessments of patients prior to entering the first uterus transplantation trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94(10): 1035–1038.
37. Johannesson L, Järholm S. Uterus transplantation: current progress and future prospects. *Int J Womens Health* 2016; 5(8): 43–51.
38. Johannesson L, Enskog A. Experimental uterus transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28(8): 1198–1210.
39. Johannesson L, Enskog A, Dahm-Kahler P, Hanafy A, Chai DC, Mwenda JM, Díaz-García C, Olausson M, Brännström M. Uterus transplantation in a non-human primate: long-term follow-up after autologous transplantation. *Hum Reprod* 2012; 27: 1640–1648.
40. Johannesson L, Enskog A. Experimental uterus transplantation *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2014; 28: 1198–1210.
41. Lefkowitz A, Edwards M, Balayla J. The Montreal criteria for the ethical feasibility of uterine transplantation. *Transpl Int* 2012; 25: 439–447.
42. Lefkowitz A, Edwards M, Balayla J. Ethical considerations in the era of the uterine transplant: an update of the Montreal Criteria for the Ethical Feasibility of Uterine Transplantation. *Fertil Steril* 2013; 100: 924–926.
43. Le Ray C, Scherier S, Anselem O, Marszalek A, Tsatsaris V, Cabrol D, Goffinet F. Association between oocyte donation and maternal and perinatal outcomes in women aged 43 years or older. *Hum Reprod* 2012; 27: 896–901.
44. Lili Elbe. Dostupné na: https://en.wikipedia.org/wiki/Lili_Elbe
45. Kisu I, Mihara M, Banno K, Hara H, Yamamoto T, Araki J, Iida T, Hayashi Y, Moriguchi H, Aoki D. A new surgical technique of uterine autotransplantation in cynomolgus monkey: preliminary report about two cases. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 129–137.
46. McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in recipients of solid organs – effects on mother and child. *N Engl J Med* 2006; 354: 1281–1293.
47. McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, August P, Coscia LA, Davis CL. Reproduction and transplantation: report on the AST consensus conference on reproductive issues and transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 1592–1599.
48. Mihara M, Kisu I, Hara H, Iida T, Yamamoto T, Araki J, Hayashi Y, Moriguchi H, Narushima M, Banno K, Suganuma N, Aoki D, Koshima I. Uterus autotransplantation in cynomolgus macaques: intraoperative evaluation of uterine blood flow using indocyanine green. *Hum Reprod* 2011; 26: 3019–3027.
49. Mihara M, Kisu I, Hara H, Iida T, Araki J, Shim T, Narushima M, Yamamoto T, Moriguchi H, Kato Y, Tonsho M, Banno K, Aoki D, Suganuma N, Kagawa N, Takehara Y, Kato O, Koshima I. Uterine autotransplantation in cynomolgus macaques: the first case of pregnancy and delivery. *Hum Reprod* 2012; 27: 2332e40.
50. Milliez J. Uterine transplantation FIGO committee for the ethical aspects of human reproduction and women's health. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 106: 270.
51. Murphy TF. Assisted gestation and transgender women. *Bioethics* 2015; 29(6): 389–397.

52. Nau JY. The first uterine transplants are about to be authorized in France. *Rev Med Suisse* 2015; 11(495): 2198–2199.
53. Ozkan O, Akar ME, Ozkan O, Erdogan O, Hadimioglu N, Yilmaz M, Gunseren F, Cincik M, Pestereli E, Kocak H, Mutlu D, Dinckan A, Gecici O, Bektas G, Suleymanlar G. Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor. *Fertil Steril* 2013; 99: 470–476.
54. Pezeshki M, Taherian AA, Gharavy M, Ledger WL. Menstrual characteristics and pregnancy in women after renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85: 119–125.
55. Racho El-Akouri R, Wranning CA, Mölne J, Kurlberg G, Brännström M. Pregnancy in transplanted mouse uterus after long-term cold ischaemic preservation. *Hum Reprod* 2003; 18: 2024–2030.
56. Racho El-Akouri R, Kurlberg G, Dindelegan G, Mölne J, Wallin A, Brännström M. Heterotopic uterine transplantation by vascular anastomosis in the mouse. *J Endocrinol* 2002; 174: 157–166.
57. Racho El, Akouri R, Kurlberg G, Brännström M. Successful uterine transplantation in the mouse: pregnancy and post-natal development of offspring. *Hum Reprod* 2003; 18: 2018–2023.
58. Ramirez ER, Ramirez DK, Pillari VT, Vasquez H, Ramirez HA. Modified uterine transplant procedure in the sheep model. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15: 311–314.
59. Ramirez ER, Ramirez DK, Nessetti MB, Khatamee M, Wolfson MR, Shaffer TH, Ramirez VZ, Ramirez HA. Pregnancy and outcome of uterine allotransplantation and assisted reproduction in sheep. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18: 238–245.
60. Saso S, Petts G, Chatterjee J, Thum MY, David AL, Corless D, Boyd M, Noakes D, Lindsay I, Del Priore G, Ghaem-Maghami S, Smith JR. Uterine allotransplantation in a rabbit model using aortocaval anastomosis: a long-term viability study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 182: 185–193.
61. Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ, Rudge CJ. Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK Transplant pregnancy registry. *Transplantation* 2007; 83: 1301–1307.
62. Sieunarine K, Doumplis D, Kuzmin E, Corless DJ, Hakim NS, del Priore G, Smith JR. Uterine allotransplantation in the rabbit model using a macrovascular patch technique. *Int Surg* 2008; 93: 288–294.
63. Sieunarine K, Zakaria FB, Boyle DC, Corless DJ, Noakes DE, Lindsay I, Lawson A, Ungar L, Del Priores G, Smith JR. Possibilities for fertility restoration: a new surgical technique. *Int Surg* 2005; 90: 249–256.
64. Statement from Cleveland Clinic March 9, 2016 Update on 1st Uterus Transplant. Dostupné na: http://my.clevelandclinic.org/about-cleveland-clinic/newsroom/releases-videos-newsletters/2016-2-16-update-on-first-uterus-transplant?_ga=1.151608191.73541625.1458949960
65. Uterine Transplants for Transsexuals? Transgender forum: TG forum. Mar 2, 2015. Dostupné na: <http://www.tgforum.com/wordpress/index.php/uterine-transplants-for-transsexuals/>
66. Uterus transplant now authorized in France. Dostupné na: <http://www.alliancevita.org/en/2015/11/uterus-transplant-now-authorized-in-france/>
67. http://en.wikipedia.org/wiki/Uterus_transplantation
68. Woodward BJ, Norton WJ, Neuberger RW. Case report: grandmother, mother and another – an intergenerational surrogacy using anonymous donated embryos. *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 260–263.
69. Wranning CA, Akhi SN, Diaz-Garcia C, Brännström M. Pregnancy after syngeneic uterus transplantation and spontaneous mating in the rat. *Hum Reprod* 2011; 26: 553–558.
70. Wranning CA, Akhi SN, Kurlberg G, Brännström M. Uterus transplantation in the rat: model development, surgical learning and morphological evaluation of healing. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 1239–1247.
71. Wranning CA, El-Akouri RR, Lundmark C, Dahm-Kähler P, Mölne J, Enskog A, Brännström M. Auto-transplantation of the uterus in the domestic pig (*Sus scrofa*): surgical technique and early reperfusion events. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32: 358–367.
72. Wranning CA, Marcickiewicz J, Enskog A, Dahm-Kähler P, Hanafy A, Brännström M. Fertility after autologous ovine uterine-tubal-ovarian transplantation by vascular anastomosis to the external iliac vessels. *Hum Reprod* 2010; 25: 1973–1979.
73. Yonemoto RH, Du Sold WD, Deliman RM. Homotransplantation of uterus and ovaries in dogs. A preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104: 1143–1151.



Transplantace penisu

Martin Molitor

Penis je jednou z dominant mužského pohlaví a jeho postižení nebo ztráta s sebou přináší mnoho psychologických i sociálních potíží. Pacient nemůže močit ve stoje, má potíže s koitem a možností oplodnění partnerky. Některé kultury či náboženství považují funkční penis za nezbytnou známku mužnosti a pokračování rodu.

Penis může být významně postižen vrozenou vadou u extrofie močového měchýře nebo epispadie a hypospadiie. Ztráta penisu může být úrazová nebo onkologická. Mezi dominantní úrazová postižení penisu patří nesporně válečná poranění způsobená střelným mechanismem nebo improvizovanými nástražnými výbušnými systémy. Genitourinální trauma tvoří přibližně 14 % válečných poranění a v 70 % zahrnuje zevní genitálie. Ve Spojených státech amerických bylo mezi lety 2001–2013 z války v Iráku a Afghánistánu evidováno 1367 vojáků s těžkým genitourinálním poraněním. Poměrně velkou skupinu mladých mužů s amputací penisu tvoří komplikace neodborné cirkumcize v afrických zemích. Odhady z Jihoafrické republiky uvádějí, že ročně může být takto postižených kolem 250. V afrických zemích je přítomnost penisu nezbytně nutná pro plnohodnotný sociální život mužů. Další skupinou lidí zajímajících se o co nejnějnější rekonstrukci penisu jsou transsexuálové female-to-male.

Možnosti rekonstrukce nebo korekce penisu jsou v zásadě čtyři: replantace, rekonstrukce lalokovými přenosy, prodloužení a transplantace. Nejlepší estetické a funkční výsledky má samozřejmě využití penisu samotného formou replantace nebo transplantace.

26.1 Replantace penisu

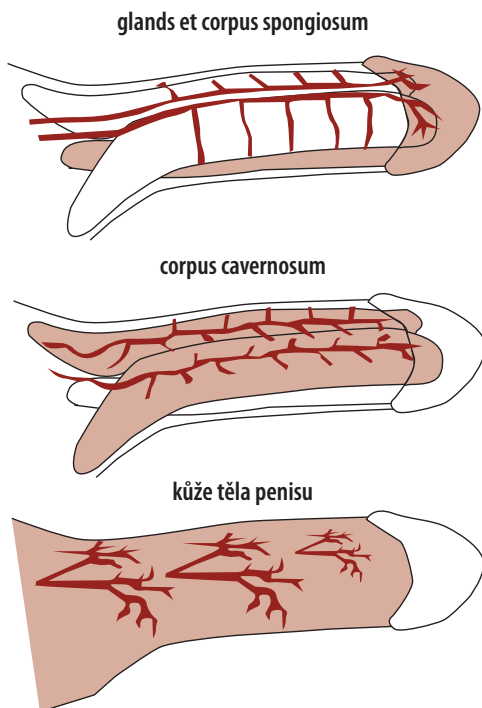
Replantace penisu není častá, nicméně jsou publikované i vícečetné kazuistiky s dobrými výsledky estetickými i funkčními. Replantace je možná s použitím

makroskopické i mikroskopické techniky. Celkově lze v literatuře dohledat referenci o přibližně 100 replantacích, z toho ve 30 případech s použitím mikroskopu. První makroskopická replantace byla popsána v roce 1929 Erichem, první mikroskopická v roce 1977 Cohenem. Byla dokonce popsána úspěšná replantace parciálně natráveného penisu u těžce psychicky nemocného pacienta s autoamputací a polknutím amputované části penisu. Penis byl endoskopicky vyjmut ze žaludku a mikroskopickou technikou replantován. V České republice byla replantace penisu opakovaně provedena také (Praha, Brno, Olomouc). Senzitivní i topořivá funkce penisu bývá po replantaci se suturou nervů a cév většinou dobrá. Pokud po replantaci není erekce penisu plnohodnotná, je nutná podpora pomocí rigidní protézy. Krátkodobá dobrá funkce penisu z hlediska mikce nemusí automaticky znamenat dlouhodobě dobré výsledky. Vždy hrozí riziko stenózy a fistuly močové trubice v místě anastomózy.

26.2 Anatomické poznámky

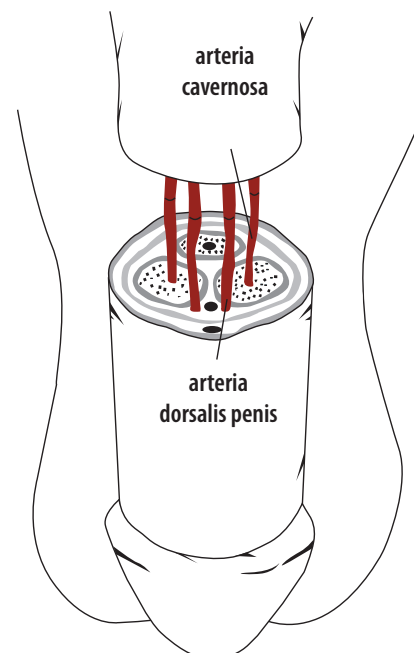
Pro adekvátní prokrvení penisu je nutná sutura dorzálních cév, které zásobují glans penis, spongiozní těleso a kůži hlavně distální části penisu. Jsou však popsány i makroskopické rekonstrukce inkompletně amputovaného penisu bez sutury dorzálních cév s kompletním přežitím penisu. Důležité je zachování corpus spongiosum, které zajistí prokrvení celého penisu. Corpora cavernosa jsou zásobena centrální tepnou (arteria cavernosa). Ventrální stranu penisu dominantně zásobuje arteria bulbourethralis. Jednotlivé tepny navzájem komunikují pomocí anastomózujících cirkumflexních tepen. Všechny tepny penisu jsou koncovými větvemi arteria pudenda interna. Anatomická studie vaskulárních teritorií penisu byla provedena v roce 2014 na kadaverech.

Autoři sledovali zevní pudendální, dorzální penilní a kavernózní cévy a zjistili, že preparace těchto cév je relativně jednoduchá. Pomocí barvení prokázali, že kavernózní tepna prokrvuje kavernózní tělesa s minimální propagací do kůže penisu. Dorzální penilní tepna primárně zásobuje glans a spongiózní těleso a zevní pudendální tepny perfundují zejména kůži těla penisu a jeho okolí (obr. 26.1). V závěru autoři shrnuli, že sutura kavernózních tepen může významně zlepšit erektilní funkci penisu po transplantaci. Je vhodné provést suturu všech tří cév z důvodu, že mají dominantní funkci při prokrvení jiných teritorií těla a kůže penisu. Na základě této studie autoři doporučují standardní algoritmus pro suturu cév při replantaci nebo transplantaci penisu. V případě distální amputace nebo amputace uprostřed těla penisu stačí sutura dorzálních penilních a kavernózních cév (obr. 26.2). V případě proximálnější amputace (obr. 26.3) nebo amputace s postižením okolní kůže je nutná i sutura zevních pudendálních arterií (obr. 26.4).

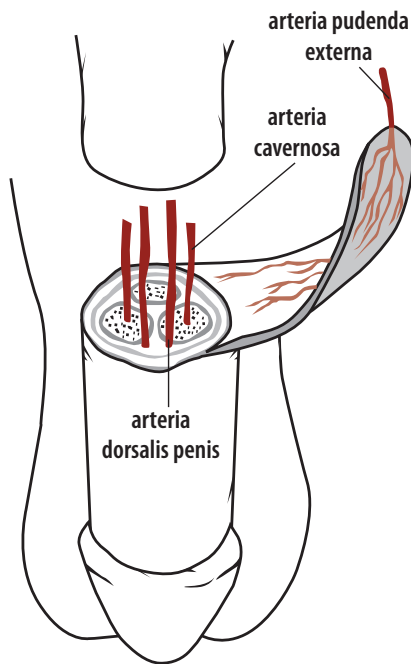


Obr. 26.1 Schéma cévního zásobení jednotlivých částí penisu

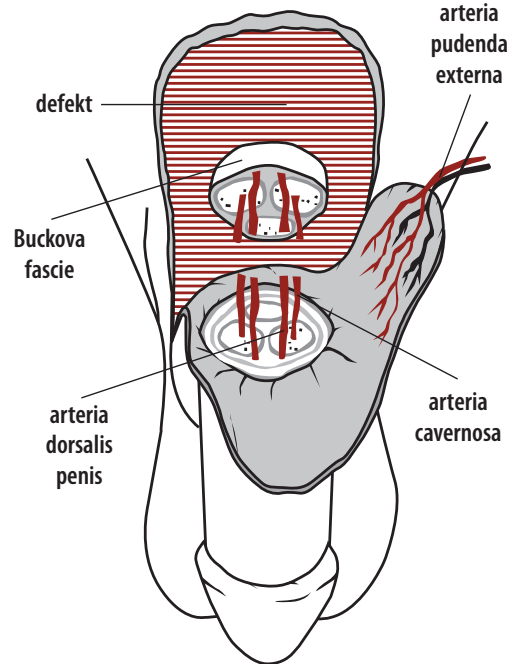
Senzitivní inervaci penisu dominantně zajišťují pudendální nervy. Erogenní senzitivita je zajištěna senzitivními nervy. Penilní kůže obsahuje rozdílnou a unikátní kompozici senzitivních receptorů, která se nevyskytuje nikde jinde na těle. Obsahuje i speciální receptory, které jsou pouze v glans penis a prsních bradavkách. Topořivá funkce je podmíněná přesnou adaptací a rekonstrukcí kavernózních těles, jejich dostatečným cévním zásobením a také je důležitá kontinuita jemných parasympatických nervi erigentes, které pocházejí z druhého, třetího a čtvrtého sakrálního nervu. Tyto nervy jsou difúzně rozprostřeny ve tkáni penisu a jsou pro provedení anastomózy velmi tenké. Způsob obnovy erektilní funkce po replantacích i po prvních transplantacích je nejasný, nejspíše dochází ke spontánní reinervaci, pravděpodobně reinervací autonomních nervů podél cévních svazků. Další možností je difuze vazoaktivních látek z pahýlu penisu do transplantovaných kavernózních těles bez nutnosti přímé autonomní reinervace.



Obr. 26.2 Doporučená sutura cév při distální a střední amputaci penisu – sutura dorzálních a kavernózních cév



Obr. 26.3 Doporučená sutura cév při proximální amputaci penisu – sutura dorzálních a kavernózních cév a zevních pudendálních cév s kožní extenzí



Obr. 26.4 Doporučená sutura cév při distální a střední amputaci penisu – sutura dorzálních a kavernózních cév a zevních pudendálních cév s potřebným kožním ostrovem

26.3 Imunosupresivní terapie u transplantace penisu

U transplantace penisu je nutné zohlednit vliv imunosupresivní terapie na funkci penisu, zejména na funkci erektilní. Studie prokázaly, že pacienti po transplantaci ledviny užívající cyklosporin A měli častěji erektilní dysfunkci než pacienti na imunosupresivním režimu bez cyklosporinu. Naopak tacrolimus se svým neuroprotektivním účinkem vede ke zlepšení erektilní funkce penisu při neuropatické erektilní dysfunkci, nebo při poranění kavernózních nervů. Tacrolimus má také neuroprotektivní efekt a potencuje axonální regeneraci.

26.4 Transplantace penisu v experimentu

Transplantace penisu byla studovaná na krysách za účelem zjištění technických možností a také jakým způsobem ovlivní imunosuprese erektilní tělesa, uretry a růst penisu.

Akyurek et al. provedli autotransplantaci penisu u krys ve formě ostrůvkového laloku stopkatého na interní pudendální arterii. Penis byl všitý do třísla. Nebyla provedena sutura uretry a nervů. Sedm dní po autotransplantaci byl penis vitální u většiny zvířat.

Jiní autoři přenášeli penis jako nevasikularizovaný alotransplantát. Amputovaný, kůže zbavený penis byl obalen omentem a ponechán v břišní dutině příjemce po dobu 3 týdnů s imunosupresivní terapií. Po této době byla prokázána kompletní viabilita penisu s progredující neovaskularizací. Penis mohl být na dlouhé omentální stopce transponován do genitální oblasti.

Sönmez prováděl alotransplantaci penisu u krys se suturou cév a nervů s dobrým prokrvením tkání. Cévy byly anastomózovány k saférovému svazku příjemce, nervy k n. cutaneus femoris lateralis. Vaskularizované transplantované penisy přežily ve 100 % s dobrým prokrvením.

Seyam et al. zkoumali anatomii a histologii po replantaci penisu u krys se suturou uretry, dorzální žíly

a nervů, bez sutury arterie. Histologické a anatomické vyšetření u tří kryš prokázalo fistulu anastomózy uretry a později stenózu. Z důvodu nedostatečného prokrvení autoři sledovali cca 30–50% nekrózu tkání kavernózních těles a po 90 dnech chronické zánětlivé změny s hyperkeratózou uretry.

Transplantace penisu u psů byla provedena za účelem sledování úspěšnosti operace, obnovy krevního zásobení, obnovy močení a také sledování změn ve tkáních penisu. Výkon byl proveden u 20 zvířat jako příbuzenská alotransplantace s přihlédnutím na co nejnižší imunitní neshodu, protože cílem nebylo sledování rejekce nebo imunosupresivní terapie. Byla provedena sutura dorzálních cév a nervů penisu, uretra a kavernózní tělesa byly pečlivě koaptovány. Imunosupresivní terapie obsahovala tacrolimus, mycophenolate mofetil a methylprednisolon. Úspěšnost arteriálních anastomóz byla 87,5%, venózních 95%, nicméně k nekróze penisu došlo v průběhu 3–5 dnů u 40 % psů. Vyšetření tkání úspěšně transplantovaných penisů po 2 týdnech prokázalo fyziologickou histologii tkání penisů s ojedinělým zánětlivým infiltrátem.

Experimentální práci se simulací rejekce kavernózních těles publikovali v roce 2017 Sopko et al. Ve své humánní studii *ex vivo* sledovali vliv rejekce na fyziologii erektilních tkání penisu. Autoři kultivovali kavernózní tkáň s autogenní a alogenní kulturou mononukleárních buněk periferní krve. Prokázali, že při použití alogenní kultury neutrofilů byla kavernózní tkáň po 48 hodinách kultivace infiltrována neutrofilů a byla zvýrazněna apoptóza. Byly tedy přítomné známky typické pro rejekci. Vliv rejekce na fyziologii kavernózních tkání studovali pomocí stimulačního elektrického pole. Cyklosporin A bránil rejekci, ale nedošlo k úpravě kontrakce a relaxace tkání ve stimulačním elektrickém poli. Při použití tacrolimu byli výsledky v stimulačním elektrickém poli lepší.

26.5 Klinická transplantace penisu

První humánní alotransplantaci penisu provedli čínští autoři v roce 2006 ve Vojenské všeobecné nemocnici v Guanzghou. Autoři uvádějí kazuistiku 44letého pacienta s traumatickou amputací penisu se zachovaným cca 1 cm dlouhým pahýlem. Transplantace byla provedena 8 měsíců po amputaci a donorem byl 22letý muž s prokázanou mozkovou smrtí. Výkon schválila etická komise nemocnice, kde byl výkon proveden. Operaci pacient i jeho partnerka

opakovaně intenzivně žádali a mnohokrát s nimi byla prodiskutována.

Přenesen byl 10 cm dlouhý penis. Patnáctihodinový výkon zahrnoval suturu uretry na katétru, suturu corpus spongiosum a tunica albuginea, suturu arteria, vena a nervus dorsalis penis profundum a suturu vena dorsalis penis superficialis. Na závěr byla provedena sutura kůže. Výkon byl zajištěn antibiotiky, antikoagulační terapií a spasmolytiky. Imunosuprese byla zahájena zenapaxem, mycophenolate mofetilem a methylprednisolone. Udržovací imunosupresivní léčba obsahovala mycophenolate mofetil, prednison a cyklosporin A. V pooperačním průběhu byla použita infračervená lampa k zahřívání štěpu a jako antikoagulační látka byl použit dextran. V diskuzi v pozdější době bylo použítí infračervené lampy zpochybněno s tím, že spíše než zlepšení prokrvení přinesla pouze zvýšené metabolické nároky pro tkáň, což mohlo být příčinou následné epidermolýzy. První 3 dny bylo hojení zcela bez komplikací, 3. pooperační den vykazoval penis venózní kongesci s epidermolýzou, ale s dobrým kapilárním návratem. Desátý pooperační den byl odstraněn Foleyho katétr a pacient močil spontánně bez potíží.

Dva týdny po výkonu musel být však penis reamputován pro silné psychické potíže pacienta, ale zejména jeho manželky. Tyto potíže nebyly blíže specifikovány, nejspíše se jednalo o psychické odmítnutí transplantovaného intimního orgánu od mrtvého člověka. Histologické vyšetření transplantovaného penisu po amputaci prokázalo normální nález ve tkáních bez známek rejekce. Pro zajímavost uvádíme případ psychické rejekce i v případě replantace penisu. Tento byl znova pacientem amputován 9 měsíců po úspěšném přihojení.

Po této zkušenosti autoři publikovali tzv. **desatero transplantace penisu**. Je nutné zejména zhodnotit benefit výkonu proti jeho rizikům. Dále je velmi důležité zvážení psychologických faktorů pacienta a rodiny (zejména manželky nebo partnerky). Nakonec je vhodné, aby výkon byl proveden multidisciplinárním týmem v nemocnici, která má již zkušenosti s transplantací kompozitních tkání.

Druhá úspěšná transplantace penisu byla provedena 11. prosince 2014 v Tygerberg Hospital v Jihoafrické republice. Devítihodinovou operaci prováděl tým lékařů vedený urologem dr. Andre van der Mervem a plastickým chirurgem dr. Frankem Graewem.

Pacientem byl mladý 21letý muž, který přišel o penis po komplikacích po rituální obřízce v rámci ceremoniá-

lu uvedení do dospělosti. Nehoda se stala v 18 letech pacienta, který měl již aktivní sexuální život. Po amputaci pacientovi zůstal jen centimetrový pahýl penisu.

Během výkonu operatéri provedli anastomózu tří arterií, jako zdrojové tepny byly nakonec užity dolní epigastrické cévy příjemce, protože z důvodu komplikací po obřízce byly u pacienta penilní cévy kompletně obliterovány. Při preparaci u příjemce ztratili lékaři několik hodin pokusem o vyhledání dorzálního penilního cévního svazku. Dále provedli suturu dvou dorzálních nervů, uretry a kavernózních těles. V pooperačním období provedli dvě revize: První byla indikována k odstranění trombu v jedné z penilních tepen a druhá z důvodu evakuace hematomu a rekonstrukci drobné uretrální fistuly.

Imunosuprese zahrnovala indukční terapii anti-thymocytárním globulinem s kortikoidy a udržovací léčbu tacrolimem, mycophenolate mofetilem a prednisolonem.

Již 3 týdny po operaci byla pozorována erekce a 5 měsíců po transplantaci byl pacient schopen normální funkce ve smyslu močení, erekce, orgasmu i ejakulace. Nicméně kompletní návrat senzitivní funkce se očekával cca až za 2 roky po operaci. V pooperačním průběhu se nevyskytla akutní rejekce. Osm měsíců po transplantaci měl pacient mykózu nohy způsobenou vzácným mykotickým kmenem, který sice pomalu, ale dobře zabral na antimykotickou terapii. Manželka pacienta otěhotněla přibližně 4 měsíce po úspěšné transplantaci, pravost otcovství nebyla ověřena.

Vedoucí operačního týmu dr. van der Merwe uvedl, že v Jihoafrické republice je evidováno mnoho mladých mužů, kteří přišli o penis z důvodu komplikací po neodborně prováděné rituální obřízce. Ve svém programu má v současnosti devět dalších pacientů, kteří žádají transplantaci penisu a jsou k výkonu připravováni. Všichni přišli o penis po komplikacích po rituální obřízce. Jejich sociální stigma je natolik závažné, že několik z nich se pokusilo o suicidium. Své zkušenosti autoři shrnuli v publikovaném článku, ve kterém doporučili věnovat pozornost těmto důležitým bodům:

1. Jako jediná akceptovatelná indikace k transplantaci penisu je kompletní vrozená nebo poúrazová aphalie. Nespokojenost s velikostí penisu nelze jako indikaci k operaci akceptovat vzhledem ke složitosti operace a pooperační imunosupresivní terapii.
2. Důležitý je multioborový tým zahrnující urologa, plastického chirurga ovládajícího mikrovaskulár-

3. Etické otázky jsou „minovým polem“, a je proto důležité být připraveni výkon obhájit a současně se snažit o minimalizaci rizikových vedlejších účinků procedury a následné léčby.
4. Psychologické vyšetření a příprava příjemce je zásadní a výběru a přípravě dárce věnovat 2 roky.
5. Zkušební disekce na kadaverech považují za velmi prospěšnou k ujasnění strategie disekce na dárce i příjemci.
6. Je velmi důležité rekonstruovat penis u dárce. Autoři zjistili, že souhlas rodiny bylo podstatně jednodušší získat v případě, kdy byla nabídnuta rekonstrukce penisu po odběru z abdominálních laloků.
7. Je možné provést proplach penisu chladícím prezervačním roztokem (Custodial) přímou instilací do kavernózních těles. Není za tímto účelem nutná kanylace cév penisu dárce.
8. Během odběru orgánu od dárce je vhodné odebrat co nejdélejší pahýly cév, nervů, uretry ale i dostatek kůže. Pokud nelze vypreparovat penilní cévy u příjemce, navrhuje jako alternativu dolní epigastrické cévy. Při sutuře uretry doporučují pokračující dvouvrstvový steh. Není nutné provádět anastomózu tepen kavernózních těles, pro dobré prokrvení a erekční funkci zcela stačí anastomóza hlubokých dorzálních penilních cév.
9. Je vhodné se vyhnout použití permanentního močového katétru k derivaci moči. V pooperačním průběhu pozorovali komplikované hojení z důvodu infekce kolem katétru. Doporučují použít raději derivaci moči pomocí epicystostomie.
10. Je nezbytné mít v týmu velmi zkušeného imunologa a transplantologa, kteří řídí imunosupresivní terapii.
11. Autoři doporučují mít několik možností financování výkonu včetně souhlasu nemocnice s pokrytím nákladů, pokud by financování z jiných zdrojů selhalo.
12. Velmi důležité při získání dárce orgánu je mít v týmu transplantčního koordinátora, který je srozuměn s problematikou a zejména který cítí jistý soucit s aphaickými muži. Jedině takový člověk je schopen pracovat s rodinou potenciálního dárce a přesvědčit je k udělení souhlasu. Získání vhodného donora považují autoři za nejobtížnější úkol, který před týmem při transplantaci penisu stojí.

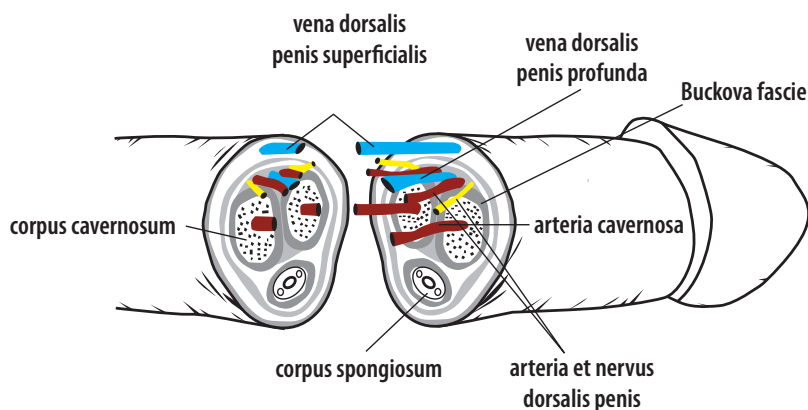
Zatím poslední transplantaci penisu provedli v květnu 2016 ve Spojených státech amerických v Massachusetts General Hospital v Bostonu. Výkon byl proveden po tříletém období příprav logistiky i anatomických experimentů s disekcemi na kadaverech. Příjemcem byl 64letý muž, který byl po subtotální amputaci penisu pro karcinom 2 roky před transplantací. Výkon trval 15 hodin a provedl ho tým lékařů, který vedl plastický chirurg dr. Curtis L Cetruo a urolog dr. Dicken Ko (obr. 26.5). Byla provedena anastomóza uretry, corpora cavernosa a dorzální tepny, žil a nervů. Imunosuprese obsahovala indukci thymoglobulinem a dále byl použitý tacrolimus, mycophenolate mofetil a methylprednisolon. Operace samotná proběhla bez komplikací, 1. pooperační den ale došlo ke krvácení s nutností revize. Další pooperační průběh byl již bez komplikací s nutností pouze okrajových drobných nekrektomií kůže 13. den se spontánním dohojením. Močení bylo spontánní, bez fistul a 3 týdny po výkonu byl odstraněn permanentní močový katétr. Dvacátý osmý pooperační den došlo ke steroid-rezistentní rejeckci, která byla zvládnuta podáváním methyprednisolonu a anti-thymocytárního globulinu. Sedm měsíců po operaci měl pacient částečně obnovenou senzitivitu penisu a uváděl signifikantní úpravu celkového zdraví a sebehodnocení. Další pacient, který přišel o penis při automobilové nehodě, je na čekací listině a výkon bude proveden ihned, jakmile bude k dispozici vhodný dárce.

Přípravu k provedení transplantace penisu ohlásil tým rekonstrukčních a transplantačních chirurgů z Johns Hopkins Hospital v Baltimoru ve Spojených státech amerických. Plánovaným příjemcem je vysloužilý voják z války v Afghánistánu, který utrpěl

válečné genitourinální poranění. Nemocniční rada ve spolupráci s Oddělením pro záležitosti válečných veteránů výkon schválila a je připravena krýt a logistický zajistit i dalších 60 transplantací u podobně postižených veteránů.

Závěr

Transplantace penisu je technicky proveditelná, jak bylo prokázáno v experimentu, zkušenostmi s replantací i zatím výjimečným provedením u tří pacientů v humánní praxi. Současné klinické zkušenosti ukazují, že tento výkon je možné provést u všech nejčastějších příčin ztráty penisu, tj. po traumatu (Guangzhou), komplikaci rituální obřízky (Cape Town) i po amputaci kvůli zhoubnému nádoru (Boston). Etické aspekty této operace jsou v současnosti ve vztahu k jiným prováděným rekonstrukčním transplantacím podrobně probrány a rozpory jsou akceptovatelné. Smysluplnost transplantace penisu nelze posuzovat všeobecně, ale v kontextu regionálním. Existují země, ve kterých muž bez tohoto orgánu nemůže z důvodů rituálních nebo náboženských vůbec plnohodnotně sociálně žít. Nicméně přítomnost penisu je důležitá pro všechny muže, což prokazují zkušenosti s válečnými poraněními. Jedna z prvních otázek vojáků se zraněními v oblasti pánve směřuje k přítomnosti a funkčnosti pohlavního údu. U vojáků s genitourinálním poraněním (většinou se jedná o mladé muže), kteří ztratí naději na normální intimní život, je velmi vysoký výskyt suicidii. Z tohoto aspektu může být výkon chápán jako potenciálně život zachraňující. V případě transplantace penisu je nutné zohlednit a zvládnout i specifické



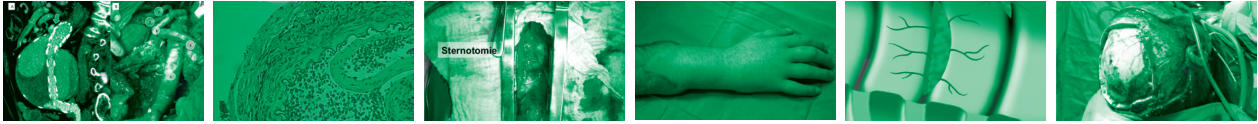
Obr. 26.5 Schéma spojení cév a nervů u transplantace penisu provedené v Bostonu

psychologické aspekty, a to nejen u pacienta, ale také u jeho partnerky, protože touto operací se zasahuje do intimního života obou.

Literatura

- Chelmonnski A, Jablecki J, Sycz Z. Composite allotransplantations of knee joint, larynx, uterus, abdominal wall, face and penis. *Ann Transplant* 2007; 12(3): 5–11.
- Akyurek M, Ozkan O, Safak T, Ozgentas HE, Dunn RM. The penile flap in the rat: Description and autotransplantation. *Ann Plast Surg* 2005; 55: 94–100.
- Bateman C. World's first successful penis transplant at Tygerberg Hospital. *S Afr Med J* 2015; 105: 251–252.
- Biswas G. Technical considerations and outcomes in penile replantation. *Semin Plast Surg* 2013; 27(4): 205–210.
- Cerulo CL Jr, Li K, Salinas HM, Treiser MD, Schol I, Barrisford GW, McGovern FJ, Feldman AS, Grant MT, Tanrikut C, Lee JH, Ehrlichman RJ, Holzer PW, Choy GM, Liu RW, Ng ZY, Lellouch AG, Kurtz JM, Austen WG Jr, Winograd JM, Bojovic B, Eberlin KR, Rosales IA, Colvin RB, Ko DSC. Penis transplantation: First US experience. *Ann Surg* 2017 May 15. doi: 10.1097/SLA.0000000000002241.
- Cohen BE, May JW, Daly JSF. Successful clinical replantation of an amputated penis by microvascular repair. *Plast Reconstr Surg* 1977; 59: 276–280.
- Cox G, Krieger JN, Morris BJ. Histological correlates of penile sexual sensation: does circumcision make a difference? *Sex Med* 2015; 3: 76–85.
- Ehrich WS. Two unusual penile injuries. *J Urol* 1929; 21: 239.
- El-Bahnasawy MS, El-Assmy A, El-Sawy E, Ali-El Dein B, Shehab El-Dein AB, Refaie A, El-Hammady S. Critical evaluation of the factors influencing erectile function after renal transplantation. *Int J Impot Res* 2004; 16: 521–526.
- Ficke JR, Eastridge BJ, Butler FK. Dismounted complex blast injury report of the army dismantled complex blast injury task force. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73(Suppl): S520.
- Fuoco M, Cox L, Kinahan T. Penile amputation and successful reattachment and the role of winter shunt in postoperative viability: A case report and literature review. *Can Urol Assoc J* 2015; 9(5–6), E297–299.
- Halata Z, Munger BL. The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. *Brain Res* 1986; 371: 205–230.
- Hoebek P. Re: Weillie Hu, Jun Lu, Lichao Zhang, et al. A preliminary report of penile transplantation. *Eur Urol* 2006; 50: 851–853. *Eur Urol* 2007; 51: 1144–1147.
- <http://edition.cnn.com/2015/06/12/health/penis-transplant-south-africa-pregnancy/>
- <http://t.co/ldZGfd0Gr7> pic.twitter.com/21j3PEY3Ls
- <http://www.baltimoresun.com/health/bs-hs-penis-transplant-20160112-story.html>
- <http://www.bbc.com/news/health-31876219>
- http://www.nbcnews.com/id/14905485/ns/health-mens_health/t/first-penis-transplant-reversed-after-two-weeks/
- http://www.nytimes.com/2016/05/17/health/thomas-manning-first-penis-transplant-in-us.html?_r=0
- Hu W, Lu J, Zhang L, Wu W, Nie H, et al. A preliminary report of penile transplantation: part 2. *Eur Urol* 2006; 50: 1115–1116.
- Hu W, Lu J, Zhang L, Wu W, Nie H, Zhu Y, Deng Z, Zhao Y, Sheng W, Chao Q, Qiu X, Yang J, Bai Y. A preliminary report of penile transplantation. *Eur Urol* 2006; 50: 851–853.
- Dubernard J-M. Penile Transplantation? *Eur Urol* 2006; 50: 664–665.
- Jeziar JR, Brady JD, Schlossberg SM. Management of penile amputation injuries. *World J Surg* 2001; 25: 1602–1609.
- Ko D, Li K, Salinas H, Schol I, Treiser M, McGovern F, Feldman A, Bojovic B, Winograd J, Grant M, Ehrlichmann R, Tanrikut C, Lee J, Choy G, Liu R, Rosales I, Colvin R, Eberlin K, Cetrulo C Jr. Penis transplantation: First U.S. Experience. ATC abstracts. Dostupné na: <http://atcmeetingsabstracts.com/abstract/penis-transplantation-first-u-s-experience/>
- Koga H, Yamataka A, Wang K, Kato Y, Lane GJ, Kobayashi H, Sueyoshi N, Miyano T. Experimental allogenic penile transplantation. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1802–1805.

26. Lagoda G, Xie Y, Sezen SF, Hurt KJ, Liu L, Musicki B, Burnett AL. FK506 neuroprotection after cavernous nerve injury is mediated by thioredoxin and glutathione redox systems. *J Sex Med* 2011; 8(12): 3325–3334.
27. Li J, Qin F, Han P, Yuan J. Penile transplantation: A long way to routine clinical practice. *Pak J Med Sci* 2017; 33(2): 493–497.
28. Zhang L-Ch, Zhao Y-B, Hu W-L. Ethical issues in penile transplantation. *Asian Journal of Andrology* 2010; 12: 795–800.
29. Mulhall JP, Müller A, Donohue JF, Golijanin D, Tal R, Akin-Olugbade Y, Kobylarz K, Cohen-Gould L, Bennett NE, Scardino P. FK506 and erectile function preservation in the cavernous nerve unjury model: optimal dosing and timing. *J Sex Med* 2008; 5(6): 1334–1344.
30. Oriji GK, Keiser HR. Role of nitric oxide in cyclosporine A – induced hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 849–855.
31. Seyam RM, Kattan SA, Assad LW, El-Sayed RM, Almohanna FH. Penile autotransplantation in rats: An animal model. *Urology Annals* 2013; 5(4) 255–258.
32. Riach O, El Majdoub A, Tai M, El Ammari JE, El Fassi MJ, Khallouk A, Farih H. Successful replantation of an amputated penis. A case report and review of the literature. *J Med Case Reports* 2014; 8: 125–127.
33. Sezen SF, Hoke A, Burnett AL, Snyder SA. Immunophilin ligand FK506 is neuroprotective for penile innervation. *Nat Med* 2001; 7: 1073–1074.
34. Sezen SF, Lagoda G, Burnett AL. Role of immunophilins in recovery of erectile function after cavernous nerve injury. *J Sex Med* 2009; 6: 340–346.
35. Sonmez E, Nasir S, Siemionow M. Penis allotransplantation model in the rat. *Ann Plast Surg* 2009; 62: 304–310.
36. Sopko NA, Matsui H, Lough DM, Miller D, Harris K, Kates M, Liu X, Billups K, Redett R, Burnett AL, Brandacher G, Bivalacqua TJ. Ex vivo model of human penile transplantation and rejection: implications for erectile tissue physiology. *Eur Urol* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.006>
37. Sopko NA, Tuffaha SH, Lough D, Brandacher G, Lee WPA, Bivalacqua TJ, Redett RJ, Burnett AL. Penile allotransplantation for complex genitourinary reconstruction. *J Urol* 2017 Mar 10. pii: S0022-5347(17)39244-3. doi: 10.1016/j.juro.2016.10.134 [Epub ahead of print]. Review.
38. Tian Y, Ji ZG, Tang YW, Zhang L, Lü WC, Lin J, Guo HB, Xie ZL, Sun W, Du LD, Ao JH, Ma LL, Chen LS, Xu YC. Prevalence and influential factors of erectile dysfunction in male renal transplant recipients: a multiple center survey. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 795–799.
39. Tiftikcioglu YO, Erenoglu CM, Lineaweaver WC, Zhang F. Perioperative management of penile transplantation. *Microsurgery* 2016; 36: 271–275. Editorial.
40. Tuffaha SH, Budihardjo JD, Sarhane KA, Azoury SC, Redett RJ. Expect skin necrosis following penile replantation. *Plast Reconstr Surg* 2014; 134(6): 1000e–1004e. doi: 10.1097/PRS.0000000000000901
41. Tuffaha SH, Cooney DS, Sopko NA, Bivalacqua TJ, Lough DM, Cooney CM, Brandacher G, Lee WA, Burnett AL 2nd, Redett RJ. Penile transplantation: an emerging option for genitourinary reconstruction. *Transpl Int* 2017; 30(5): 441–450. doi: 10.1111/tri.12928 [Epub 2017 Mar 5]. Review.
42. Tuffaha SH, Sacks JM, Shores JT, Brandacher G, Lee WP, Cooney DS, Redett JR. Using the dorsal, cavernosal, and external pudendal arteries for penile transplantation: technical considerations and perfusion territories. *Plast Reconstr Surg* 2014; 134(1): 111e–119e. doi: 10.1097/PRS.0000000000000277
43. van der Merwe A, Zarrabi A, Zühlke A, Barsdorf N, Moosa R. Lessons learned from the world's first successful penis allotransplantation. *J Mater Sci: Mater Med* 2017; 28: 27.
44. Volkmer BG, Maier S. Successful penile replantation following autoamputation: Twice! *Int J Impot Res* 2002; 14: 197–198.
45. Hu W, Lu J, Zhang L, Wu W, Nie H, Zhu Y, Deng Z, Zhao Y, Sheng W, Chao Q, Qiu X, Yang J, Bai Y. A preliminary report of penile transplantation. *Eur Urol* 2006; 50: 851–853
46. Zhao Y, Hu W, Zhang L, Guo F, Wang W, Wang B, Zhang Ch. Penis allotransplantation in beagle dog. *BioMed Res Int* 2016; 2016: 1489204. doi: 10.1155/2016/1489204 [Epub 2016 Feb 8].
47. Zhong Z, Dong Z, Lu Q, Li Y, Lv C, Zhu X, Zhao X, Zhang X, Morales F, Ichim TE. Successful penile replantation with adjuvant hyperbaric oxygen treatment. *Urology* 2007; 69: 983–985.



Transplantace šlach

Martin Molitor

Rozsáhlá ztráta šlachového aparátu, zejména v oblasti předloktí a ruky, může být z hlediska funkčního ekvivalentní k úplné ztrátě končetiny. K rekonstrukci se standardně využívají autologní tkáň, tedy šlachy s méně důležitou nebo nahraditelnou funkcí. V případě větší ztráty je ale obtížné až nemožné získat dostatečné množství šlachových náhrad. V tom případě se dají ještě využít fasciální pruhy nejčastěji z fascia lata. U komplexnějších ztrát šlach a svalů je také možné provést mikrochirurgickou rekonstrukci pomocí funkčních inervovaných svalových jednotek, například přenos musculus gracilis k rekonstrukci flexorů nebo extenzorů ruky, transfer m. latissimus dorsi k rekonstrukci bicepsu apod. Také je v určitých indikacích možné provést rekonstrukci ztracené funkce pomocí šlachových transferů agonistických svalů. Jsou však dvě situace, které vylučují možnost autologní rekonstrukce. První možností je odmítnutí pacienta, který si nepřeje odběr autologních šlachových transplantátů s možností ohrožení funkce a s následnými jizvami. Druhou možností je situace, kdy šlachová ztráta je větší než dostupné množství autologních materiálů u pacienta.

Vztah pacientů k možnosti alogenní transplantace šlach popisuje ve své studii Xie. Z 35 pacientů s defektem šlach po podrobném poučení 22 pacientů (63 %) usoudilo, že ztráta zdravých šlach převyšuje riziko spojené s rekonstrukcí pomocí šlachových alotransplantátů a přiklonili se k této alternativě rekonstrukce.

Doposud pouze v jedné studii u dvou pacientů byl proveden vaskularizovaný přenos alogenního šlachového transplantátu, všechny ostatní štěpy byly nevaskularizované. Podobně jako u nervových alogenních štěpů tyto výkony nenaplní klasifikaci transplantace vaskularizovaných kompozitních alograftů (VCA). Vzhledem k aktuálnosti a frekvenci šlachových poranění a vzhledem k tomu, že se tato

poranění dostávají k řešení do rukou klasických chirurgů, traumatologů, ortopedů a plastických chirurgů, problematiku pro přehled uvádíme.

27.1 Imunologické vlastnosti šlach

Šlachy jsou tvořené převážně z kolagenu a malé frakce elastinu uložených v proteoglykanové matrix. Kolagenová vlákna jsou zodpovědná za tenzní sílu šlachy, elastická vlákna umožňují flexibilitu, extenzibilitu a dovolují rovněž dlouhotrvající deformabilitu šlachy. Proteoglykanová matrix je důležitá pro viskoelastické vlastnosti. Zralá šlacha je charakteristická jen minimálním obsahem buněčných elementů. Přibližně 95 % buněk tvoří tenoblasty a tenocyty, zbytek tvoří synoviální buňky šlachové pochvy, chondrocyty v místě úponů šlachy a vaskulární buňky. Z důvodu malého obsahu buněčné složky je šlacha jen velmi málo imunogenní. Proto se v případě nemožnosti využití alogenních tkání nabízí použití alogenních šlachových transplantátů s žádnou či pouze dočasnou minimální imunopresivní terapií.

27.2 Hojení a inkorporace šlachových alotransplantátů

Hojení šlachy prochází třemi stadii. První, zánětlivá fáze je typická bohatou zánětlivou celularizací a produkcí velkého množství cytokinů, lymfokinů, růstových faktorů apod. Dochází zejména k mohutné vaskulární stimulaci a proliferaci kolagenu typu III z rekrutovaných fibrocytů. Po několika dnech přechází zánětlivá fáze do fáze proliferační s produkcí extracelulární matrix a kolagenu typu III. V této fázi rovněž dochází k bohaté infiltraci buňkami, které jsou zodpovědné za odbourání přebytké tekutiny

a poškozených tkání. V poslední, remodelační fázi dochází k postupné redukci celulární složky zhojené šlachy a náhradě kolagenu III za kolagen I. Kolagenová vlákna se postupně konsolidují a uspořádávají ve směru hlavního tahu šlachy se zvýšením její pevnosti a tenzní síly. Remodelační fáze nastává cca 6–8 týdnů po úrazu a trvá cca 1–2 roky.

Celkový osud šlachových alotransplantátů není doposud zcela objasněn. Tenocyty v průběhu odběru a zpracování nejspíše částečně nebo kompletně ztratí viabilitu. Není známo, zda, kdy a jak autologní tenocyty pronikají do štěpu, nicméně je prokázáno, že se tam objeví a přes jisté stadium chimérismu postupně nahrazují alogenní elementy. Není však zřejmé, zda je výměna tenocytů důležitá pro vlastní funkci šlachy či nikoliv.

Dosavadní klinické zkušenosti ukazují, že po zhojení alogenních šlachových štěpů je spojení mezi štěpem a pahýlem recipientovy vlastní šlachy pevné. Šlachový aloštěp je vitální a jsou přítomné srůsty stejného charakteru jako u autologních šlachových transferů a rekonstrukcí.

Studii bylo rovněž prokázáno, že čerstvě zmrazené a lyofilizované šlachové štěpy si z větší části zachovávají své mechanické vlastnosti ve smyslu elasticity a odolnosti vůči tahu. Tyto mechanické vlastnosti jsou po procesování přibližně o 1/3 nižší, než jsou vlastnosti normální vitální šlachy, ale neliší se od mechanických vlastností autologních šlachových štěpů. Šlachy je možné také dlouhodobě skladovat a uchovávat s jen minimální alterací mechanických vlastností.

27.3 Indikace ke šlachové alotransplantaci

Všeobecné akceptované indikace k tomuto výkonu nejsou stanovené a výkony jsou spíše raritní. Nicméně Xie z Výzkumného centra pro chirurgii ruky v Nantongu v Číně stanovil tato osobní kritéria:

1. Pacient po podrobném poučení jasně a jednoznačně projeví svou žádost o využití šlachového alotransplantátu místo rekonstrukce pomocí autologních štěpů.
2. Je potřebná mnohočetná rekonstrukce šlach s nutností využití více odběrových míst, nebo objem požadovaných štěpů není u pacienta dosažitelný.
3. Rekonstrukce malého funkčního postižení, u kterého pacient odmítá odběr vlastní tkáně (např. rekonstrukce jedné šlachy extenzor digitorum communis apod.).

27.4 Transplantace šlach v experimentu

Při výzkumu alogenní transplantace šlach se týmy soustředily na následující:

- imunogenní vlastnosti šlachových transplantátů a jejich další ovlivňování
- zpracování šlachových transplantátů a možnosti jejich skladování
- mechanické vlastnosti šlachových štěpů po zpracování
- zlepšování skluzných vlastností transplantátů a prevence vzniku adhezí
- funkční výsledky po transplantaci

Jednotlivé oblasti sledování se navzájem prolínají a většinou jedna studie sleduje a odpovídá na více otázek současně.

Důležitost šlachové pochvy pro klouzání šlachy je známá již dlouho. Peacock již v roce 1960 navrhoval jako prevenci srůstů odběr takzvaného kompozitního šlachového štěpu, tedy štěpu, který obsahuje oba flexory a šlachovou pochvu. V experimentu prokázal, že kompozitní šlachové štěpy odebrané z lidských kadaverů po implantaci do břišní stěny psů a králíků, kde byly ponechány 1–6 měsíců, byly při exploraci zcela zachované. Srůsty byly mezi šlachovou pochvou a okolní tkání, nicméně uvnitř šlachové pochvy byly šlachy volně pohyblivé, bez srůstů a s dostatečným množstvím synoviální tekutiny. Implantace xenogenních štěpů nevyvolala infekční ani rejekční komplikace. Od té doby se v literatuře objevuje pojem extrasynoviální štěpy pro šlachové štěpy bez synoviální pochvy a intrasynoviální štěpy pro kompozitní šlachové štěpy se synoviální pochvou.

Raghavan na xenotransplantačním modelu studoval imunogenní vlastnosti decelularizovaného štěpu a jeho tenzní sílu. Humánní šlachové štěpy byly rozděleny do dvou skupin. V první byly štěpy bez zpracování, ve druhé byly chemicky decelularizované. Po procesování byly štěpy vyšetřeny na přítomnost HLA antigenů. Poté byly párovitě (jeden štěp z obou skupin) implantovány pod kůži na záda krysy. Dva a 4 týdny po implantaci byly štěpy vyšetřeny na známky rejekce a tenzní sílu. V obou časových periodách decelularizované štěpy byly bez známek rejekce a vykazovaly lepší mechanické vlastnosti než štěpy bez decelularizace, které byly bohatě infiltrovány B lymfocyty.

Ramesh v bovinním výzkumu sledoval rozdíly mezi aloštěpy decelularizovanými, pak konzervovanými v 1%

glutaraldehydu a autologními štěpy. Ve všech případech měly acelulárních štěpy lepší průběh hojení i funkční výsledek. U žádného štěpu nebyla pozorována reakce na cizí těleso, infekce nebo rejekce. Acelulární šlachové štěpy mohou být tedy dobrou náhradou autologní tkáně. Jako vedlejší benefit lze uvést, že při použití alogenních štěpů se zkrátí výkon, protože nebylo nutné šlachové štěpy odebírat.

Jiná studie sledovala na králičím modelu efekt repopulace acelulárních šlachových štěpů kmenovými buňkami získanými z kostní dřevě, tuku, tenocytů a fibroblastů šlachové pochvy. Po decelularizaci byly štěpy *in vitro* osídleny jednotlivými buněčnými typy a histologicky vyšetřeny. Následně byly implantovány do defektu hlubokého flexoru a po 6 týdnech byly znova vyjmuty a vyšetřeny. Nejefektivnější v osídlování byly kmenové buňky získané z tukové tkáně. Nicméně všechny buněčné typy dostatečně osídlily štěp a 6 týdnů po implantaci byly bezpečně detekovatelné.

Další pokus na králicích provedl Thorfinn. Decelularizované šlachové štěpy *in vitro* osídlil samčími tenocyty. Takto ošetřené šlachy implantoval samičkám a vyšetřil po 3, 6, 12 a 30 týdnech. Třetí a 6 týden bylo osídlení samčími tenocyty výraznější než samičími. Postupně byly samčí tenocyty nahrazované samičími a po 12. týdnu byl proces repopulace ukončen.

Haslund odebíral flexor digitorum longus u myši a prováděl decelularizaci a lyofilizaci. Po transplantaci na příjemce autor popisuje, že lyofilizované šlachové štěpy vykazovaly 28. den po výkonu pětkrát lepší koeficient klouzání než autologní štěpy. Mezi štěpy nebyly žádné rozdíly v mechanických vlastnostech. U lyofilizovaných aloštěpů byla také zjištěna zvýšená genová exprese růstového a diferenciačního faktoru 5 (Gdf5).

Další tým využil tento poznatek a obohatil lyofilizované alogenní šlachové štěpy růstovým a diferenciačním faktorem Gdf5. Výsledky po zhojení potvrdily zlepšenou klouzavost šlach, která se promítla do zlepšené hybnosti kloubů v porovnání s neobohacenými štěpy. Kromě toho tento výzkum prokázal, že šlachové štěpy mohou kromě rekonstrukce sloužit i jako nosné médium pro různé působky a léky.

Na Mayo Clinic ve Spojených státech amerických byl ve výzkumu na psech sledován efekt carbodiimid-derivovaného želatinového polymeru kyseliny hyaluronové na extrasynoviální autologní šlachové štěpy. Výsledky prokázaly *in vivo* sníženou rezistenci štěpů vůči klouzání.

Zhang zkoumal stejný efekt u intrasynoviálních štěpů a potvrdil významně lepší klouzání a sníženou pracovní zátěž při flexi ve srovnání se štěpy procesovanými pouze s fyziologickým roztokem.

Další samostatné studie ve svých pokusech *in vitro* a *in vivo* na psech prokázaly, že nejmenší adheze mají intrasynoviální alogenní štěpy zpracované metodou carbodiimid-derivovaného želatinového polymeru kyseliny hyaluronové. Naopak největší adheze měly extrasynoviální aloštěpy bez povrchové modifikace.

Na základě předchozích výzkumů Chong usoudil, že klíčové je zpracování štěpů a jejich využití jako matrice pro tkáňové inženýrství. V sérii pokusů na králičím modelu nejdříve *in vitro* provedl decelularizaci a následně repopulaci autologními tenocyty. Prokázal, že nasazené autologní tenocyty jsou schopné osídlit alogenní šlachový štěp. Následně *in vivo* implantoval takto zpracované štěpy králíkům se šlachovým poraněním v zóně 2. Půl roku po transplantaci šlachové štěpy vykazovaly konstantní tenzní sílu i biomechanickou stabilitu. Autor definoval optimální šlachovou náhradu jako šlachový alogenní štěp s maximální biomechanickou silou a skluznými vlastnostmi, s minimální bioreaktivitou a antigenicitou a se zanedbatelným rizikem infekce nebo přenosu nemoci.

Při hojení šlach se největší procento selhání rekonstrukce projevuje v oblasti inserce šlachy. Tým lékařů z univerzity ve Stratfordu proto provedl výzkum na humánních kadaverech s rekonstrukcí flexorového aparátu pomocí šlachového štěpu hlubokého flexoru včetně části kosti v místě inserce šlachy. Část štěpů byla zpracována decelularizací, druhá část zůstala bez zpracování. Po odběru šlachových štěpů a zpracování byly tyto zpátky zakotvené na prsty. Pomocí testovacího zařízení byly pak sledovány rozdíly v pevnosti šlachových štěpů. Autoři zjistili, že nebyl signifikantní rozdíl ve smyslu rezistence proti maximální zátěži mezi decelularizovanými a neprocesovanými šlachovými štěpy. K ruptuře obou typů štěpů docházelo při síle průměrně 68 N. Vzhledem k tomu, že zátěž flexorů je při pasivní flexi cca 9 N, aktivní flexi 34 N a při úchopu a laterální špetce cca 66 N, je popsán typ rekonstrukce s kostním blokem dostatečně pevný u obou typů štěpů. Pouze při úchopu mezi špičky dvou prstů (tip pinch) je vyvinutá tenzní síla vyšší, a sice 110 N.

Výsledky mnohých experimentálních prací v oblasti alogenní transplantace šlachových štěpů lze shrnout do několika bodů:

- Intrasynoviální štěpy mají menší výskyt adhezí než extrasynoviální štěpy.
- V klinické praxi není možný odběr intrasynoviálních autologních štěpů bez poškození funkce. Intrasynoviální štěpy od dárců mohou být pohotově k dispozici.
- Zpracování šlach decelularizací snižuje imunitní potenciál, ale neohrožuje signifikantně mechanické vlastnosti štěpů.
- Existují možnosti zpracování štěpů, které zlepší jejich skluzné vlastnosti, což se projeví v lepší hybnosti.
- Využití alogenních štěpů s sebou přináší benefity zkrácení operačního času a odstranění rizika morbidity dárcovského místa štěpu.

27.5 Klinické využití alogenních šlachových štěpů

Již v roce 1959 byla Peacockem provedena transplantace nevascularizovaného flexorového šlachového komplexu obsahujícího oba flexory – šlachovou pochvu a peritenonium, který autoři nazvali kompozitní šlachový štěp. Dle současné terminologie se jednalo o intrasynoviální šlachový štěp. V průběhu následujících let byla u deseti pacientů provedena transplantace jedenácti těchto štěpů. Šlachy byly po odběru naložené ve fyziologickém roztoku s penicilinem a ochlazeny na 4 °C. Po transplantaci nebyla použita imunosupresivní terapie. Pasivní procvičení kloubů se po operaci provádělo jednou týdně, aktivní rehabilitace byla zahájena 5 týdnů po transplantaci. U sedmi prstů byl výsledek výborný s dosažením plné aktivní hybnosti. U jednoho pacienta s dvojitou transplantací byl na jednom prstu funkční výsledek s plnou aktivní flexí, na druhém prstu s 50% aktivní hybností. U dvou pacientů nebyla obnovena žádná aktivní flexe. Jeden pacient v době publikace výsledků ještě nebyl z důvodu krátkého sledování vyhodnocen. Pouze u jednoho pacienta s neúspěšnou transplantací byla provedena chirurgická revize. Šlachy byly vitální a mezi šlachami a pochvou nebyly žádné srůsty. Nicméně podél obnažených konců šlachových štěpů byla přítomná tuhá kontrahující vazivová tkáň. Ani u jednoho pacienta se neprojevily infekční nebo rejekční komplikace. U dvou pacientů došlo 2 týdny po výkonu k nevysvětlnému zvětšení regionálních uzlin, které spontánně vymizelo do 10 dnů.

V roce 1966 provedl Furlow u jednoho pacienta transplantaci flexorových šlachových kompozitních

celků. Odběr byl proveden od mrtvého dárce se skladováním aloštěpů přes noc v lednici ve fyziologickém roztoku s penicilinem. Druhý den byly šlachové komplexy transplantovány příjemci. Funkční výsledek byl výborný s následným sledováním 47 let se silnou flexí všech prstů do dlaně. Autor v roce 2014 při diskuzi uvádí, že v době transplantace byl proces velice jednoduchý a přímočarý. K provedení výkonu stačilo rutinní vyšetření dárce a souhlas jeho rodičů. Informovaný souhlas k výkonu od příjemce a povolení rodičů dárce k odběru štěpu byl formou gentlemanké domluvy stvrzeným potřesením rukou.

V podstatě stejnou operaci s transplantací komplexu obou flexorových šlach s pochvou a poutky s výbornými výsledky u dvou pacientů popisuje Asencio. Transplantáty byly odebrány od mladých zdravých jedinců, kteří zemřeli na závažné trauma. Štěpy byly ponořené do roztoku rifampicinu a dimethyl-sulfoxidu a několik měsíců byly zmrazené. Po transplantaci nebyla použita imunosupresivní terapie a po výkonu byla ihned zahájena rehabilitace dle Kleinerta. Oba pacienti se vrátili do práce 8 měsíců po operaci a celkové sledování bylo 5 let. U obou pacientů byla dosažena téměř plná funkce.

V roce 1985 v První lidové nemocnici v Šangaji provedli transplantaci osteotendinózního zmrazeného alograftu v kombinaci s mikrochirurgickým neurovaskulárním autologním lalokem z nohy k rekonstrukci palce ruky u deseti pacientů. Imunosupresivní terapie nebyla použita a u žádného pacienta nedošlo k rejekci. Výkony měly dobré funkční výsledky a morbidita odběrového místa laloku byla minimální. Ze stejného pracoviště pak vychází v roce 2000 reference o 270 pacientech s rekonstrukcí palce ruky podobnou technikou s použitím kompozitního aloštěpu obsahujícího část kostěného článku, kloub a šlachu s pochvou v kombinaci s mikrochirurgickým autologním lalokem obsahujícím kůži a nehet palce nohy. Po zhojení byla výborná funkce palce, zejména opozice (72 % pacientů). Čítí se obnovilo po 3–8 měsících a dvoubodová diskriminace byla 3–18 mm. Izotopové vyšetření u 24 pacientů prokázalo vaskularizaci alogenního štěpu. U části pacientů však byla přítomna Charcotova artropatie transplantovaného kloubu a osteoporóza, která mohla být způsobena ischemickou degenerací nebo chronickou rejekcí.

Wendt v roce 1991 a 2002 také popisuje rekonstrukci palce ruky pomocí čerstvě zmrazeného osteo-artro-tendinózního aloštěpu s autologním kožním

lalokem a s 12letým sledováním. Imunosupresivní terapie nebyla použita. Funkce prstů byla příznivá a dárčovské tkáně byly osídlené příjemcovými buňkami.

V roce 1988 ve Francii Gimberteau et al. provedli dvakrát transplantaci čerstvého vaskularizovaného flexorového šlachového systému vyživovaného ulnární arterií. Výkonu předcházela podrobná studie prokrvení šlachového aparátu, dlouhodobé zkušenosti s rekonstrukčními operacemi šlach a také uvedení cyklosporinu A jako účinného imunosupresivního léku. Šlachový štěp byl jednou odebrán od živého dárce, u kterého bylo z důvodu rezistentní a bolestivé neurofibromatózy rozhodnuto o amputaci prsteníku levé ruky. Ve druhém případě byl štěp odebrán od multiorgánového dárce. Příjemci byli jeden muž a jedna žena. Odběr alotransplantátu zahrnoval ulnární arterii s větvením pro flexory IV. prstu a kompletní systém šlachové pochvy a poutek včetně periostu článků prstu. Hluboký flexor byl v závěru výkonu odstraněn z malé incize ve šlachové pochvě. Štěp byl fixovaný k periostu prstu příjemce, cévní anastomózy byly provedené mezi ulnárními systémy dárce a příjemce. Ischemický čas byl 3 hodiny. Po výkonu nebyla nasazena antikoagulancia, pouze vazodilatancia a antibiotika po dobu 2 týdnů. Imunosuprese byla zahájena v den výkonu a obsahovala cyklosporin A. Po 6 měsících byla imunosupresivní terapie vysazena. Angiografie 2–3 měsíce po výkonu prokázala průchodnost anastomóz. Rehabilitace byla zahájena brzy po výkonu Kleinertovou technikou. U jednoho pacienta došlo k dehiscenci sutury na prstu, která byla řešena cross finger lalokem. U pacientů byla po výkonu flexe PIP kloubu 75–80° a DIP kloubu 50–55°. Před výkonem byla flexe v těchto kloubech 0°. U pacientů nedošlo k jiným komplikacím hojení, ke známám rejekce ani k jiným potížím při užívání imunosupresivní terapie.

Iglesias popisuje kazuistiku pacienta s komplexním poraněním pravé ruky. Rekonstrukce obsahovala přenos dvou prstů z nohy na ruku a malíček byl rekonstruovaný pomocí nevaskularizovaného kompozitního osteotendinózního alogenního štěpu ve spojení s nervovými alogenními štěpy a autologním radiálním mikrochirurgickým lalokem. Odběr tkání byl proveden od živého dárce, který odmítl replantaci. Transplantát měl 12 hodin teplé a 12 hodin studené ischemie. Výkon byl proveden v roce 1991, poté se pacient na 19 let ztratil ze sledování a nechodil ani na rehabilitace. Posléze se dostavil ke kontrole, kde uváděl, že neměl žádné chirurgické ani jiné kom-

plikace. Aktivní pohyb byl plný v MP kloubu, v IP kloubech byl pohyb minimální.

Tang publikoval v roce 2011 transplantaci šlachových aloštěpů kultivovaných s deoxyguanosinem a uskladněných při nízké teplotě nebo hluboce zmrazených u 24 pacientů. U čtyř pacientů byl rekonstruován flexorový aparát ruky, u ostatních extenzorový aparát ruky nebo nohy. Nedošlo ke komplikacím hojení, nebyla zaznamenána rejekce ani přenos nemoci. Po desetiletém sledování autoři uvádějí výborné a dobré výsledky u 75 % pacientů.

Další tým čínských autorů provedl mezi lety 2007–2011 alogenní šlachovou rekonstrukci u 22 pacientů (30 štěpů). Byla provedena rekonstrukce osmi flexorových, 18 extenzorových a čtyř jiných šlach ruky, které nebyly blíže specifikované. Délka transplantátovaných šlach byla mezi 6–15 cm, věk pacientů mezi 21–59 lety. Šlachové transplantáty byly po odběru promyté, ponořené do nutričního roztoku, ozářené a hluboce zmrazené (–80 °C). Po operaci byl použit semiaktivní režim rehabilitace, plná zátěž byla povolena 8 týdnů po výkonu. U žádného z 16 pacientů, kteří se dostavili na pravidelné kontroly, nebyly chirurgické ani jiné komplikace. Osm bylo po zhojení plně spokojených, dva spíše spokojeni a šest mírně spokojených. Hodnocení funkce ruky pacienty bylo ve čtyřech případech výborné, v sedmi dobré a v pěti případech uspokojivé. V článku autoři nepopisují objektivní funkční výsledek.

Šlachové nevaskularizované kryoprezervované alotransplantáty se od osmdesátých let 20. století běžně používají v ortopedické chirurgii k rekonstrukci předního a zadního zkříženého kolenního vazy, extenzorového aparátu kolene, patelární instability apod. V tomto případě se používají Achillova šlacha, ligamentum patellae, fascia lata, rotátorová manžeta, šlacha tibialis posterior a anterior a další. Užívání těchto štěpů je masivní, v roce 2003 distribuovaly tkáňové banky ve Spojených státech amerických více než 1,2 milionů tendo-skeletálních alograftů od více než 23 295 dárců. V průzkumu v roce 2006 více než 86 % ortopedů uvedlo, že využívají alogenní štěpy ve své praxi.

Závěr

Šlachové transplantáty jsou tvořené převážně kolagenními vlákny s minimální celulózní složkou a mají tedy jen minimální imunogenní kapacitu.

Dosavadní zkušenosti s provedenými šlachovými alogenními transplantacemi ukazují, že tyto štěpy, i přes vynechání imunosupresivní terapie, nevyvolávají žádné nepříznivé reakce ve smyslu rejekce nebo infekce. Alogenní šlachový štěp se v průběhu výkonu i hojení chová identicky jako autologní štěp. Doposud publikované dosažené funkční výsledky jsou také srovnatelné. Experimentální studie prokazují, že různým způsobem modifikované alogenní transplantáty mohou mít dokonce lepší fyziologické vlastnosti ve smyslu tvorby adhezí i klouzání v lůžku než standardně používané autologní štěpy. Mohou rovněž sloužit jako nosič pro různé působky a léky.

Rutiní použití této procedury ale zatím z důvodu omezených zkušeností nelze doporučit. Je spíše žádoucí podpořit experimentální i klinický výzkum v této oblasti zejména na pracovištích specializovaných na chirurgii ruky s možností zhodnocení dlouhodobých funkčních výsledků.

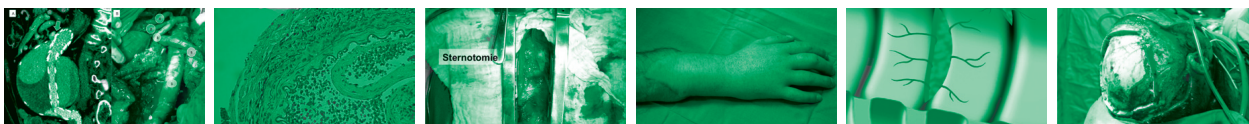
Zdá se, že procesované šlachové alotransplantáty mají potenciál otevřít novou éru v možnostech rekonstrukcí šlachového aparátu. Dá se očekávat, že stejně, jako je nyní k dispozici FDA schválený nervový alogenní decelularizovaný štěp (Avance, AxoGen, Inc, Alachua, Florida), v blízké budoucnosti se objeví na trhu stejný preparát šlachový.

Literatura

- Asencio G, Abihaidar G, Leonardi C. Human composite flexor tendon allografts. A report of two cases. *J Hand Surg* 1996; 21: 84–88.
- Basile P, Dadali T, Jacobson J, Hasslund S, Ulrich-Vinther M, Søballe K, Nishio Y, Drissi MH, Langstein HN, Mitten DJ, O'Keefe RJ, Schwarz EM, Awad HA. Freeze dried tendon allografts as tissue-engineering scaffolds for Gdf5 gene delivery. *Mol Ther* 2008; 16(3): 466–473.
- Bronstein J, Woon CY, Farnebo S, Behn AW, Schmitt T, Pham H, Castillo AB, Chang J. Physicochemical decellularization of composite flexor tendon-bone interface grafts. *Plast Reconstr Surg* 2013; 132(1): 94–102.
- Chang J. Studies in flexor tendon reconstruction: biomolecular modulation of tendon repair and tissue engineering. *J Hand Surg Am* 2012; 37(3): 552–561.
- Chong AK, Riboh J, Smith RL, Lindsey DP, Pham HM, Chang J. Flexor tendon tissue engineering: acellularized and reseed tendon constructs. *Plast Reconstr Surg* 2009; 123: 1759–1766.
- Docheva D, Müller SA, Majewski M, Evans CH. Biologics for tendon repair. *Advanc Drug Deliv Rev* 2015; 84: 222–239.
- Drake DB, Tilt AC, DeGeorge BR. Acellular flexor tendon allografts: a new horizon for tendon reconstruction. *J Hand Surg Am* 2013; 38: 2491–2495.
- Fox PM, Farnebo S, Lindsey D, Chang J, Schmitt T, Chang J. Decellularized human tendon-bone grafts for composite flexor tendon reconstruction: a cadaveric model of initial mechanical properties. *J Hand Surg Am* 2013; 38: 2323–2328.
- Furlow LT. Homologous flexor mechanism replacement in four fingers of one hand. Case report. *Plast Reconstr Surg* 1969; 43: 531–535.
- Gimberteau JC, Baduet J, Panconi B, Boileau R, Potaux L. Human allotransplant of a digital flexion system vascularized on the ulnar pedicle: a preliminary report and 1-year follow-up of two cases. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89(6): 1135–1147.
- Gimberteau JC. Ten years follow-up of two cases of vascularized digital flexor system allotransplantation. In Dubernard JM. (ed.) *Composite tissue allografts*. Paris: John Libbey Eurotext 2001: 41–42.
- Harner CD, Lo MY. Future of allografts in sports medicine. *Clin Sports Med* 2009; 28(2): 327–340.
- Hasslund S, Jacobson JA, Dadali T, Basile P, Ulrich-Vinther M, Søballe K, Schwarz EM, O'Keefe RJ, Mitten DJ, Awad HA. Adhesions in a murine flexor tendon graft model: autograft versus allograft reconstruction. *J Orthop Res* 2008; 26(6): 824–833.
- Hou MZ, Huang XG, Jia WX. Clinical evaluation of frozen-phalanx-joint-tendon-sheath composite tissue allograft. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2000; 14: 245–248.
- Huang SL, Hou MZ, Yan CL. Reconstruction of the thumb by a free pedal neurovascular flap and composite phalanx-joint-tendon homograft: a preliminary report. *J Reconstr Microsurg* 1985; 1: 299–303.
- Iglesias M, Butrón P, Palafox D, Cruz-Reyes AU. Digital reconstruction with a nonfrozen osteotendinous allograft, nerve allografts, and

- autogenous radial free flap. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015; 3(8): e488.
17. Ikeda J, Zhao C, Chen Q, Thoreson AR, An KN, Amadio PC. Compressive properties of cd-HA-gelatin modified intrasynovial tendon allograft in canine model in vivo. *J Biomech* 2011; 44(9): 1793–1796.
 18. Ikeda J, Zhao C, Sun YL, An KN, Amadio PC. Carodiimide-derivized hyaluronic acid surface modification of lyophilized flexor tendon: a biomechanical study in a canine in vitro model. *J Bone Joint Surg A* 2010; 92(2): 388–395.
 19. Karabekmez FE, Zhao C. Surface treatment of flexor tendon autograft and allograft decreases adhesion without an effect of graft cellularity: pilot study. *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470(8): 2552–2557.
 20. Kryger G, Chong AK, Costa M, Pham H, Bates SJ, Chang J. A comparison of tenocytes and mesenchymal stem cells for use in flexor tendon tissue engineering. *J Hand Surg Am* 2007; 32(5): 597–605.
 21. McAllister DR, Joyce JM, Mann BJ, Vangsness CT. Allograft update: the current status of tissue regulation, procurement, processing and sterilization. *Am J Sports Med* 2007; 35(12): 2148–2158.
 22. Minami A, Ishii S, Ogino T, Oikawa T, Kobayashi H. Effect of the immunological antigenicity of the allogeneic tendons of tendon grafting. *Hand* 1982; 14: 111–119.
 23. Peacock EE, Madden JW. Human Composite Flexor Allografts. *Ann Surg* 1967; 166(4): 624–629.
 24. Peacock EE, Petty J. Antigenicity of Tendon. *Surg Gynecol Obstet* 1960; 110: 187–192.
 25. Peacock EE. A study of the circulation in normal tendons and healing grafts. *Ann Surg* 1959; 149(3): 415–428.
 26. Peacock EE. Homologous composite tissue grafts of the digital flexor mechanism in human beings. *Trans Bull* 1960; 7: 418–421.
 27. Potenza AD, Melone C. Evaluation of freeze-dried flexor tendon grafts in the dog. *J Hand Surg Am* 1978; 3: 157–162.
 28. Raghawan SS, Woon CY, Kraus A, Megerle K, Choi MS, Pridgen BC, Pham H, Chang J. Human flexor tendon tissue engineering: decellularization of human flexor tendons reduces immunogenicity in vivo. *Tissue Eng Part A* 2012; 18(7–8): 796–805.
 29. Ramesh P, Kumar N, Sharma AK, Maiti SK, Kumar S, Charan K. Acellular and glutaraldehyde-preserved tendon allografts for reconstruction of superficial digital flexor tendon in bovines: part II – gross, microscopic and scanning electron microscopy observations. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2003; 50(10): 520–526.
 30. Ramesh R, Kumar N, Sharma AK, Maiti SK, Singh GR, Kumar S, Charan K. Acellular and glutaraldehyde-preserved tendon allografts for reconstruction of superficial digital flexor tendon in bovines: part I – clinical, radiological and angiographical observations. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2003; 50(10): 511–519.
 31. Robertson A, Nutton RW, Keating JF. Current trends in the use of tendon allografts in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surgery* 2006; 88(8): 988–992.
 32. Sun Y, Zhang Y, Li X. Analysis of reasons of tendon adhesions after tendon allograft. *Chin J Reparative Reconstr Surg* 2008; 22: 346–348.
 33. Tang L, Chen H, Cui T, Cheng G, Fang G, Ding X. Long-term effectiveness of tendon allograft for repairing tendon defect. *Zhong-guo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2011; 25(3): 341–343.
 34. Thorfinn J, Saber S, Angelidis IK, Ki SH, Zhang AY, Chong AK, Pham HM, Lee GK, Chang J. Flexor tendon tissue engineering: temporal distribution of donor tenocytes versus recipient cells. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124(6): 2019–2026.
 35. Tilt A, DeGeorge BR, Furlow LT, Drake DB. A Surgeon's Historical Perspective. Dr. Leonard Furlow on the Early Years of Human Composite Flexor Tendon Allografts. *Annals Plast Surg* 2014; 73(2): 121–123.
 36. Webster DA, Werner FW. Mechanical and functional properties of implanted freeze-dried flexor tendons. *Clin Orthop Relat Res* 1983; 180: 301–309.
 37. Wendt JR. Transplantation of an osteoarthrotendinous allograft with autogenous soft-tissue coverage for thumb reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1991; 88: 713–717.
 38. Wendt JR. Transplantation of an osteoarthrotendinous allograft with autogenous soft-tissue coverage for thumb reconstruction: A 12 year follow up. *Plast Reconstr Surg* 2002; 70: 818.

39. Wu YF, Chen CH, Cao Y, Avanesian B, Wang XT, Tang JB. Molecular events of cellular apoptosis and proliferation in the early tendon healing period. *J Hand Surg Am* 2010; 35: 2–10.
40. Wu YF, Zhou YL, Mao WF, Avanesian B, Liu PY, Tang JB. Cellular apoptosis and proliferation in the middle and late intrasynovial tendon healing periods. *J Hand Surg Am* 2012; 37: 209–216.
41. Xie GR, Tang JB. Allograft tendon for Second-Stage Tendon Reconstruction. *Hand Clin* 2012; 28: 503–509.
42. Zhang AY, Bates SJ, Morrow W, Pham H, Pham B, Chang J. Tissue-engineered intrasynovial tendons: optimization of acellularization and seeding. *J Rehabil Res Dev* 2009; 46(4): 489–498.
43. Zhang AY, Thorfinn JA, Saber S. Tissue engineered intrasynovial tendons: in vivo graft survival and tensile strength. *Eur J Plast Surg* 2010; 33(5): 283–289.
44. Zhang Y, Yang K, Zhu W. Experimental research and clinical application of allogenic tendon grafting. *Chin J Surg* 1995; 33: 563–566.
45. Zhao C, Sun YL, Amadio PC, Tanaka T, Ettema AM, An KN. Surface treatment of flexor tendon autografts with carbodiimide-derivized hyaluronic acid. An in vivo canine model. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88(10): 2181–2191.
46. Zhao O, Sun YL, Ikeda J et al. Improvement of flexor tendon reconstruction with carbodiimide-derivated hyaluronic acid and gelatin-modified intrasynovial allografts: study of a primary repair failure model. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92: 2817–2828.



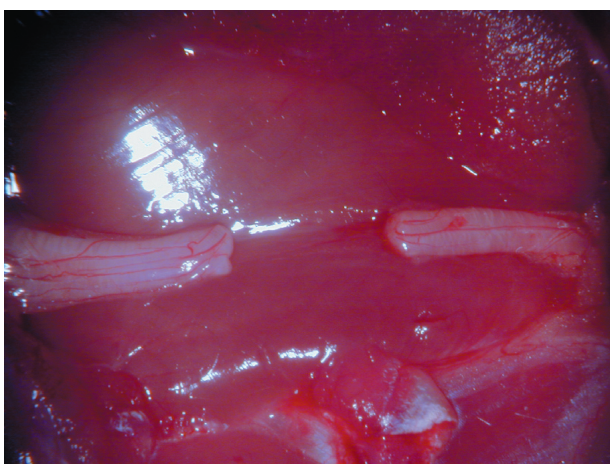
Transplantace nervů

Martin Molitor, Ivan Humhej

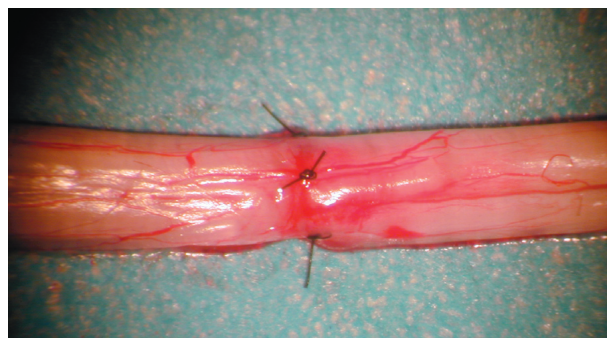
Poranění periferního nervu (PN) se vyskytuje přibližně u 3 % všech úrazů a může být způsobeno i iatrogeně neúmyslně nebo plánovaně u onkologické operativy. Představuje často významný medicínský a socioekonomický problém vzhledem k relativně frekventnímu postižení mladých jedinců a významné funkční ztrátě. Hojení poraněného nervu představuje složitou komplexní interakci mezi axony neuronů, podpůrnými (Schwannovými) buňkami, vazivovým stromatem a širokou škálou růstových faktorů a jiných působků.

I přes rozsáhlý výzkum v oblasti regenerace PN jsou výsledky nervových rekonstrukcí těžko předvídatelné, zřídka se dosáhne plné úpravy ztracené funkce. Často jsou výsledky regenerací nervů neuspokojivé a někdy jsou rekonstrukce zcela neúspěšné. Zlatým standardem s možností nejlepších výsledků je mikrosutura poraněného nervu end-to-end (obr. 28.1a–d). Ta ale často není možná, ať již z důvodu ztrátového poranění, nebo při odložené rekonstrukci pro retrakci nervových pahýlů. Přímá sutura ner-

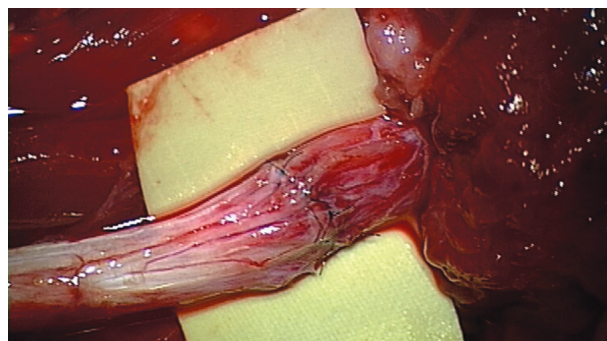
vu s defektem pod tahem přináší podstatně horší výsledky. Je prokázáno, že protažení nervu o více než 15 % zhoršuje jeho prokrvení. Dochází k poruše aktivace Schwannových buněk a k indukci intraneurální proliferace vaziva s tvorbou jizvy. Proto se doporučuje k vyloučení sutury nervu pod tahem využít přemostující náhradu (obr. 28.2a–g). V některých, spíše vzácných indikacích je také možné provést anastomózu nervu end-to-side (obr. 28.3a,b).



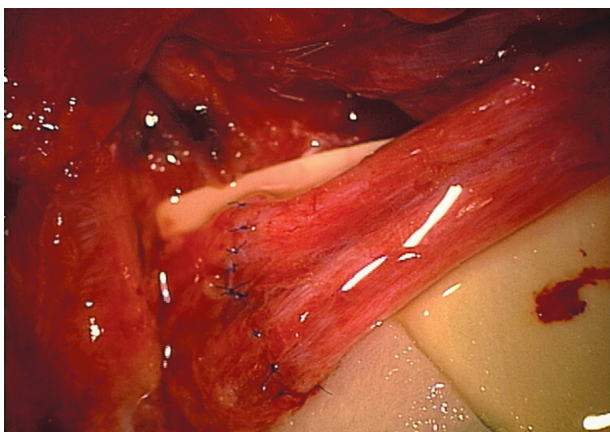
Obr. 28.1a Přerušný *n. ischiadicus* u krysy (z archivu autorů)



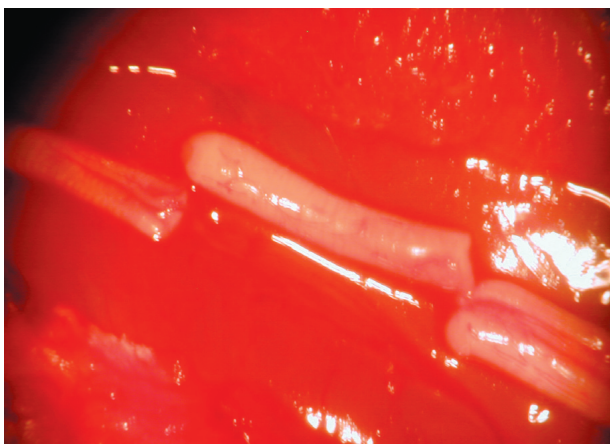
Obr. 28.1b Přerušný *n. ischiadicus* u krysy – anastomóza end-to-end (z archivu autorů)



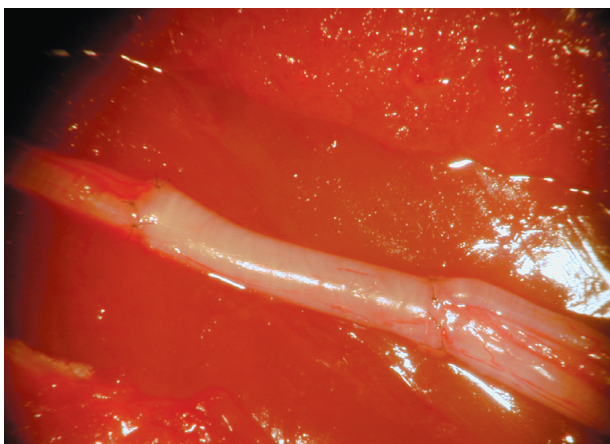
Obr. 28.1c Rekonstrukce *n. ulnaris* na distálním předloktí po řezném poranění nožem epineuro-perineurální suturou end-to-end (z archivu autorů)



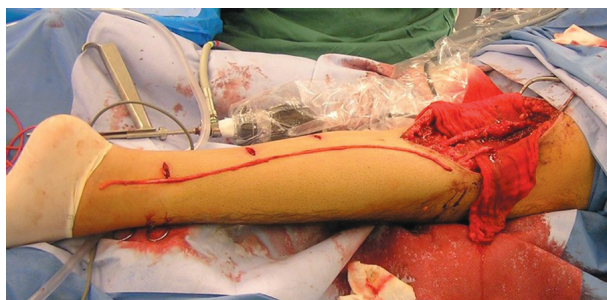
Obr. 28.1d Rekonstrukce *n. peroneus communis* za hlavičkou fibuly po řezném poranění snowboardem epineurální suturou end-to-end (z archivu autorů)



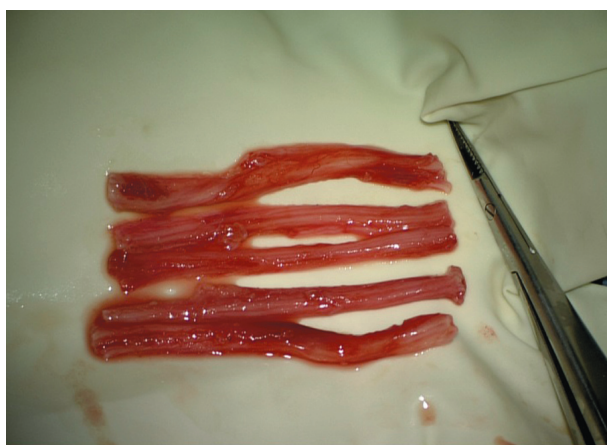
Obr. 28.2a Přerušný *n. ischiadicus* u krysy s připraveným autologním nervovým štěpem (z archivu autorů)



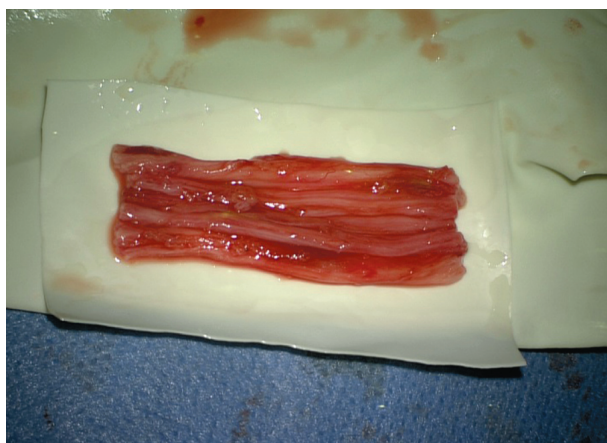
Obr. 28.2b Přerušný *n. ischiadicus* u krysy s autologním nervovým štěpem po sutuře (z archivu autorů)



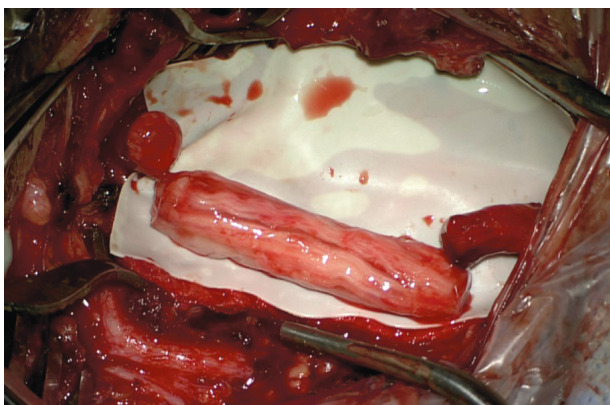
Obr. 28.2c Odběr *n. suralis* před rekonstrukcí trakční léze *n. tibialis* (z archivu autorů)



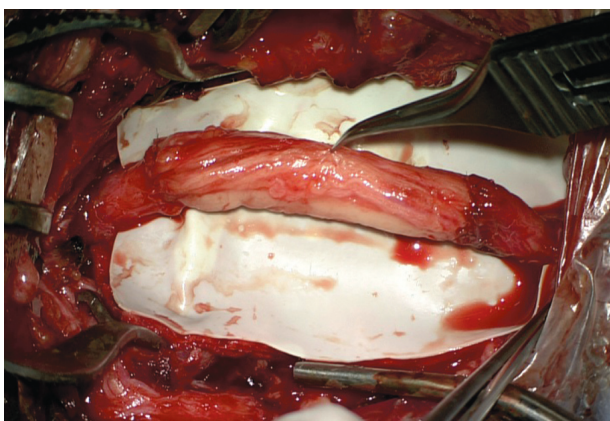
Obr. 28.2d Štěpy *n. suralis* odebrané a naporcované k rekonstrukci nervu (z archivu autorů)



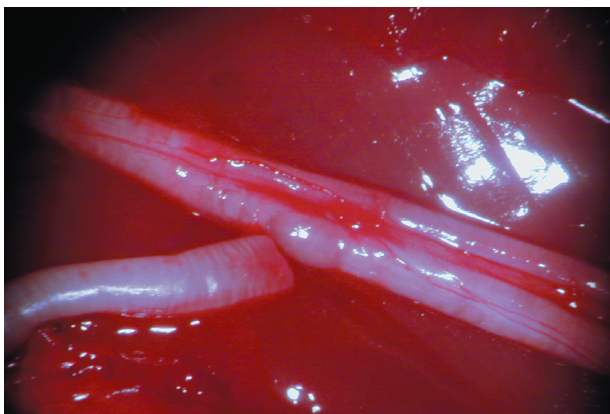
Obr. 28.2e Štěpy *n. suralis* připravené k rekonstrukci nervu (z archivu autorů)



Obr. 28.2f Štěpy *n. suralis* slepené fibrinovým lepidlem připravené k rekonstrukci kořene C5 po trakčním poranění brachiálního plexu (z archivu autorů)



Obr. 28.2g Rekonstrukce trakční léze kořene C5 po poranění brachiálního plexu za pomoci autologních štěpů *n. suralis* slepených fibrinovým lepidlem (z archivu autorů)



Obr. 28.3a Příprava k anastomóze nervu *end-to-side* u krysy s epineurálním oknem v dárcovském nervu (z archivu autorů)



Obr. 28.3b Ukončená anastomóza nervu *end-to-side* u krysy (z archivu autorů)

Jako neoptimálnější se stále jeví přemostění defektu nervu pomocí autologních nervových štěpů. Použití nervových štěpů se řídí zásadou obětování méně důležité funkce k poskytnutí šance na dosažení funkce důležitější. Pro odběry jsou proto určeny zejména nervy senzitivní, motorické nebo smíšené nervy se používají při zásadních funkčních deficitech jako například paréza plexus brachialis. Dostupnost nervových štěpů je omezená. Při rozsáhlejším poranění nervových struktur nebo při poranění delšího úseku velkého nervu se někdy potýkáme s nedostatkem nervových štěpů. Po odběru nervového štěpu dochází ke ztrátě jeho funkce (morbidita dárcovského místa). Kromě ztráty cití (hypestezii až anestezii) v inervačním teritoriu odebraného nervu dochází někdy také k rozvoji intolerance chladu a parestezii nebo dysestezii. Nelze opomenout také riziko formace bolestivých amputačních neuromů. Po odběru nervových štěpů zůstávají také samozřejmě jizvy. V podstatě vždy dochází i k prodloužení rekonstrukčního výkonu přibližně o 30–60 minut. Kromě zátěže pacienta má tento fakt i ekonomický dopad. Při průměrných nákladech na operační sál v USA cca 60 USD/min to představuje zvýšení nákladů na výkon o 1800–3600 USD.

Z výše zmíněných důvodů se hledají alternativy jak odběr autologních nervových štěpů obejít. Jednou z možností je využití biologických nebo syntetických vodičů (konduitů). Z biologických autologních konduitů lze vzpomenout využití venózních štěpů. Jejich nevýhodou představuje fakt, že kolabují, což zhoršuje možnost axonální proliferace. Jako prevence kolapsu lumen se štěpy dají vyplnit kouskem svalu, pro stimulaci nervové regenerace se zkoušejí aplikace růstových faktorů. Zkoušely se také manév-

ry jako otočení štěpů inside-out apod. V současnosti existuje více možných syntetických vodičů. Jsou to v podstatě trubičky nebo trubičce podobné struktury (nerve tubes), jejichž cílem je usměrnit růst regenerujících axonů k distálnímu nervovému pahýlu. Současně chrání regenerující axony před vlivy, jako je útlak zvenčí a vrůstání jizevnaté tkáně. Ideálně mají tyto náhrady semirigidní a semipermeabilní stěnu, která brání kolapsu jejich lumen a zalomení a současně umožňuje propustování kyslíku a živných látek k regenerujícím axonům. Doposud se jako neoptimálnější materiály vodičů se srovnatelnými výsledky jeví kolagen, kyselina polyglykolová a polykaprolakton. Výsledky použití nervových konduktů jsou nadějně na zvířecích modelech i při použití v humánní medicíně. V zásadě se však studie shodují na tom, že výsledky regenerací PN při použití konduktů nejsou zcela předvídatelné, jsou indikovány jako alternativa autologních štěpů jen při poranění digitálních nervů, jejichž defekt by neměl překročit 30 mm. V klinických studiích na větších nervech (n. medianus apod.) nebylo pomocí konduktů dosaženo uspokojivých výsledků. Souhrnně lze tedy říci, že nervové konduity jsou efektivní k přemostění nervového defektu do 3 cm a pouze u nervů s malým průměrem.

Využití nervových alogenních štěpů je pak logickou alternativou k přemostění nervových defektů autotransplantáty, protože skýtá mnoho výhod. Alogenní štěpy mají identickou vnitřní architekturu s možností optimální podpory Schwannových buněk a růstu axonů. Potenciálně je zde možnost téměř neomezeného zdroje těchto štěpů. Mají také neurotrofické vlastnosti (Schwannovy buňky produkují neurotrofiny) a přirozenou vodící a směřující potenci pro růst axonů.

Doposud nebylo popsáno použití vaskularizovaných alogenních nervových štěpů při rekonstrukci nervů. Provedené operace proto nesplňují podmínky pro začlenění do skupiny vaskularizovaných kompozitních alotransplantátů. Přesto, vzhledem k frekvenci a důležitosti nervových poranění, považujeme za účelné probrat doposud popsané postupy a jejich výsledky.

28.1 Transplantace alogenních nervových štěpů

Transplantace alogenních nervových štěpů je v jistém smyslu unikátní procedurou. Nervový štěp slou-

ží jako biologický vodič cizího původu, přes který vlastní axony prorůstají, až dosáhnou cílových orgánů. Funkce je tedy zajištěna autologními nervovými vlákny, jejichž regenerační proces byl podporován alogenními strukturami.

Alogenní nervové štěpy mají imunogenní vlastnosti a vyvolávají rejekční reakci. Zatímco na jedné straně příjemcovy axony prorůstají nervovými alotransplantáty hnané biochemickými a fyziologickými impulzy, na straně druhé reaguje příjemcův imunitní systém proti štěpu a snaží se ho odmítnout. Tento fakt je možné řešit dvěma způsoby. Prvním způsobem je podávání imunosupresivní terapie se všemi vedlejšími negativními důsledky. Druhou alternativu představuje odstranění imunogenních složek nervových alotransplantátů.

Alogenní nervové štěpy mohou být před použitím prefabrikovány různými metodami, mezi něž patří zmrazení, uskladnění v různých roztocích, ozáření, lyofilizace nebo vystavení chemickým působkům. Pokroky ve zpracování tkání v současnosti umožňují provést tzv. decelularizaci s eliminací všech imunogenních komponent nervového alograftu. Tím se odstraní nutnost imunosupresivní terapie. Decelularizace nervového štěpu může být provedena dlouhodobým skladováním ve studeném prezervačním roztoku, metodou opakovaného hlubokého zmrazení a rozmrazení, pomocí chemických detergentů, ozáření či kombinací více postupů. Nejúčinnější metodou je použití chemických detergentů. Kromě odstranění buněčných komponentů štěpu se z něj eliminují také chondroitin sulfátové proteoglykany. Na animálních modelech se prokázalo, že tyto inhibují regeneraci nervů a jejich odstranění zlepšuje růst axonů.

Nevýhodou decelularizace však je odstranění Schwannových buněk, které představují jeden z klíčových faktorů při regeneraci nervů. Zůstává ale zachována vnitřní architektura štěpu, tedy intaktní endoneurální trubice a perineurium, které jsou důležité pro svou vodící potenci pro regenerující axony. Další výhodou decelularizovaných štěpů je zachování kolagenu, lamininu a fibronektinu uvnitř matrix štěpu. Zejména u lamininu, který je obsažen v bazálních membránách, je prokázáno, že hraje důležitou roli v růstu axonů. Přidání lamininu ke kolagenu u nervových konduktů zlepšuje výsledky regenerace nervů.

Regenerace přes decelularizovaný nervový štěp začíná po jeho implantaci do defektu nervu buněčnou infiltrací Schwannovými buňkami a revaskula-

rizací extracelulární matrix. Do štěpu dále pronikají makrofágy, které spolu se Schwannovými buňkami produkují růstové faktory. Axony začínají do štěpu prorůstat z proximálního nervového pahýlu a postupně jsou remyelinizovány autologními Schwannovými buňkami. V průběhu měsíců procesem buněčné infiltrace, revaskularizace a prorůstáním axonů s následnou remyelinizací se acelulární nervový štěp integruje do recipientovy vlastní tkáně a axony postupně ukončují maturační proces. Bylo popsáno, že u decelularizovaných alogenních nervových štěpů je při regeneraci nervu možné dosáhnout vyšší axonální hustoty než při použití čerstvých syn-genních štěpů.

Pro ověření účinnosti decelularizovaných alogenních štěpů je k dispozici zatím omezené množství experimentálních a klinických dat. Další potíže týkající se interpretace výsledků vycházejí z toho, že studie nepoužívají identické materiály nebo postupy při decelularizaci, což může ovlivnit následné chování štěpu a výsledky nervové regenerace. Ve Spojených státech amerických je jediným FDA schváleným decelularizovaným nervovým štěpem pro humánní použití v současnosti Avance (AxoGen, Inc, Alachua, Florida), který je pro klinické použití dostupný od roku 2007. Tento produkt je schválený i pro aplikaci v Kanadě a Evropské unii. Dle dostupných literárních zdrojů bylo doposud na celém světě implantováno kolem 5000 těchto štěpů.

28.2 Odběr nervových štěpů

Odběr nervových štěpů je koordinovaný s multior-gánovým odběrem. Po ukončení odběru orgánů se přistupuje k odběru nervů, při kterém již není potřebná podpora cirkulace. Přednost se dává odběru tenčích nervů, které mají lepší možnost revaskularizace, bez rizika centrální nekrózy. Na horní končetině se odebírají n. cutaneus brachii lateralis a medialis, n. cutaneus antebrachii lateralis a medialis a ramus superficialis nervi radialis. Na dolní končetině pak n. ilioinguinalis, n. genitofemoralis, n. cutaneus femoris lateralis, n. suralis a n. saphenus. Větší nervy jako n. ulnaris, n. medianus, n. tibialis apod. se někdy odebírají také. Pak se ale většinou štěpí na tenčí části se snahou o zachování fascikulární continuity a architektury. Po odběru se nervy nakládají do 4 °C chladného roztoku University of Wisconsin (UW) nebo jiného.

28.3 Rejekce nervového alogenního štěpu

Proces rejekce nervového štěpu byl poměrně dobře dokumentován a popsán studii. Infiltraci nervu imunitními buňkami blokuje neuroendoteliální bariéra přítomná v perineuriu. Nicméně tato bariéra bývá narušena vlastním úrazem nervu. Nervový štěp poměrně rychle revaskularizuje z lůžka i z distálního a proximálního konce přerušného příjemce nervu. Štěp postupně prostupují makrofágy a lymfocyty. Schwannovy buňky ve štěpu zvyšují expresi aloantigenů MHC třídy II, čímž dále potencují imunitní reakci příjemce. Produkce cytokinů antigen prezentujícími buňkami také zvyšuje lymfocytární infiltra-ci štěpu, což vede k destrukci perineuria, nekróze Schwannových buněk a fibrotizaci štěpu. U pacientů bez imunosuprese dochází k rejekci s jizevnatou proměnou štěpu, která pak tvoří bariéru pro regeneraci.

28.4 Imunosupresivní terapie při použití alogenních nervových štěpů

Současný koncept alotransplantace nervů potvrzuje, že štěp slouží jako biologický vodič k prorůstání autologních nervových vláken a podpurné tkáně. Alogenní buněčné komponenty, zejména Schwannovy buňky, jsou postupně nahrazovány tkáněmi příjemce. Imunosupresivní terapie při použití plných nervových alotransplantátů je v podstatě shodná s běžně používanými režimy u orgánových transplantací nebo u transplantací vaskularizovaných kompozitních tkání. Studie týkající se různé imunosupresivní terapie i různé délky trvání imunosuprese prokázaly, že pokud dojde prostřednictvím alogenních štěpů k nervové regeneraci, následné vysazení imunosuprese již neohrozí obnovenou funkci nervu a nedojde k jejímu zhoršení nebo vymizení.

28.5 Neuroregenerační efekt tacrolimu

Tacrolimus je imunosupresivní lék ze skupiny blokátorů kalcineurinu. V současnosti patří mezi jedno z nejvíce užívaných imunosupresiv. U blokátoru kalcineurinu je všeobecně, kromě jiného, popsána možná neurotoxicita. U tacrolimu však paradoxně mnoho nezávislých studií popisuje neuroregenerační účinek při jeho přiměřeném dávkování. Při použití tacrolimu dochází k rychlejší obnově ztracené

nervové funkce a rovněž k histologickému průkazu lepší regenerace jak u nervů částečně poškozených, tak i kompletně přerušovaných. Stejných výsledků bylo dosaženo i u odložené sutury přerušovaných nervů. Dochází také k lepší nervové regeneraci po rekonstrukci nervů alogenními i autologními štěpy. Klinická použití tacrolimu u pacientů s vaskularizovanými kompozitními štěpy i s izolovanými nervovými štěpy tyto výsledky potvrzují.

28.6 Regenerace nervů v rámci vaskularizovaných kompozitních alotransplantátů

Nervová regenerace jako součást transplantace kompozitních tkání byla podrobně zkoumána u všech experimentů s transplantací končetin nebo obličeje. Na krysím i jiném animálním modelu byla opakovaně prokázána obnova nervové funkce u alotransplantací s imunosupresivní terapií srovnatelná s autotransplantací nebo izotransplantací bez použití imunosuprese. V experimentu na primátech s parciální alogenní transplantací horní končetiny (radiální polovina ruky) byla rovněž prokázána nervová regenerace srovnatelná s replantací. V období rejeckce bylo u experimentálních zvířat dokumentováno signifikantní snížení čítí v teritoriu transplantované části končetiny, které se po zvládnutí rejeckce upravilo.

V klinické humánní praxi u provedených transplantací končetiny nebo obličeje došlo rovněž k nervové regeneraci obdobné jako u replantací. Owen ve svém článku popisuje rychlou regeneraci nervů u první transplantace ruky z roku 1998. Obnova inervace byla hodnocena několika nezávislými lékaři. Senzitivní reinervace dosáhla špiček prstů (délka regenerujících vláken 360 mm) 365 dnů po výkonu. Motorická reinervace malých ručních svalů byla méně úspěšná. Objevila se pouze u části svalů 12–16 měsíců po operaci. Dva roky po transplantaci pacient uváděl obnovu čítí bolesti, tepla, chladu, ostrého a tupého doteku. Pro běžné každodenní funkční zapojování končetiny je velmi důležitá motivace pacienta. Autor ve svém článku uvedl, že první pacient s oboustrannou transplantací ruky měl po 7 měsících větší pohyblivost rukou, které i více používal, než první pacient s jednostrannou transplantací 1 rok po výkonu.

V případě regenerace nervů jako součásti většího kompozitního štěpu je však nutné počítat s tím, že nervy jsou ve svém přirozeném lůžku se zacho-

váním cévního zásobení, což samozřejmě optimalizuje podmínky pro nervovou regeneraci. V podstatě se jedná o jistou formu přenosu vaskularizovaného nervu. Při použití avaskulárních nervových štěpů jsou podmínky jiné.

28.7 Transplantace nervů v experimentu

Experimentální práce se soustředily na celou řadu problémů – od funkčních výsledků, přes imunosupresivní terapii, až po možnosti zpracování nervových štěpů a vliv tohoto zpracování na jejich regenerační kapacitu.

Většina výzkumu alotransplantací nevaskularizovaných nervů byla provedena na krysím modelu, kde hlavní limitací interpretace výsledků představuje délka a tloušťka nervů. Jedny z prvních experimentů s velmi dobrými výsledky byly publikovány již v roce 1985. Větší animální modely, jako jsou prasata nebo ovce, mají nevýhodu velmi špatné tolerance imunosupresivní terapie. Výzkum na nehumánních primátech je eticky velmi sporný, nicméně několik studií prokázalo výborné výsledky regenerace nervů.

Vliv zpracování nervových štěpů na jejich regenerační potenciál popsal Evans. Po odběru n. ischiadicus u krysu byly z něj vytvořené štěpy zpracované buď dlouhodobým skladováním v chlazeném roztoku UW (1–26 týdnů) nebo opakovaným zmrazením a rozmrazením (–40 °C/+20 °C). Obě metody způsobily ztrátu vitality štěpů. Po tomto zpracování byly nervy transplantovány buď izogenním, nebo alogenním způsobem. Prodloužené skladování zlepšilo regeneraci nervu. Opakovaně zmrazované a dlouhodobě uskladněné štěpy byly neimunogenní a nebyla pozorována jejich rejeckce. Ve srovnání s autologními štěpy však došlo ke zpomalení regenerace nervu.

Z animálních modelů dále vyplynulo, že stupeň imunitní neshody významně ovlivňuje regeneraci nervu a růst axonů. Při výzkumu na krysách bylo prokázáno, že u malé imunitní neshody došlo k lepší regeneraci nervů než u neshody velké.

Délka transplantovaného nervu má rovněž význam. Při výzkumu na primátech došlo u defektu do 3 cm k výborné regeneraci nervů jak u vlastních, tak i u alogenních štěpů. Nicméně u ovcí při použití nervových štěpů délky 8 cm nedošlo u aloštěpů k regeneraci, zatímco u autologních štěpů byla zaznamenána výborná regenerace. Nezávisle na imunologické neshodě byla dobrá regenerace dokumentována u nervových štěpů kratších 5 cm, ale jen vzácně u štěpů

delších. Srovnání nervové regenerace při rekonstrukci nervovým autoštěpem nebo izoštěpem a vodičem provedl Whitlock na hlodavcích. Výsledky regenerace byly podobné u defektu nervu 14 mm. U defektu 28 mm však byl izoštěp lepší. Vodič měl při 14mm defektu výsledky horší a u 28mm nebyla přítomná žádná regenerace. Podobnou studii provedl Moore, který sledoval výsledky rekonstrukce 14 mm dlouhého defektu nervus ischiadicus u krys rekonstruovaného pomocí nervového izograftu, procesovaného alograftu, decelularizovaného alograftu a silikonového konduitu. Všechny typy alograftů měly lepší výsledky než silikonový konduid a izograft měl lepší výsledky než alograft. Guisti sledoval stejné parametry, ale s defektem nervu 1 cm. I když histologické vyšetření nervů bylo stejné, v dlouhodobém sledování byly funkční výsledky z hlediska svalové regenerace u izograftu nejlepší. Konduity vykazovaly signifikantně horší výsledky histologické i funkční.

Důvodem horší regenerace u delších acelulárních štěpů může být nepřítomnost Schwannových buněk. Ty musí migrovat do štěpu z regenerujícího nervu a proces migrace se s délkou štěpu oslabuje. Schwannovy buňky postupně řídnu, až mizí, a růst axonů se zastavuje, což prokázal Saheb-Al-Zamani při srovnání rekonstrukcí ischiadického nervu u krys izoštěpem a decelularizovaným aloštěpem délky 20–60 mm. Zatímco u štěpů délky 20 mm byla regenerace srovnatelná, u délky 40 mm vykazoval izoštěp signifikantně lepší výsledky. U defektu 60 mm u decelularizovaného štěpu nedošlo k žádné regeneraci. I když je zřejmé, že možnost migrace Schwannových buněk do decelularizovaného štěpu může být limitujícím faktorem, stanovení přesné délkové hranice nervového štěpu zatím nebyla určena.

Několik studií se pokusilo zhodnotit efekt biologické augmentace acelulárních nervových štěpů autologními Schwannovými buňkami. Výsledky nebyly konstantní, i když některé byly velmi slibné. Nevýhodou představoval také dlouhodobý, několikátýdenní proces kultivace Schwannových buněk a omezená možnost jejich získání. Jako nejvýhodnější se jeví izolace Schwannových buněk z amputačního neuromu příslušného poraněného nervu recipienta.

Přidání růstového nervového faktoru k decelularizovanému štěpu zlepšilo výsledky, nicméně regenerace byla stále horší než při použití autologního štěpu. Jisté zlepšení regenerace přes acelulární štěp přineslo přidání kmenových buněk získaných z kostní dřevě nebo dermis příjemce.

V současnosti není definovaný ani hraniční průměr nervového štěpu. U autologních štěpů je popsána centrální nekróza s intraneurálním jizvením, pokud tloušťka štěpu převyší možnost penetrace kyslíku a výživných látek k regenerujícím tkáním. I když acelulární štěp neobsahuje vitální tkáň, přesto jsou migrující Schwannovy buňky a axony nutričně závislé na přívodu kyslíku a živin. Tang se pokusil otázku limitního průměru nervového štěpu zodpovědět na kryších, kde srovnával kabeliformní rekonstrukci nervu s rekonstrukcí jedním tlustým štěpem. Zjistil lepší výsledky nervové regenerace při použití tlustého štěpu. Nicméně je nutné konstatovat, že jeho výzkum je špatně interpretovatelný. Z důvodu fragility měl u kryš problém s vytvořením kabeliformní rekonstrukce pomocí nervus suralis, navíc tloušťka velkých nervů u kryš nepřesahuje difuzní možnosti tkání.

28.8 Transplantace nervů v klinické praxi

Alotransplantace nervů byla nejspíše poprvé provedena u člověka už v roce 1885 Albertem, avšak bez popsání funkčního výsledku, takže nevíme, zda byla úspěšná, či nikoliv. Nervový alogenní štěp z amputovaných dolních končetin byl použitý k rekonstrukci 3cm defektu nervus medianus a 10cm defektu nervus ulnaris. Ve 20. století proběhlo několik klinických transplantací nevascularizovaných nervových štěpů s velmi rozpornými výsledky. Přehledový článek publikovaný Sherrenem v Londýně v roce 1906 popisuje osm případů alogenní a 22 případů xenogenní transplantace nervů u lidí. Ve skupině pacientů s alogenní transplantací bylo pouze u tří z nich sledování dostatečně dlouhé, aby bylo možné hodnotit funkční výsledky. Ve dvou případech došlo k úplné úpravě, v jednom případě k žádné. Ve skupině 22 pacientů s xenotransplantací bylo funkční výsledky možné hodnotit u 16. U čtyř došlo ke zlepšení a u dvou k úplné reinervaci. Celkově tedy u šesti pacientů byl pozorovaný pozitivní výsledek. Druhá v roce 1937 popisuje úspěšnou regeneraci u šesti pacientů s rekonstrukcí nervus facialis pomocí krátkých nervových štěpů odebraných od ABO kompatibilních dárců. Ostatní autoři ve stejném období však nebyli schopni reprodukovat pozitivní výsledky regenerace přes nervové štěpy delší než 4 cm. Při histologickém vyšetření zjišťovali kompletní jizevnatou proměnu štěpů. Ve Velké Británii v roce 1961 specializovaná

komise pro poranění periferních nervů zhodnotila výsledky při použití čerstvých nebo uskladněných nervových alogenních štěpů. Protože regenerace při jejich použití byla nepředvídatelná a většinou velmi limitovaná, komise nedoporučila jejich další používání.

V sedmdesátých letech 20. století se použití nervových alogenních štěpů znovu přehodnotilo zejména z důvodu využití ozáření nebo lyofilizace v jejich procesování a tím omezení jejich imunogenních vlastností. Po příznivých výsledcích experimentálních studií byly takto zpracované nervové štěpy použité v klinické praxi. Campbell popsal při použití ozářených zmrazených štěpů dobré výsledky u 14 z 24 pacientů. Marmor a Ikeda rovněž pozorovali dobrou regeneraci u štěpů délky 5–15 cm dlouhých. Další dvě práce uvedly znova velmi příznivé výsledky, kde k úspěšné regeneraci došlo v 50 % a 80 % případů. Hodnověrnost výsledků však byla zpochybňována. Nakonec Kuhlendahl provedl podrobnou analýzu osmi pacientů z těchto studií se závěrem, že nedošlo k žádné regeneraci v inervační zóně rekonstruovaných nervů.

V osmdesátých a devadesátých letech 20. století po úspěšných transplantacích s použitím imunosuprese a po důkladné experimentální přípravě provedl tým lékařů z Univerzitní nemocnice ve Washingtonu transplantaci nervových aloštěpů u deseti pacientů (čtyři muži a šest žen). Autoři přesně popsali techniku, imunosupresivní terapii i výsledky. Tři pacienti byli ze studie vyřazeni z důvodu nemožnosti identifikace proximálního nervového pahýlu i přes příznivý předoperační nálezn. U zbylých sedmi pacientů byl výkon technicky proveditelný. U všech se jednalo o devastační poranění končetiny s totální nebo téměř totální ztrátou motorické a senzitivní funkce distálně od poranění. Ztráta nervů byla natolik rozsáhlá, že nemohla být rekonstruována použitím vlastní tkáně. U tří pacientů byla poraněna dolní, u čtyř horní končetina. Věk pacientů byl 3–24 let. Dva nemocní měli rekonstrukci provedenou exkluzivně alogenními štěpy, ostatních pět v kombinaci s autologními nervovými štěpy. Celková délka štěpů byla od 72 cm u 3letého dítěte až do 350 cm při rekonstrukci tří nervů u 16letého pacienta. Nervové štěpy byly odebrány od AB0 shodných dárců do 24 hodin po diagnostice mozkové smrti. Odebrané byly všechny malé i velké nervy všech končetin. Velké nervy byly štěpené se zachováním fascikulární anatomie. Odstraněním veškeré okolní tukové a vazivové tkáně štěpů došlo ke snížení imunogenicity a redukci bariér pro revas-

kularizaci. Nervové štěpy byly uskladněné 7 dní ve studeném (5 °C) roztoku UW. Imunosupresivní terapie byla zahájena několik dnů před transplantací. U tří příjemců byla použita trojkombinace imuran, prednison a cyklosporin A, u dalších čtyř byl místo cyklosporinu A použitý tacrolimus. Imunosuprese byla postupně snižována a použita jen dočasně. Její vysazení bylo indikováno 6 měsíců po zjištění pozitivního Tinelova znamení v místě distálního pahýlu poraněného nervu. U žádného pacienta nedošlo k systémovým komplikacím imunosupresivní terapie. U jednoho ale musel být vysazen prednison z důvodu velkého přibývání na váze. Ze sedmi výkonů byla jednou zaznamenána akutní rejekce, která byla mylně považována za infekci. Tím došlo k prodloužení subterapeutické dávky imunosupresiv s následnou definitivní ztrátou štěpů. Pacient byl znova zařazen do studie k opakování transplantace. Vzhledem k tomu, že se nepodařilo najít vhodného dárce v časovém limitu, kdy se dal očekávat příznivý funkční výsledek nervové regenerace, byl pacient nakonec ze studie vyloučen. Rapidní agresivní rejekce, ke které u tohoto pacienta došlo, v jistém smyslu odporovala všeobecně uznávanému názoru, že nervové štěpy jsou málo antigenní. U všech šesti zbývajících přijatých transplantátů došlo k částečné obnově nervové funkce. Ani u jednoho pacienta po vysazení imunosupresivní terapie nebylo pozorováno zhoršení funkce nebo chronická rejekce.

28.9 Klinické využití decelularizovaných nervových štěpů

Karabekmez z Mayo Clinic v USA v roce 2009 popsal klinické použití a časné výsledky s využitím decelularizovaných nervových štěpů u sedmi pacientů s deseti nervovými defekty na ruce. Průměrná délka štěpů byla 2,2 cm, nejdelší štěp měl 3 cm. Po zhojení byla u všech pacientů pozorována obnova senzitivní funkce s dvoubodovým diskriminačním čítím 4,4–5,5 mm. U dvou pacientů byla provedena revizní operace šlach, při níž byla zjištěná dobrá inkorporace decelularizovaných štěpů. Nepozorovaly se žádné infekční ani jiné komplikace.

Cho na skupině 51 pacientů s rekonstruovanými nervy (35 senzitivních, tři motorické a 21 smíšených) na horní končetině s použitím acelulárních nervových aloštěpů dosáhl uspokojivých výsledků u všech pacientů. Délka defektu byla mezi 30–50 mm.

Dále prokázal, že čím kratší byl defekt nervu, tím byl dosažen lepší funkční výsledek.

U další kohorty pěti pacientů s rekonstrukcí defektů digitálních nervů průměrné délky 23 mm pomocí decelularizovaných štěpů bylo rovněž dosaženo příznivých výsledků se statickou dvoubodovou diskriminací 6 mm.

Taras u 18 pacientů s defektem senzitivního nervu na prstech průměrné délky 11 mm pozoroval dobré a výborné výsledky u všech pacientů. Dvoubodová statická diskriminace byla 7 mm, dynamická 5 mm.

Na 92. kongresu plastické chirurgie USA v New Orleans v roce 2013 proběhla prezentace předběžných výsledků multicentrické studie s procesovanými nervovými štěpy Avance. Studie se účastnilo 18 center a 36 lékařů ze Spojených států amerických. Předběžný závěr studie byl, že štěpy jsou bezpečné a efektivní při léčbě nervových defektů mezi 5–50 mm, a to u nervů senzitivních, motorických i smíšených. K dobré senzitivní regeneraci (S3–S4) došlo u 88 % pacientů a motorické (M3–M5) u 71 % pacientů.

Nejrozsáhlejší klinický výzkum acelulárních nervových štěpů byl iniciován a financován firmou AxoGen, což může přirozeně vrhat stín pochybnosti na interpretaci výsledků. Studie zahrnovala 25 chirurgů z 12 různých míst a shromáždila data ze 76 rekonstrukcí. Čistě senzitivních nervů bylo 49, motorických devět a smíšených 18. Délka defektů byla mezi 5 a 55 mm. Osmdesát sedm procent pacientů dosáhlo průměrnou senzitivní a motorickou regeneraci. U motorické reinervace polovina pacientů měla téměř plnou svalovou funkci. Výsledky byly konzistentní bez závislosti na délce štěpu, mechanismu úrazu nebo věku pacienta.

Využití decelularizovaných nervových štěpů se studovalo i u rekonstrukce nervus facialis. Autoři z Pekingu provedli mezi lety 2003–2011 rekonstrukci u sedmi pacientů (čtyři muži a tři ženy) s defektem jedné nebo více větví délky 3 cm a více. Defekt byl způsoben ve dvou případech úrazem, v pěti případech byl důsledkem resekcce tumoru. Nervové štěpy byly odebrány z nervus suralis s jejich následnou chemickou decelularizací. Po rekonstrukci nebyla použita imunosupresivní terapie, pouze antibiotická léčba po dobu 3 dnů. U všech pacientů došlo ke zhojení per primam, neobjevily se známky rejekce ani infekce. Funkce reinervovaných svalů byla hodnocena pomocí Houseovy-Brackmannovy klasifikace a pomocí elektromyografie. Šest měsíců po výkonu byla parciální funkce viditelná u čtyř ze sedmi pacientů. Rok po výkonu byla významná úprava u tří

pacientů s mírnou statickou asymetrií obličeje, úplným uzávěrem oka a jen minimální asymetrií zvedání obočí. U dvou pacientů přetrvávala středně těžká faciální dysfunkce. Dva roky po výkonu mělo pět pacientů mírnou dysfunkci se symetrickou tváří a inkompletním uzávěrem oka. Šest let po výkonu přetrvávala mírná dysfunkce, ale funkce nervus facialis byla významně upravena. Autoři uzavřeli, že využití decelularizovaných nervových štěpů pro rekonstrukci defektů n. facialis je možné, regenerace vyžaduje dlouhý čas a nedochází k absolutní úpravě stavu. Důležitá se jeví časnost rekonstrukce.

V roce 2015 publikoval tým lékařů z Georgetownu kazuistiku pacienta s perzistentní a na konzervativní léčbu nereagující interkostální neuralgií po dvou hrudních operacích. Potíže byly vpravo v dermatomech T5–T8. Po vyčerpání všech možností konzervativní terapie bylo po domluvě s pacientem rozhodnuto o neurektomii a rekonstrukci pomocí nervových alotransplantátů s vytvořením smyčky T5–T6 a T7–T8. Výkon byl proveden s použitím oboustranných surálních nervů AB0 shodného dárce. Štěpy byly uskladněny 5 dnů v chlazeném roztoku UW. Imunosupresivní terapie obsahovala tacrolimus, Azathioprin a Prednison po dobu 14 měsíců. Po výkonu pacient uváděl významnou úlevu od potíží, bolesti byly menší a situovány pouze v místě jizvy na zádech. Zbytkové bolesti byl schopen řešit lokální aplikací analgetických náplastí.

Zuniga použil decelularizované nervové štěpy u série 26 pacientů s defektem n. lingualis a n. alveolaris inferior. Defekty byly délky 8–56 mm a doba od vzniku defektu k rekonstrukci byla 0–518 dnů. U lingálního nervu došlo k úpravě v 87 %, u alveolárního nervu u 88 % pacientů. Pokud byla rekonstrukce provedena do 90 dnů od poranění, k úpravě došlo ve 100 %, u rekonstrukce pozdější v 77 % případů. Místo defektu, pohlaví, věk ani některé rizikové faktory (diabetes, kouření, hypertenze) neměly na výsledek vliv. Nebyly pozorované komplikace nebo rejekce štěpů.

Na základě retrospektivní studie pacientů s rekonstrukcí nervů horní končetiny byl v Univerzitní nemocnici v Georgetownu vypracován optimální postup pro řešení nervových poranění. V souboru bylo 41 pacientů s rekonstrukcí 54 nervů. V osmi případech byla provedena přímá sutura, ve 27 případech byl použitý kondukt, v jedenácti autograft a v osmi alograft. U přímé sutury bylo místo anastomózy překryto 5 mm nervovým konektorem, jehož

úkolem bylo krytí sutury a zabránění kolaterálního pučení axonů se vznikem neuromu. Při použití konduitu dali autoři přednost kolagenu nebo kyselině polyglykolové. U aloštěpů použili decelularizované nervové štěpy Avance a místa anastomózy byla rovněž překryta nervovým konektorem. Při rekonstrukci autologním štěpem byla technika stejná, s konektorem. U všech typů rekonstrukce byl průběh bez komplikací. Statistické zhodnocení neprokázalo signifikantní rozdíly ve funkčním výsledku. Přesto na základě svých zkušeností navrhuje optimální algoritmus rekonstrukce nervů. U defektu kratšího než 5 mm uvádějí jako nejvhodnější přímou suturu, u defektu 0,5–1,5 cm nervový konduit, u 1–5 cm decelularizovaný nervový štěp. Autologní štěp je vhodný pro jakoukoliv rekonstrukci.

Závěr

V současnosti představuje neoptimálnější metodou rekonstrukce nervového poranění stále přímá sutura, a při její nemožnosti pak rekonstrukce pomocí autologních nervových štěpů. U nervů s větším průměrem je z důvodu umožnění difuze výživných látek k regenerujícím nervovým vláknům vhodnější provedení rekonstrukce kabeliformním způsobem tenčími štěpy. V případě nemožnosti rekonstrukce nervu autologními štěpy z jakéhokoliv důvodu lze jako o další možnosti uvažovat o rekonstrukci konduitem nebo alogenními nervovými transplantáty.

Použití nervových aloštěpů je v jistém smyslu unikátní. V úvodu jsou štěpy 100% alogenní a přes různé dlouhé období chimérismu přecházejí do stadia, kdy je nervový štěp zcela nahrazen příjemcovou autologní tkání.

Rekonstrukce plným alogenním nervovým štěpem vyžaduje imunopresivní terapii, i když pouze dočasnou. Alternativu představuje využití decelularizovaných alogenních nervových štěpů, které nevyžadují imunopresivní terapii.

Dle současných literárních zdrojů a provedených studií lze zhodnotit, že alogenní štěpy lze využít zejména pro rekonstrukci defektů senzitivních nervů délky 2–3 cm. Ve vhodné indikaci nabízí srovnatelné funkční výsledky jako autologní nervový štěp s výhodou eliminace morbidit po odběru autotransplantátů.

Literatura

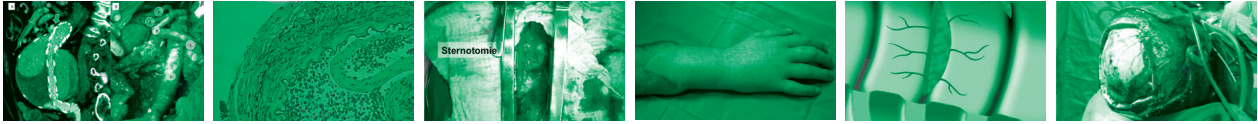
1. Albert E. Einige operationen an nerven. *Wien Med Presse* 1885; 26: 1285–1288.
2. Archibald SJ, Shefner J, Krarup C, Madison RD. Monkey median nerve repaired by nerve graft or collagen nerve guide tube. *J Neurosci* 1995; 15: 4109–4123.
3. Aszmann OC, Korak KJ, Luegmair M, Frey M. Bridging critical nerve defects through an acellular homograft seeded with autologous Schwann cells obtained from a regeneration neuroma of the proximal stump. *J Reconstr Microsurg* 2008; 24(3): 151–158.
4. Atchabahian A, Genden EM, Mackinnon SE, Doolabh VB, Hunter DA. Regeneration through long nerve grafts in the swine model. *Microsurgery* 1998; 18: 379–382.
5. Atchabahian A, Mackinnon SE, Doolabh VB, Yu S, Hunter DA, Flye MW. Indefinite survival of peripheral nerve allografts after temporary cyclosporine A immunosuppression. *Restor Neurol Neurosci* 1998; 13: 129–139.
6. Atchabahian A, Mackinnon SE, Hunter DA. Cold preservation of nerve grafts decreased expression of ICAM-1 and class II MHC antigens. *J Reconstr Microsurg* 1999; 15: 307–311.
7. Badiou SC, Lascar I, Enescu DM. Peripheral nerve allografting – why and how. *Chirurgia* 2014; 109: 584–589.
8. Bain JR, Mackinnon SE, Hudson AR, Wade J, Evans P, Makino A, Hunter D. The peripheral nerve allograft in the primate immunosuppressed with cyklosporin A. I. Histologic and electrophysiologic assessment. *Plast Reconstr Surg* 1992; 90: 1036–1046.
9. Bain JR. Peripheral nerve allografting: review of the literature with relevance of composite tissue transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 2762–2767.
10. Bain JR. Peripheral nerve and neuromuscular allotransplantation: current status. *Microsurgery* 2000; 20: 384–388.
11. Barbour JR, Yee A, Moore AM, Trulock EP, Muchowski JM, Mackinnon SE. Cadaveric nerve allotransplantation in the treatment of persistent thoracic neuralgia. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 1414–1417.

12. Barnes R, Bachich P, Wyburn GM. A histological study of a predegenerated human nerve autograft. *Br J Surg* 1945; 33: 130–135.
13. Benito-Ruiz J, Navarro-Monzonis A, Piqueras A, Baena-Montilla P. Invaginated vein graft as nerve conduit: an experimental study. *Microsurgery*. 1994; 15: 105–115.
14. Brooks DN, Weber RV, Chao JD, Rinker BD, Zoldos J, Robichaux MR, Ruggeri SB, Anderson KA, Bonatz EE, Wisotsky SM, Cho MS, Wilson C, Cooper EO, Ingari JV, Safa B, Parrett BM, Buncke GM. Processed nerve allografts for peripheral nerve reconstruction: a multicenter study of utilization and outcomes in sensory, mixed, and motor nerve reconstructions. *Microsurgery* 2012; 32: 1–14.
15. Campbell JB, Bassett AL, Boehler J. Frozen-irradiated homografts shielded with microfilter sheaths in peripheral nerve injury. *J Trauma* 1963; 3: 303–311.
16. Chiriac S, Facca S, Diaconu M, Gouzou S, Live-meaux P. Experience of using the bioresorbable copolyester poly(DL-lactide-e-caprolactone) nerve conduit guide Neurolac for nerve repair in peripheral nerve defects: report on a series of 28 lesions. *J Hand Surg Eur* 2012; 37: 342–349.
17. Chiu DT, Strauch B. A prospective clinical evaluation of autogenous vein grafts used as a nerve conduit for distal sensory nerve defects of 3 cm or less. *Plast Reconstr Surg* 1990; 86: 928–934.
18. Cho MS, Rinker BD, Weber RV, Chao JD, Ingari JV, Brooks D, Buncke GM. Functional outcome following nerve repair in the upper extremity using processed nerve allograft. *J Hand Surg Am* 2012; 37: 2340–2349.
19. Clark WL, Trumble TE, Swiontkowski MF, Tencer AF. Nerve tension and blood flow in a rat model of immediate and delayed repairs. *J Hand Surg Am* 1992; 17: 677–687.
20. Dellon AL, Mackinnon SE. An alternative to the classical nerve graft for the management of the short nerve gap. *Plast Reconstr Surg* 1988; 82: 849–856.
21. Doolabh VN, Mackinnon SE. FK506 accelerates functional recovery following nerve grafting in a rat model. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103: 1928–1036.
22. Ducic I, Fu R, Iorio ML. Innovative Treatment of Peripheral Nerve Injuries. *Ann Plast Surg* 2012; 68(2): 180–187.
23. Duel AB. The operative treatment of facial palsy. *Br Med J* 1934; 2: 1027–1058.
24. Egerszegi, EP, Samulak DD, Daniel RK. Experimental models in primates for reconstructive surgery utilizing tissue transplants. *Ann Plast Surg* 1984; 13: 423–430.
25. Evans PJ, Mackinnon SE, Levi ADO, Wade JA, Hunter DA, Nakao Y, Midha R. Cold preserved nerve allografts: Changes in basement membrane, viability, immunogenicity and regeneration. *Muscle and Nerve* 1998; 21: 1507–1522.
26. Evans PJ, Mackinnon SE, Midha R, Wade JA, Hunter DA, Nakao Y, Hare GM. Regeneration across cold preserved peripheral nerve allografts. *Microsurgery* 1999; 19: 115–127.
27. Fan L, Yu Z, Li J, Dang X, Wang K. Schwann-like cells seeded in acellular nerve grafts improve nerve regeneration. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 165–176.
28. Fischer S, Kueckelhaus M, Pauzenberger R, Bueno EM, Pomahac B. Functional outcomes of face transplantation. *Am J Transplant* 2015; 15(1): 220–233.
29. Fish JS, Bain JR, McKee N, Mackinnon SE. The peripheral nerve allograft in the primate immunosuppressed with cyclosporine A: II Functional evaluation of reinnervated muscle. *Plast Reconstr Surg* 1992; 90: 1047–1052.
30. Giusti G, Willems WF, Kremer T, Friedrich PF, Bishop AT, Shin AY. Return of motor function after segmental nerve loss in a rat model: comparison of autogenous nerve graft, collagen conduit, and processed allograft (AxoGen). *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94: 410–417.
31. Gold BC, Katoh K, Storm-Dickerson T. The immunosuppressant FK506 increases the rate of axonal regeneration in rat sciatic nerve. *J Neurosci* 1995; 15: 7509–7516.
32. Gulati AK. Immune response and neurotrophic factor interaction in peripheral nerve transplants. *Acta Haematol* 1998; 99: 171–174.
33. Guo Y, Chen G, Tiang G, Tapia C. Sensory recovery following decellularized nerve allograft transplantation for digital nerve repair. *J Plast Surg Hand Surg* 2013; 38(10): 451–453.
34. Hall SM. Regeneration in cellular and acellular autografts in the peripheral nervous system. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1986; 12: 27–46.
35. Hare GM, Evans PJ, Mackinnon SE, Nakao Y, Midha R, Wade JA, Hunter DA, Hay JB. Effect

- of cold preservation on lymphocyte migration into peripheral nerve allografts in sheep. *Transplantation* 1993; 56(1): 154–162.
36. Hess JR, Brenner MJ, Fox IK, Nichols CM, Mykатыn TM, Hunter DA, Rickman SR, Mackinnon SE. Use of cold preserved allografts seeded with autologous Schwann cells in the treatment of a long-gap peripheral nerve injury. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119(1): 246–259.
 37. Hiles RW. Freeze-dried irradiated nerve homograft: a preliminary report. *Hand* 1972; 4: 79–84.
 38. Hoen TI. The repair of peripheral nerve lesions. *Am J Surg* 1946; 72: 489–495.
 39. Hovius SER, Stevens HPJD, van Nieropo PWM, Rating W, van Strik R, van der Meulen JC. Allogeneic transplantation of the radial side of the hand in the Rhesus monkey: I. Technical aspects. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89: 700–709.
 40. Hu M, Xiao H, Niu Y, Liu H, Zhang L. Long-term follow-up of the repair of the multiple-branch facial nerve defect using acellular nerve allograft. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 74: 218e1–218e11.
 41. Hudson TW, Zawko S, Deister C, Lundy S, Hu CY, Lee K, Schmidt CE. Optimized acellular nerve graft is immunologically tolerated and supports regeneration. *Tissue Eng* 2004; 10(11–12): 1641–1651.
 42. Ikeda K. Successful peripheral nerve homotransplantations by use of high-voltage electron irradiation. *Jpn Chirurgie (Nihon Geka Hokan)* 1966; 35: 679–705.
 43. Ikuta KH. Nerve regeneration of vascularized rat limb allograft and functional recovery of long-term graft survivals treated by short course of FK506 and cyclosporine A. *Transplant Proc* 1995; 27: 348–350.
 44. Isaacs J, Browne T. Overcoming short gaps in peripheral nerve repair: conduits and human acellular nerve allograft. *Hand (NY)* 2014; 9(2): 131–137.
 45. Johnson PJ, Newton P, Hunter DA, Mackinnon SE. Nerve endoneurial microstructure facilitates uniform distribution of regenerative fibers: a post hoc comparison of midgraft nerve fiber densities. *J Reconstr Microsurg* 2011; 27: 83–90.
 46. Jowsey-Gregoire SG, Kumnig M, Morelon E, Moreno E, Petruzzo P, Seulin C. The Chauvet 2014 Meeting Report: Psychiatric and psychosocial evaluation and outcomes of upper extremity grafted patients. *Transplantation* 2016; 100(7): 1453–1459.
 47. Karabekmez FE, Duymaz A, Moran SL. Early clinical outcomes with the use of decellularized nerve allograft for repair of sensory defects within the hand. *Hand (NY)* 2009; 4(3): 245–249. doi: 10.1007/s11552-009-9195-6 [Epub 2009 May 2].
 48. Krekoski CA, Neubauer D, Zuo J, Muir D. Axonal regeneration into acellular nerve grafts is enhanced by degradation of chondroitin sulfate proteoglycan. *J Neurosci* 2001; 21(16): 6206–6013.
 49. Kuhlendahl H, Mumenthaler M, Penzhotz H, Röttgen P, Schliack H, Struppler A. The treatment of peripheral nerve injuries with homologous nerve grafts. *Acta Neurochir (Wien)* 1972; 26: 339–344.
 50. Lee M, Doolabh VB, Mackinnon SE, Jost S. FK506 promotes functional recovery in crushed rat sciatic nerve. *Muscle Nerve* 2000; 23: 633–640.
 51. Lohmeyer JA, Sommer B, Siemers F, Mailänder P. Nerve injuries of the upper extremity—expected outcome and clinical examination. *Plast Surg Nurs* 2009; 29: 88–93, quiz 94–95.
 52. Lundborg G, Rosen B, Dahlin L, Holberg J, Rosén I. Tubular repair of the median or ulnar nerve in the human forearm: a 5-year follow-up. *J Hand Surg Br* 2004; 29: 100–107.
 53. Mackinnon SE, Doolabh VB, Novak CB, Trulock EP. Clinical outcome following nerve allograft transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107(6): 1419–1429.
 54. Mackinnon SE, Hudson AR, Bain JR, Falk RE, Hunter DA. The peripheral nerve allograft: An assessment of regeneration in the immunosuppressed host. *Plast Reconstr Surg* 1987; 79: 436–446.
 55. Mackinnon SE, Hudson AR. Clinical application of peripheral nerve transplantation. *Plast Reconstr Surg* 1992; 90(4): 695–699.
 56. Mackinnon SE, Hudson AR, Falk RE, Hunter DA. The nerve allograft response—an experimental model in the rat. *Ann Plast Surg* 1985; 14: 334–339.
 57. Mackinnon SE, Hudson AR, Hunter DA. Histologic assessment of nerve regeneration in the rat. *Plast Reconstr Surg* 1985; 75: 384–388.

58. Mackinnon SE. Nerve allotransplantation following severe tibial nerve injury. Case report. *J Neurosurg* 1996; 84: 671–676.
59. Marmor L. The repair of peripheral nerves by irradiated homografts. *Clin Orthop Relat Res* 1964; 34: 161–169.
60. Matsumoto K, Ohnishi K, Sekine T, Ueda H, Yamamoto Y, Kiyotani T, Nakamura R, Endo K, Shimizu Y. Use of a newly developed artificial nerve conduit to assist peripheral nerve regeneration across a long gaps in dogs. *ASAIO J* 2000; 46: 415–420.
61. Mayo-Robson AW. Nerve Grafting as a Means of Restoring Function in Limbs Paralyzed by Gunshot or Other Injuries. *Br Med J* 1917; 1: 117–118.
62. Meatherel KE, Jensen JN, Mackinnon SE, Hunter DA, Doolabh VB. FK506 accelerates functional recovery following delayed repair of neurotmetic injuries in a rat model. Proceedings of the Canadian Society of Plastic Surgeons, Montreal, Quebec, June 11, 1999.
63. Midha R, Evans PJ, Mackinnon SE, Wade JA. Temporary immunosuppression for peripheral nerve allografts. *Transplant Proc* 1993; 25: 532–536.
64. Midha R, Mackinnon SE, Becker LE. The fate of Schwann cells in peripheral nerve allografts. *J Neuropathol Ecp Neurol* 1994; 53: 316–322.
65. Midha R, Mackinnon SE, Evans PJ, Best TJ, Hare GM, Hunter DA, Falk-Wade JA. Comparison of regeneration across nerve allografts with temporary or continuous cyklosporin A imunosuppression. *J Neurosurg* 1993; 78: 90–100.
66. Moore AM, Kasukurthi R, Magill CK, Farhadi HF, Borschel GH, Mackinnon SE. Limitations of conduits in peripheral nerve repairs. *Hand (NY)* 2009; 4: 180–186.
67. Moore AM, MacEwan M, Santosa KB, Chenard KE, Ray WZ, Hunter DA, Mackinnon SE, Johnson PJ. Acellular nerve allografts in peripheral nerve regeneration: a comparative study. *Muscle Nerve* 2011; 44(2): 221–234.
68. Myckatyn TM, Mackinnon SE. A review of research endeavors to optimize peripheral nerve reconstruction. *Neurol Res* 2004; 26: 124–138.
69. Neubauer D, Graham JB, Muir D. Chondroitinase treatment increases the effective length of acellular nerve grafts. *Exp Neurol* 2007; 207(1): 163–170.
70. Owen ER, Dubernard JM, Lanzetta M, Kapila H, Martin X, Sawahra M, Hakim NS. Peripheral nerve regeneration in human hand transplantation. *Transpl Proc* 2001; 33: 1720–1721.
71. Rinker B, Liao JY. A prospective randomized study comparing woven polyglycolic acid and autogenous vein conduits for reconstruction of digital nerve gaps. *J Hand Surg Am.* 2011; 36: 775–781.
72. Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle Nerve* 2000; 23: 863–873.
73. Safa B, Buncke GM. Multicenter observational study of 215 nerve repairs with processed nerve allograft. 92nd Annual Meeting of American Association of Plastic Surgeons, April 20–23, 2013, Abstract.
74. Safa B, Greenberg JA, Thayer WP, Ko JH, Cho M, Buncke GM. Functional recovery from the utilization of processed nerve allografts for large gap nerve discontinuities: Outcomes from a national registry study. 69th American Society for Surgery of the Hand Annual Meeting, September 18, 2014.
75. Saheb-Al-Zamani M, Yan Y, Farber SJ, Huner DA, Newton P, Wood MD, Stewart SA, Johnson PJ, Mackinnon SE. Limited regeneration in long acellular nerve allografts is associated with increased Schwann cell senescence. *Exp Neurol* 2013; 247: 165–177.
76. Seddon HJ. (ed). *Peripheral nerve injuries*. London: HMSO 1961; 389.
77. Sherren J. Some points in the surgery of the peripheral nerves. *Edinburgh Med J* 1906; 20: 297.
78. Shin RH, Friedrich PF, Crum BA, Bishop AT, Shi AY. Treatment of a segmental nerve defect in the rat with use of bioabsorbable synthetic nerve conduits: a comparison of commercially available conduits. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91: 2194–2204.
79. Shores JT, Brandacher G, Lee WP. Hand and upper extremity transplantation: an update of outcomes in the worldwide experience. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135(2): 351e–360e.
80. Singh R, Vriesendorp HM, Mechelse K, Stefaniko S. Nerve allografts and histocompatibility in dogs. *J Neurosurg* 1977; 47: 737–743.
81. Singh R, Lange SA. Experience with homologous lyophilized nerve frafts in the treatment of peripheral nerve injuries. *Acta Neurochir (Wien)* 1975; 32: 125–130.

82. Sondell M, Lundborg G, Kanje M. Regeneration of the rat sciatic nerve into allografts made acellular through chemical extraction. *Brain Res* 1998; 795: 44–54.
83. Strasberg SR, Mackinnon SE, Genden EM, Bain JR, Purcell CM, Hunter DA, Hay JB. Long-segment nerve allograft regeneration in the sheep model: experimental study and review of the literature. *J Reconstr Microsurg* 1996; 12(8): 529–537.
84. Strassberg SR, Mackinnon SE, Haer GEm Nari ni PP, Hertl MC, Hay JB. Reduction in peripheral nerve allograft antigenicity with warm and cold temperature preservation. *Plast Reconstr Surg* 1996; 97: 152–160.
85. Szykaruk M, Kemp SWP, Wood MD, Gordon T, Borschel GH. Experimental and clinical evidence for use of decellularized nerve allografts in peripheral nerve gap reconstruction. *Tissue Engineering* 2013; 19(1): 83–96.
86. Tang P, Kilic A, Konopka G, Regalbutto R, Ake lina Y, Gardner T. Histologic and functional outcomes of nerve defects treated with acellular allograft versus cabled autograft in a rat model. *Microsurgery* 2013; 33: 460–467.
87. Taras JS, Amin N, Patel N, McCabe LA. Allograft reconstruction for digital nerve loss. *J Hand Surg Am* 2013; 38: 1965–1971.
88. Trumble TE, Shon FG. The physiology of nerve transplantation. *Hand Clin* 2000; 16: 105–122.
89. Weber RA, Breidenbach WC, Brown RE, Jabaley ME, Mass DP. A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for digital nerve reconstruction in humans. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 1036–1045.
90. Walsh S, Biernaskie J, Kemp SW, Midha R. Supplementation of acellular nerve grafts with skin derived precursor cells promotes peripheral nerve regeneration. *Neuroscience* 2009; 164: 1097–1107.
91. Wang D, Liu XL, Zhu JK, Jiang L, Hu J, Zhang Y, Yang LM, Wang HG, Yi JH. Bridging small-gap peripheral nerve defects using acellular nerve allograft implanted with autologous bone marrow stromal cells in primates. *Brain Res* 2008; 1188: 44–53.
92. Wang KK, Costas PD, Bryan DJ, Eby PL, Seckel BR. Inside-out vein graft repair compared with nerve grafting for nerve regeneration in rats. *Microsurgery* 1995; 16: 65–70.
93. Wood MD, Kemp SW, Weber C, Borschel GH, Gordon T. Outcome measures of peripheral nerve regeneration. *Ann Anat* 2011; 193: 321–333.
94. Yu H, Peng J, Guo Q, Zhang L, Li Z, Zhao B, Sui X, Wang Y, Xu W, Lu S. Improvement of peripheral nerve regeneration in acellular nerve grafts with local release of nerve growth factor. *Microsurgery* 2009; 29(4): 330–336.
95. Zalewski AA, Silvers WK, Gulati AK. Failure of host axons to regenerate through a once successful but later rejected long nerve allograft. *J Komp Neurol* 1982; 209: 347–351.
96. Zuniga JR. Sensory outcomes after reconstruction of lingual and inferior alveolar nerve discontinuities using processed nerve allograft-A case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73(4): 734–744.



Transplantace cévních alogenních štěpů

Peter Baláž

Rozvojem cévní chirurgie a implantací stále většího počtu umělých cévních protéz u revaskularizačních operací narůstá počet cévních náhrad, které jsou potřebné k rekonstrukcím. Většinou si cévní chirurg vystačí s autologními náhradami (venae saphenae, venae femorales superficiales, kompozitní bypassy tvořené venae basilicae), často se však využívají umělé cévní protézy. Čím dále tím větší místo si v cévní chirurgii získávají i tepenné nebo žilní alogenní štěpy získané od kadaverózního dárce během multiorgánového odběru.

29.1 Indikace k použití cévních alogenních štěpů

Použití alogenních cévních štěpů je možné primárně u revaskularizačního výkonu, většinou se však využívají ve specifických případech a indikacích.

Jednou z indikací je infekce umělé cévní protézy. Výskyt infekcí umělých protéz se udává v rozmezí 1 až 5 %; s nárůstem výkonů však roste absolutní počet postižených pacientů. Infekce umělé cévní náhrady je život ohrožující komplikací. Je spojena s celkovou alterací stavu pacienta a většinou vede k uzavěru cévní náhrady. Také může poměrně často dojít k život ohrožujícímu krvácení, způsobenému rozvolněním infikované cévní sutury. Kromě symptomatické antibiotické léčby, která jen v málo případech infekci cévní protézy eliminuje, je téměř vždy nutné odstranění infikované protézy. Typickým příkladem je infekce náhrady břišního aneurysmatu nebo infikovaný stentgraft v aneurysmatu (obr. 29.1a,b). Po explantaci náhrady dochází často ke zhoršení stavu prokrvení oproti stavu před implantací protézy. Proto se ve většině případů neobejdeme bez implantace nového bypassu za použití autologního materiálu. Setkáváme se však často s nedostatkem autologních

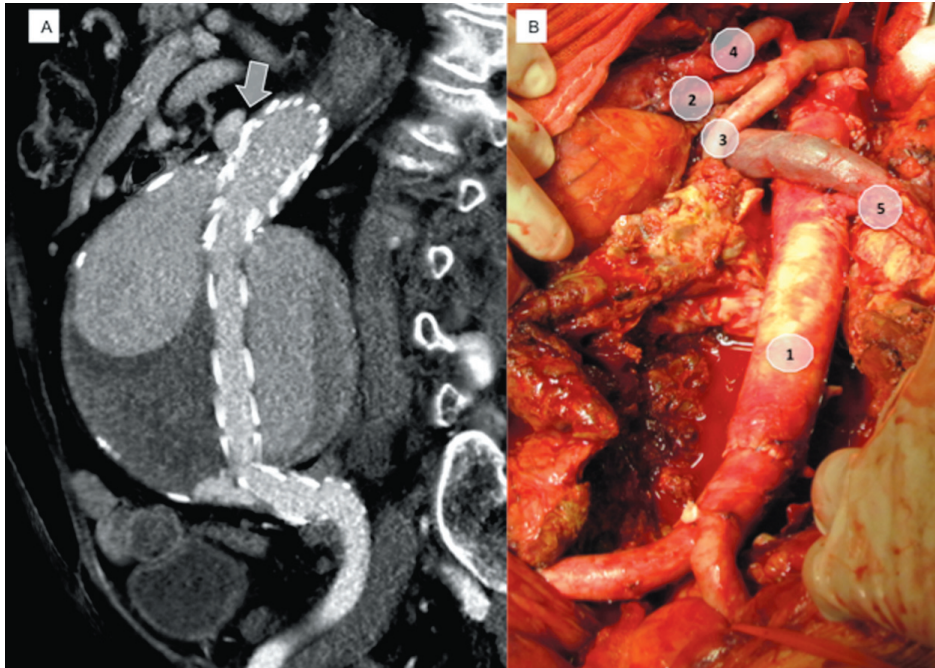
cévních štěpů. Jinou možností je implantace nové umělé cévní protézy, kde je však riziko reinfekce vysoké. Další možností je pak využití alogenního cévního štěpu. Použití alogenního cévního štěpu přináší velmi dobré krátkodobé i dlouhodobé výsledky s průchodností štěpu kolem 75 % po 8 letech.

Druhou skupinou využití cévních alogenních štěpů je nevhodnost či nepřítomnost autologních cévních štěpů. Nejčastěji se využívají žíly dolních končetin – velká a malá saféna. Může k tomu dojít po odstranění těchto žil při operacích varixů. Cévy mohou mít také nepřiměřený lumen, než který potřebný pro cévní revaskularizační operaci. Indikace k revaskularizaci končetinových tepen pomocí cévního alogenního transplantátu by měla být striktně určena pro pacienty s kritickou končetinovou ischemií, nikoliv pro pacienty s ischemickou chorobou dolních končetin ve stadiu klaudikací.

Využití cévních alogenních štěpů však bylo popsáno i ze zcela jiných indikací, například k rekonstrukci horní mezenterické vény a portální vény při operaci pankreatu, k rekonstrukci obstrukce horní duté žíly při fibróze mediastina, k rekonstrukci střední hepatické vény při transplantaci jater, k prodloužení renálních žil u transplantace ledvin apod.

29.2 Rozdělení cévních alograftů

Hlavním kritériem pro dělení je typ dárce – žijící, nebo kadaverózní. Živým dárce se v problematice cévních alograftů rozumí téměř výhradně pacient, který podstoupí odstranění velké nebo malé safény z důvodu chronické žilní insuficience. Tento materiál je možné, podle platné legislativy se souhlasem dárce, použít jako materiál pro transplantaci. Dále dělíme cévní štěpy podle typu konzervace na čerstvé, tzv. „fresh“ alografty a mrazené, tedy „kryoalo-



Obr. 29.1a,b Infikovaný stentgraft v aneurysmatu břišní aorty (A) řešený explantací aorty a substitucí tepenným alograftem (B): tepenný alograft nahrazující aortu (B1), revaskularizace arteria mesenterica superior (B2), arteria renalis dextra (B3), truncus coeliacus (B4), arteria renalis sinistra (B5) (z archivu autora)

graftů“. Čerstvé alografty jsou konzervované prostou hypotermií (4 °C) zpravidla v prezervačním roztoku, který byl použitý během perfuze orgánů dárce. Kryoprezervované štěpy jsou po odběru zpracovány a konzervovány při teplotě –194 °C. Kromě techniky zpracování je hlavním rozdílem také, že čerstvé štěpy by se měly použít do 48 hodin od odběru. Kryoallografty mohou být konzervovány v řádu měsíců až let v tkáňové bance. Na vyžádání transplantčního centra jsou poskytnuty k elektivnímu nebo urgentnímu použití. Nakonec dělíme cévní alografty podle toho, zda se jedná o žilní nebo tepenný štěp (tab. 29.1).

Tab. 29.1 Rozdělení cévních alogenních štěpů

Podle typu dárce	Podle typu konzervace	Podle typu cévy
žijící	prostá hypotermie	žilní
kadaverózní	kryoprezervace	tepenný

29.3 Legislativa odběru cévních alograftů

Cévní alografty patří do kategorie tkáňových transplantací a řídí se principy dobrovolného a bezplatného dárceství podle platné legislativy ČR zavedené již

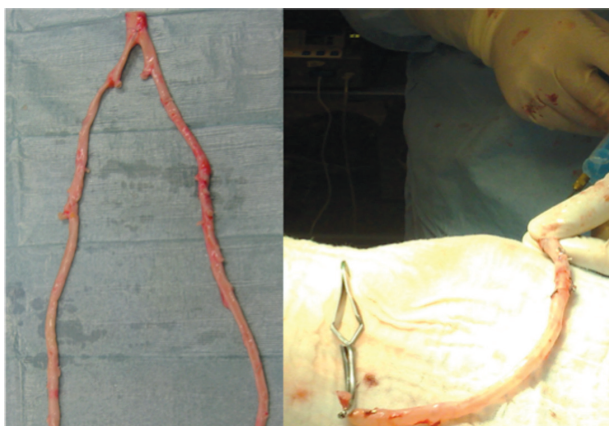
v roce 1984 Směrnici MZ ČR č. 1/1984, Věstník MZ ČR. V roce 2002 pak tyto principy upřesnil a upravil zákon č. 285/2002 Sb., o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů a o změně některých zákonů (tzv. „Transplantační zákon“).

Z hlediska klasifikace vaskularizovaných kompozitních alograftů (VCA) oficiálně uznaných Americkou transplantologickou společností v roce 2014, cévní štěpy, podobně jako štěpy nervové a šlachové, nespĺňují kritéria pro zařazení do této kategorie. Hlavní výtkou je skutečnost, že nejsou vaskularizované.

29.4 Odběr a konzervace cévních alograftů

Cévní štěpy jsou odebírány dle požadavků Koordinačního střediska transplantací, resp. dle požadavků cévního či transplantčního chirurga, který zařazoval konkrétního nemocného na čekací listinu. Odebírá se hrudní aorta, bifurkace aorty a iliofemorální tepenný úsek, případně femoropopliteální cévní úsek, část dolní duté žíly, ileofemorální žilní systém případně také velká saféna (obr. 29.2a,b). Samozřejmě při odběru jsou přednostně odebrány orgány s cévními stopkami nutnými k orgánovým transplanta-

cím, tedy k napojení orgánů dárce – srdce, plic, jater, slinivky, ledviny či tenkého střeva na oběh příjemce. Odběr cévních štěpů se provádí standardními angi-chirurgickými přístupy na konci multiorgánového odběru. Štěpy se ukládají do chladného perfuzního roztoku a balí se trojvrstevnou technikou.



Obr. 29.2a,b Tepenný alograft – celý štep aorty, pánevní a femorální tepny (A) a žilní alograft – povrchová femorální žíla (B) (z archivu autora)

29.5 Imunosupresivní léčba po implantaci cévního alograftu

Důležitou součástí léčby pacientů s použitím cévního alograftu je imunosupresivní protokol. Prokázalo se, že cévní alografty indukují silnou produkci donor specifických anti-MHC třídy I a II protilátek, které vedou k následné imunologicky mediované destrukci štěpů. Zejména u arteriálních alogenních štěpů je možná silná antigenní odpověď obdobná jako u příjemců po orgánových transplantacích. Důkazem silné imunitní reakce je vyšší úmrť pacientů, ruptury, trombózy a aneurysmatické degradace štěpů u pacientů po implantaci tepenných alograftů bez imunosupresivní terapie ve srovnání s pacienty užívajícími imunosupresi. Co se týče žilních štěpů, existují implantace, při kterých lékaři dosáhli dobrých dlouhodobých výsledků bez použití imunosuprese. Skutečnost dokládá také historická zkušenost s implantací alogenních žilních štěpů od živých dárců získaných při strippingu velké safény. Příjemci těchto štěpů byli dlouhodobě bez imunosuprese, bez známek rejekce či zvýšeného rizika komplikací štěpu. Nicméně i u venózních alogenních štěpů lze očekávat antigenní reakci, jak ve svém článku popsals

v roce 1978 Axthelm a upozornil na nutnost revize předchozích názorů, že venózní štěpy jsou hypoantigenní a nevyžadují imunosupresivní terapii.

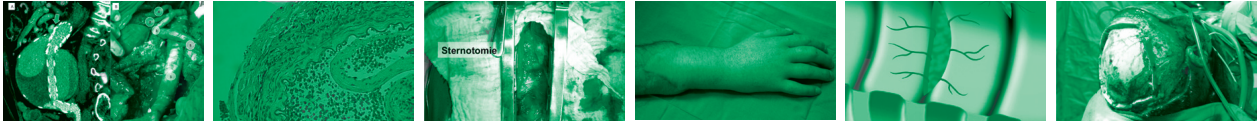
Antigenní vlastnosti cévních štěpů lze signifikantně snížit procesováním, například skladováním ve formaldehydu. Arteriální alogenní štep arteria femoralis fixovaný ve formaldehydu není imuno-genní a nepodléhá rejekční reakci. Při použití takto zpracovaného alograftu jako shuntu u dialyzovaných pacientů nedošlo k rejekci a výsledky byly obdobné jako u nativní arteriovenózní fistuly. Další možností je využití alogenních pupečnickových žil s předpokladem jakési příznivější imunogenní odpovědi a ve spojení s procesováním v glutaraldehydu. S touto metodou jsou bohaté zkušenosti, jedna publikace uvádí soubor 1275 pacientů s příznivými výsledky při revaskularizaci u ischemické nemoci dolních končetin.

V současnosti není jednota v názorech, zda imunosupresivní terapii použít, či nikoliv. Pokud ano, pak v jaké kombinaci a jak dlouho. Historicky se při transplantaci alogenních cévních štěpů používal cyklosporin A, tacrolimus, mycophenolate mofetil apod. v monoterapii nebo v kombinacích. Lze konstatovat, že imunosupresivní protokol se odvíjí od zvyklostí daného centra. V současnosti je nejčastěji využívána monoterapie tacrolimem v dávkování 0,1–0,2 mg/kg/den. Tato terapie je akceptovanou imunosupresivní léčbou u pacientů po transplantaci tepenných a žilních alograftů.

Literatura

1. Aavik A, Lieberg J, Kals J, Pulges A, Kals M, Lepner U. Ten years experience of treating aorto-femoral bypass graft infection with venous allografts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36: 432–437.
2. Augelli NV, Lupinetti FM, el Khatib H, Sanofsky SJ, Rossi NP. Allograft vein patency in a canine model. Additive effects of cryopreservation and cyclosporine. *Transplantation* 1991; 52(3): 466–470.
3. Axthelm SC, Porter JM, Strickland S, Baur GM. Antigenicity of venous allografts. *Am Surg* 1979; 189(3): 290–293.
4. Balaz P, Rokosny S. Infected aortic stentgraft treated with fresh cold stored arterial allograft. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 52(1): 123.

5. Dardik H, Wengerter K, Qin F, Pangilinan A, Silvestri F, Wolodiger F, Kahn M, Sussman B, Ibrahim I. Comparative decades of experience with glutaraldehyde-tanned human umbilical cord vein graft for lower limb revascularization: an analysis of 1275 cases. *J Vasc Surg* 2002; 35: 64–71.
6. Kleive D, Berstad AE, Verbeke CS, Haugvik SP, Gladhaug IP, Line PD, Labori KJ. Cold-stored cadaveric venous allograft for superior mesenteric/portal vein reconstruction during pancreatic surgery. *HPB* 2016; 18: 615–622.
7. Liu Z, Zhu B, Wang X, Jing Y, Wang P, Wang S, Xu H. Clinical studies of hemodialysis access through formaldehyde-fixed arterial allografts. *Kidney Int* 2007; 72: 1249–1254.
8. Meniconi RL, Santoro R, Guglielmo N, Vennarecci G, Lepiane P, Colasanti M, Ettorre GM. Pancreaticoduodenectomy with venous reconstruction using cold-stored vein allografts: long-term results of a single center experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23: 43–49.
9. Měříčka P, Navrátil P, Špatenka J. Legislativa dárcovství a odběru tkáni v ČR. In Baláž P, Janek J, Adamec M. Odběry orgánů k transplantaci. Praha: Karolinum 2011; 223–224.
10. Mingoli A, Edwards JD, Feldhaus RJ, Hunter JW, Naspetti R, Cavallari N, Sapienza P, Kretschmar DH, Cavallaro A. Fresh vein allograft survival in dogs after cyclosporine treatment. *J Surg Res* 1996; 62(1): 95–102.
11. Mirelli M, Stella A, Faggioli GL, Scolari MP, Iannelli S, Freyrie A, Buscaroli A, De Santis L, Resta F, Bonomini V, D'Addato M. Immune response following fresh arterial homograft replacement for aortoiliac graft infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 424–429.
12. Pupka A, Skora J, Janczak D, Plonek T, Marczak J, Szydelko T. In situ revascularisation with silver-coated polyester prostheses and arterial homografts in patients with aortic graft infection – a prospective, comparative, single-centre study. *Eur J Vasc Endovasc* 2011; 41: 61–67.
13. Spera K, Kesler KA, Syed A, Boyd JH. Human aortic allograft: an excellent conduit choice for superior vena cava reconstruction. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9: 16–18.
14. Splith K, Fellmer P, Matia I, Varga M, Oliverius M, Kuhn S, Linda Feldbrugge L, Krenzien F, Hau HM, Wiltberger G, Schmelzle M, Jonas S. Antibody-mediated rejection of arterialised venous allografts is inhibited by immunosuppression in rats. *PLoS ONE* (www.plosone.org) 2014; 9(3): e91212.
15. Wagner E, Roy R, Marois Y, Douville Y, Guidoin R. Fresh venous allografts in peripheral arterial reconstruction in dogs. Effects of histocompatibility and of short-term immunosuppression with cyclosporine A and mycophenolate mofetil. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110(6): 1732–1744.
16. Wilson S. New alternatives in management of the infected vascular prosthesis. *Surg Infect* 2001; 2: 171–175.
17. Ziza V, Canaud L, Gandet T, Molinari N, Alonso W, Chastan R, Branchereau P, Picard E. Outcomes of cold-stored venous allograft for below-knee bypasses in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2015; 62(4): 974–983.



Anorektální transplantace

Martin Molitor

Defekace je přirozenou aktivitou denního života. Může ale být poškozena vrozenými vadami, nemocemi, úrazy, porodním poraněním, neřešitelnými fistulami nebo po resekci kolorektálních či perianálních tumorů. Fekální inkontinence různého rozsahu je poměrně častá, přesná čísla nejsou známá. Odhaduje se, že v USA může být až 24 % lidí s různě vyjádřenou formou fekální inkontinence.

Kolostomie je konvenčním způsobem řešení anální dysfunkce nebo amputace anorektálního komplexu. Tento výkon je řešením pro většinu pacientů a současně u mnohých prodlužuje přežívání. Je ale spojený s problematickou údržbou, kosmetickým deficitem a psychickým dyskomfortem. Zejména intimní život a sexuální aktivity jsou u pacientů s kolostomií významně stigmatizovány. Je prokázáno, že až 60 % pacientů s kolostomií uvažovalo u suicidii. Část pacientů s tumorem anorektálního komplexu při rozhodování o léčbě volí raději smrt než život s kolostomií. Odhaduje se, že pacientů s kolostomií je přibližně 700 000 v USA, 650 000 v Evropě a 200 000 v Japonsku. Jako alternativa ke kolostomii se dá někdy využít některá z rekonstrukčních možností. Patří mezi ně transfer m. gracilis nebo gluteus, antropylorická transpozice nebo implantace arteficiálního sfinkteru, další možností je elektrostimulace sakrálních spinálních nervů. Tyto rekonstrukce mají však velmi omezené možnosti využití a výsledky jsou často neuspokojivé.

Fekální inkontinence má i ekonomické dopady. Odhaduje se, že roční ekonomický deficit při léčbě jednoho pacienta je kolem 411 000 \$ (léky, pomůcky, nižší produktivita práce). Celkové roční náklady na péči o tyto pacienty činí něco mezi 16–26 miliardami dolarů.

30.1 Experimentální animální modely anorektální transplantace

V experimentu na zvířatech byla provedena transplantace anorektálního komplexu poprvé v roce 2000 v Anglii. V uvedené studii byl anorektální komplex prasečích samic transplantován samčím jedincům bez imunosuprese. Cévní anastomózy byly úspěšně provedeny mezi dolní mezenterickou arterií a vénou a byla provedena sutura nervus pudendus.

V roce 2012 byl publikován inovativní model transplantace anorektálního bloku znova u prasat se zaměřením na operační techniku a studium vlivu operace a ischemie na transplantované tkáň. U tří zvířat byl komplex vypreparován na dolních mezenterických cévách s pudendálním nervem. Kompletně izolovaný preparát byl propláchnutý studeným prezervačním roztokem a ponechán ve studené ischemii 20 minut. Posléze byla provedena transplantace na původní místo s obnovením kontinuity rekta, cév a nervů. Po uzávěru kožních ran byla zvířata pozorována 2 hodiny. Poté byla usmrcena a anorektální komplex byl histologicky vyšetřen. Histologický nálezný byl fyziologický u jednoho zvířete a mírné známky ischemicko-reperfuzního syndromu byly přítomné u dalších dvou. Výkon trval 57–99 minut.

V dalším experimentu u psů byla provedena anorektální autotransplantace u pěti zvířat. Psi žijící v domácnosti, na rozdíl od jiných experimentálních zvířat, mají jistý stupeň kontroly defekace. Jsou proto pro výzkum funkčních výsledků transplantace anorektálního komplexu vhodnější. Autoři se zaměřili na techniku výkonu a krátkodobé přežívání štěpu. Nejdelší sledování bylo 9 dnů. U všech psů byla provedena anastomóza oboustranných pudendálních arterií, vén a nervů. Ve všech případech byly tyto anatomické struktury dostatečně velké, aby umožňo-

valy pohodlnou mikrochirurgickou suturu. Diametr tepen byl průměrně 1,65 mm, vén 2,3 mm a nervů 2,1 mm. Odběr anorektálního komplexu trval v průměru 2 hodiny a 11 minut, mikrochirurgická fáze operace trvala průměrně 3 hodiny 23 minut a celková rekonstrukční část operace 5 hodin 55 minut. U jednoho psa byla pozorována venózní kongesce a byl 1. den po transplantaci utracen. U ostatních psů došlo k nekomplikovanému hojení s dobrým prokrvením štěpu.

V roce 2008 autoři z Brazílie publikovali studii s transplantací anorektálního komplexu u krys. Jednalo se však spíše o transpozici, protože anorektální komplex byl ze svého původního umístění na cévní stopce transponován heterotopicky z perinea na břišní stěnu. U druhé skupiny zvířat byl dokonce pouze vypreparován a vrácen ortotopicky na své místo. Tyto dvě skupiny zvířat byly srovnávány se skupinou krys, u kterých byla provedena distální kolostomie. Autoři zjistili, že u zvířat s kolostomií byla signifikantně vyšší mortalita, diarea a intestinální obstrukce. Tato zvířata také projevovala vyšší agresivitu.

Pokus s ortotopickou transplantací u krys byl publikován také japonským týmem v roce 2011. U první skupiny tří zvířat byla provedena kompletní izolace anorektálního komplexu s vypreparováním pudendálních cév a nervů. Všechny vypreparované struktury byly přerušeny. Následně byla provedena anastomóza rekta, pudendálních cév (průměrný lumen 0,4 mm) a nervů. Na závěr autoři provedli suturu kůže. U druhé skupiny tří zvířat nebyla provedena anastomóza cév a nervů, pouze anastomóza rekta. Dle očekávání došlo u první skupiny ke zhojení s normální funkcí konečníku s defekací 2 týdny po operaci. U druhé skupiny anorektální komplex nekrotizoval u všech zvířat.

30.2 Experimentální humánní anorektální transplantace

Studie zabývající se funkčními operacemi anorektálního komplexu nebo sexuálními dysfunkcemi podrobně prostudovaly anatomické poměry v oblasti anorektálního komplexu. Bylo popsáno, že pudendální nervy mají délku od 21 do 44 mm a průměr pudendálních cév je mezi 2,2–3,2 mm. Také bylo ověřeno, že pudendální nervy zajišťují většinu senzitivní i motorické funkce anorektálního komplexu.

Japonští autoři zabývající se experimentální anorektální transplantací v animálních modelech, pro-

vedli humánní transplantaci v jednom případě. Pro experiment byly využité dva kadavery. Informovaný souhlas s experimentem byl podepsaný pacienty před úmrtím. Dárce anorektálního komplexu byla 77letá žena, která zemřela na renální karcinom. Příjemcem byla 98letá žena, která zesnula přirozeně věkem. Obě těla byla balzamovaná metodou podle Thiela ve vodním roztoku se solí, kyselinou boritou, glykolem, chlorokrezolem, etanolem a formaldehydem. Výkon prováděl tým dvou kolorektálních chirurgů, plastického chirurga a anatoma. Amputace anorektálního komplexu u recipienta byla provedena metodou podle Milese s šetřením dolních mezenterických cév a pudendálních cév a nervů. U dárce se postupovalo podobně s vypreparováním co nejdelších cévních a nervových pahýlů. Transplantace probíhala v sekvenci: sutura svalů pánevního dna, sutura střeva, sutura dolních mezenterických cév, usazení štěpu a sutura břišní stěny. Následovalo sešití pudendálních nervů oboustranně a sešití pánevního dna. Operace trvala celkem 7 hodin. Tři hodiny si vyžádal odběr štěpu od dárce a 2 hodiny amputace anorektálního komplexu u příjemce. Další 2 hodiny trvala vlastní transplantace štěpu. Teplá ischemie štěpu trvala 1 hodinu. Průměr cév a nervů byl 1–2,5 mm. Autoři nepozorovali technické ani jiné potíže u výkonu. Experimentem prokázali, že výkon je u člověka technicky proveditelný.

30.3 Klinická transplantace anorektálního komplexu

Již v roce 1901 Rushmore provedl rekonstrukci anorektálního komplexu k zabránění frekventního úniku stolice u pacienta s komplexním poraněním perinea. Operaci nazval anorektální transplantací, ale ve skutečnosti šlo o mobilizaci extraperitoneální části rekta s konečníkem a transpozici do vyšší polohy na perineu. Operace měla příznivý výsledek s lepší kontrolou stolice. Později Nainan a Saxena využili podobnou techniku u dětí s kongenitální anorektální malformací.

Závěr

Transplantace anorektálního komplexu byla zkoumána v experimentu na nepočetných skupinách experimentálních zvířat a jednou u lidského kada-

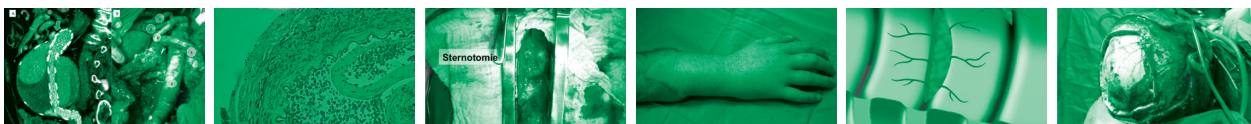
veru. V klinické praxi tento výkon zatím proveden nebyl. Přesto lze uzavřít, že tato operace je technicky i anatomicky možná. Zkušenosti z provedených transplantací vaskularizovaných kompozitních tkání prokazují, že tento výkon je proveditelný i z hlediska imunologického. Dá se předpokládat, že použití standardních imunosupresivních režimů bude v případě anorektálního komplexu účinné.

Anorektální alotransplantace je v současnosti zvažována jako perspektivní alternativa k doživotní kolostomii vybraným pacientům se ztrátou anorektálního komplexu různé etiologie. Může být využita i v případě transplantace celého tenkého a tlustého střeva.

Literatura

- Araki J, Mihara M, Narushima M, Iida T, Sato T, Koshima I. Vascularized anal autotransplantation model in rats: preliminary report. *Transplant Proc* 2011; 43: 3552–3556. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.08.042
- Araki J, Nishizawa Y, Galvao F, Victor S, Naito M, Fujita N, Koshima I. International Collaboration Research of Anorectal Transplantation Abstract from 12th. Congress of IHCTAS, Philadelphia April 15–18, 2015, MO-02. Dostupné na: http://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2015/06002/Abstracts_from_the_12th_Congress_of_the.1.aspx
- Araki J, Nishizawa Y, Nakamura T, Sato T, Naito M, Hatayama H, Hirai S, Tashiro K, Koshima I. Anorectal autotransplantation in a canine model: the first successful report in the short term with the non-laparotomy approach. *Sci Rep* 2014; 10(4): 6312 (1–6). doi: 10.1038/srep06312
- Araki J, Nishizawa Y, Sato T, Naito M, Akita K, Tashiro K, Iida T, Koshima I. Anorectal transplantation in human cadavers: mock anorectal allotransplantation. Open access. *PLoS ONE* 2013; 8(7): e68977.
- Bartha I, Hajdu J, Bokor L, Kanyári Z, Damjanovich L. Quality of life of post-colostomy patients. *Orv Hetil* 1995; 136: 1995–1998.
- Ferreira Galvao FH, Araki J, Seid VE, Waisberg DR, Traldi MC, Naito M, Araujo BC, Lanchotte C, Chaib E, D'Albuquerque LAC. Evidence that anorectal transplantation is the logical treatment for serious anorectal dysfunction and permanent colostomy. *Transplant Proc* 2016; 48: 497–498.
- Ferreira Galvao FH, Seid VE, Nunes dos Santos RM, Kitamura M, de Castro Galvao R, Pinto A. Anorectal transplantation. *Tech Colproctol* 2009; 13: 55–59.
- Galvao FH, Santos RM, Nero AB, Machado MA, Bacchella T, Machado MC. Small bowel and colon transplantation in rats using portoportal cuff anastomosis. *Transplant Proc* 2006; 38: 1842–1843.
- Galvao FH, Waisberg DR, De Mello Vianna RM, De Castro Galvão R, Seid VE, Andraus W, Chaib E, D'Albuquerque LA. Intestinal transplantation including anorectal segment in the rat. *Microsurgery* 2012; 32: 77–79. doi: 10.1002/micr.20958
- Galvao FHF, Seid VE, Waisberg Dr, Cruz RJ, Hirano H, Catanozi S, Chaib E, D'Albuquerque LAC. An innovative model for autologous anorectal transplantation with pudendal nerve reconstruction. *Clinics* 2012; 67(8): 971–972.
- George AT, Dudding TC, Gurmany S, Kamm MA, Nicholls RJ, Vaizey CJ. Pudendal nerve stimulation for bowel dysfunction in complete cauda equina syndrome. *Ann Surg* 2013; 259(3): 502–507.
- Nainan KM, Mitra SK, Pathak IC. Perineal anal transplant in anorectal malformation in female patients. *Surgery* 1975; 77: 694–702.
- O'Bichere A, Shurey S, Sibbons P, Green C, Phillips RK. Experimental model of anorectal transplantation. *Br J Surg* 2000; 87: 1534–1539. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01557
- Rogers JH, Karimi H, Kao J, Link D, Javidan J, Yamasaki DS, Dolan M, Laird JR, Low RI. Internal pudendal artery stenoses and erectile dysfunction: correlation with angiographic coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76: 882–887. doi: 10.1002/ccd.22646. PubMed: 20928837.
- Rushmore JD. IV. Anorectal transplantation. *Ann Surg* 1901; 34: 655–659.
- Sato T, Konishi F, Kanazawa K. Functional perineal colostomy with pudendal nerve anastomosis following anorectal resection: a cadaver operation study on a new procedure. *Surgery* 1997; 121: 569–574. doi: 10.1016/S0039-6060(97)90113-6

17. Saxena N, Bhattacharyya NC, Katariya S. Perineal anal transplant in low anorectal anomalies. *Surgery* 1981; 90: 464–467.
18. Seid VE, Galvao FH, Vaidya A, Waisberg DR, Cruz Jr. RJ, Chaib E, Nahas SC, Araujo SE, D'Albuquerque LA, Araki J. Functional outcome of autologous anorectal transplantation in an experimental model. *Br J Surg* 2015; 102: 558–562.



Komplexní raritní transplantace vaskularizovaných kompozitních tkání

Martin Molitor

Jako raritní transplantace uvádíme výkony, které jsou ojedinělé svou indikací i podmínkami pro jejich provedení. Pouze vzácně lze očekávat možnost jejich opakovaného uskutečnění. Tyto výkony vyžadují také spontánní připravenost lékařského týmu k jejich provedení bez možnosti delší přípravy či simulace výkonu na kadaverrech apod.

31.1 Transplantace horní končetiny mezi dvojčaty

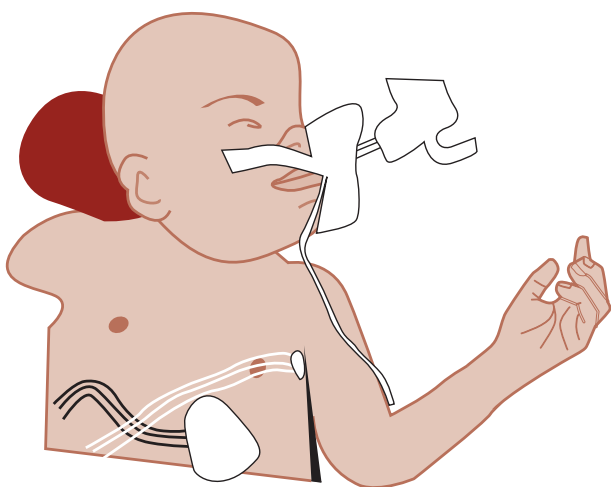
Transplantace levé horní končetiny mezi homozygotními monochoriálními biamniálními dvojčaty byla provedena v květnu v roce 2000 v Selayang Hospital v Kuala Lumpur v Malajsii. Dvojčata byla identická v HLA třídě I a II. Genové mapování bylo také identické. Jeden z plodů měl inoperabilní meningoencefalokélu s těžkým postižením mozku a s neschopností dlouhodobého přežívání. Druhý, perspektivní plod měl hypotrofickou levou horní končetinu a chybějící ruku (amélie).

Transplantace byla provedena ve 26. dnu života novorozenců a trvala 15 hodin 30 minut. Při preparaci bylo zjištěno, že v hypotrofické horní končetině perspektivního dvojčete byly nedostatečně vyvinuté nervy, a proto byla nutná nervová anastomóza v axile, tedy výše, než operatéri původně plánovali. Přesto byly nervové pahýly v axile u příjemce tenčí než na končetině u dárce. Osteosyntéza byla provedena rigidním způsobem z důvodu obtížné imobilizace končetiny u novorozence. Největší problémy byly

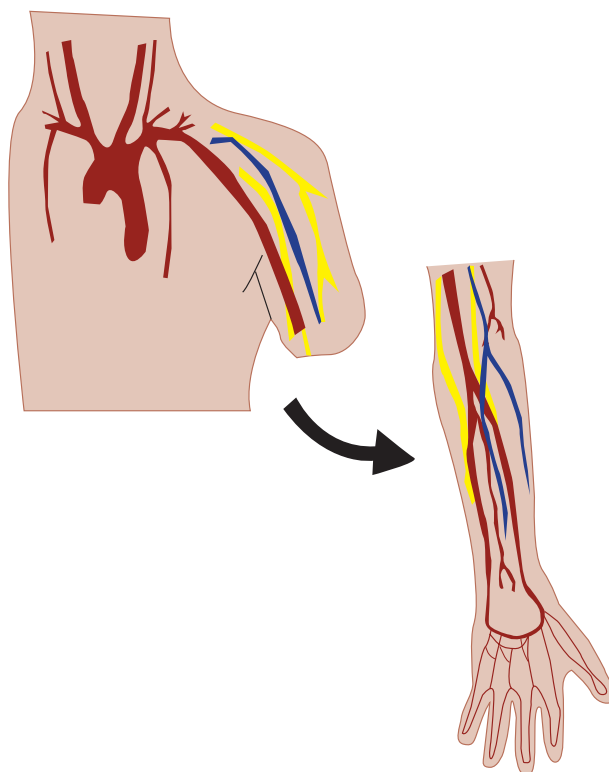
s arteriální anastomózou. Pahýl tepny příjemce spazmoval a byl z něj jen limitovaný výtok. Anastomóza byla obtížná, ale končetina se prokrvila. Osm hodin po operaci se projevila ischemie štěpu, která si vyžádala revizi. Jako příčina ischemie byla identifikována trombóza arteriální anastomózy. Revize trvala 8 hodin a podařilo se obnovit průtok krve končetinou. Za dalších 10 hodin byla kvůli ischemii nutná další chirurgická intervence. Při ní byla zjištěna průchodná arteriální anastomóza, ale spastický nepulzující proximální, tedy příjemcův pahýl tepny. Průtok se obnovil po aplikaci spasmolytické terapie (xylocain i.v.) (obr. 31.1a–e).



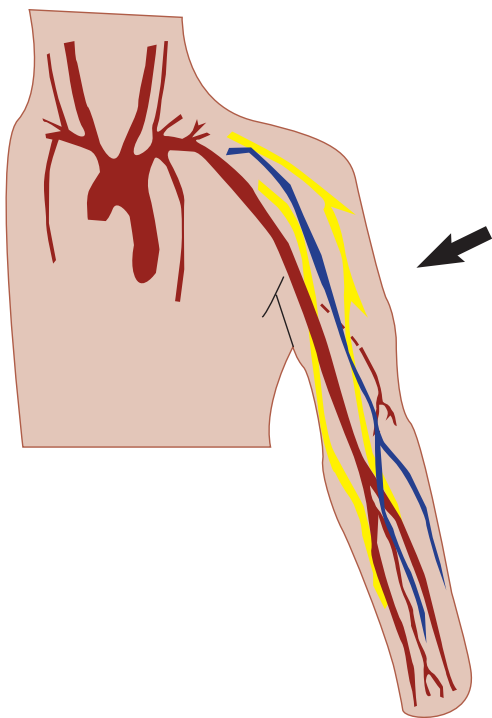
Obr. 31.1a Dvojče s hypotrofickou levou horní končetinou s amélií (dle Pathmanathana)



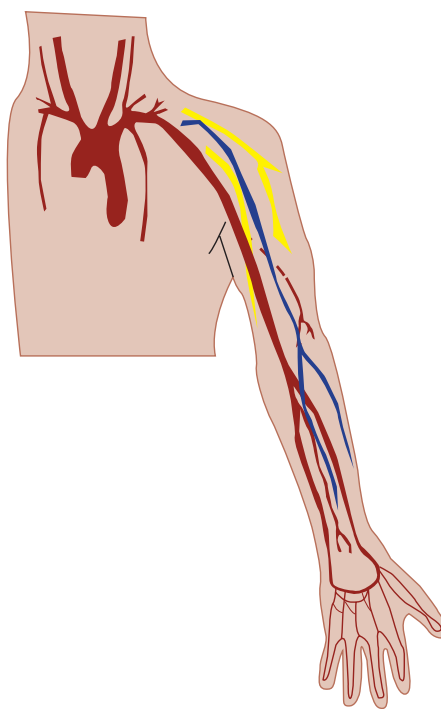
Obr. 31.1b Dvojče s meningomyelokélou (dle Pathmanathana)



Obr. 31.1d Schéma transplantace dárce-příjemce (dle Pathmanathana)



Obr. 31.1c Úroveň transplantace (dle Pathmanathana)



Obr. 31.1e Ukončená transplantace (dle Pathmanathana)

Dále již došlo k nekomplikovanému hojení končetiny. Vzhledem k imunologické identitě dvojčat nebyla podávána imunosupresivní terapie. Týden po operaci došlo k otoku končetiny bez známek poruchy prokrvení. Zvažovala se možnost rejekce, nicméně otok ustoupil bez použití imunosupresivní terapie.

Další pooperační průběh byl nekomplikovaný s velmi dobrým funkčním výsledkem ve 4 letech života dítěte. Růst končetiny byl rovněž fyziologický a srovnatelný s druhou zdravou končetinou. Podrobnosti o tomto výkonu nebyly publikované.

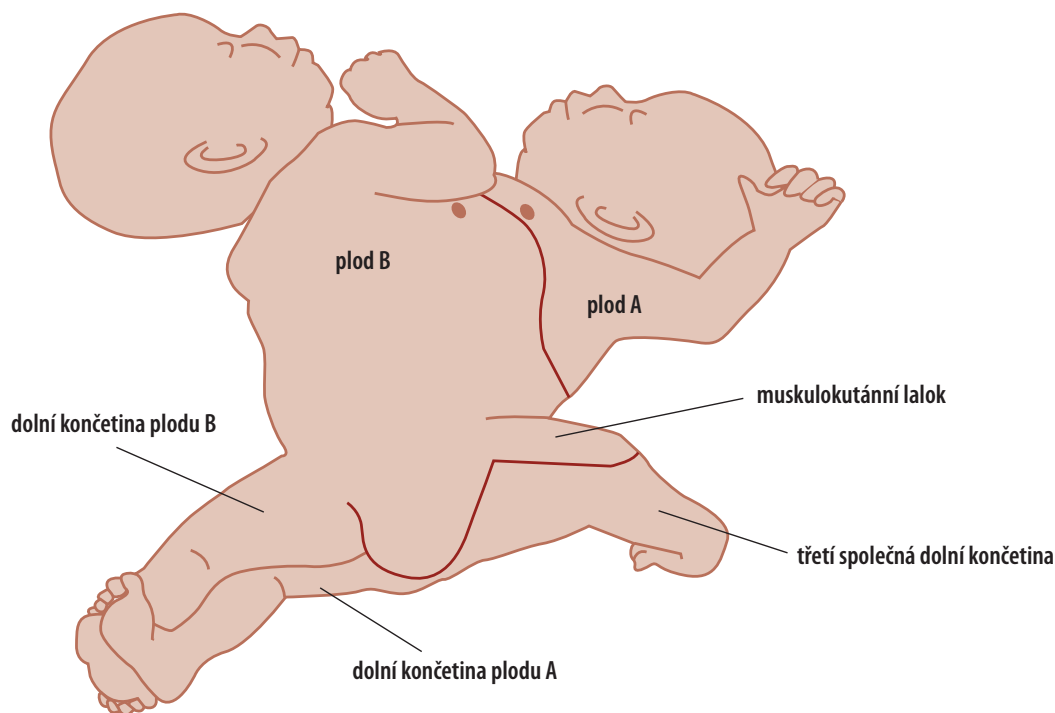
31.2 Transplantace dolní končetiny mezi siamskými dvojčaty

Podobný výkon provedli v Kanadě v roce 2004 u siamských dvojčat (non-sanguinózní ischiopagus quadrabrachius tripus). Plody se narodily císařským řezem v 36. týdnu života. Dvojčata byla spojena gastrointestinálním a urogenitálním systémem s jednou vaginou. Oba plody měly dobře vyvinuté dvě horní končetiny, plnohodnotnou dolní končetinu měl každý plod pouze jednu. Dále byla přítomna hypotrofičká a deformovaná společná třetí dolní končetina s výrazně omezenou hybností kloubů. Plody byly

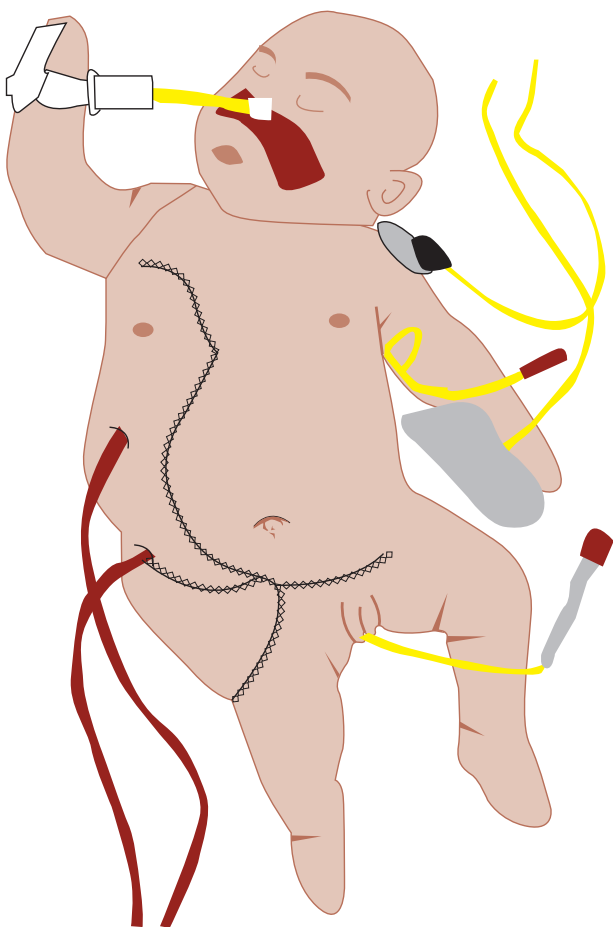
spojené v oblasti distálního hrudníku, břicha a pánve. Jedno dvojče mělo závažnou neřešitelnou kardiální vadu s fatální dlouhodobou perspektivou. Srdeční vada si ve 3. měsíci života vyžádala akutní separaci k záchraně plodu se zdravým srdcem. Po podrobné konzultaci s rodiči bylo rozhodnuto o oddělení siamských dvojčat s obětováním kardiálně postiženého plodu a s využitím jeho dolní končetiny a poloviny pánve k rekonstrukci chybějící části pánve a celé dolní končetiny perspektivního dvojčete.

Výkon byl započat separací hrudní a břišní dutiny s rekonstrukcí gastrointestinálního a urogenitálního traktu. Končetina s pánví byla přenesena na závěr operace. K zachování co nejlepší flexe kyčle a extenze kolene přenesené končetiny byl musculus quadriceps femoris třetí společné končetiny vypreparován jako samostatný inervovaný muskulokutánní lalok připojený neurovaskulární stopkou na perspektivní dvojče. Tento lalok pak nahradil stejný sval transplantované končetiny, což zajistilo její okamžitou parciální funkci. Cévní anastomózy byly provedeny metodou E-S k břišní aortě a dolní duté žíle (obr. 31.2a,b).

Neperspektivní plod zemřel brzy po ukončení operace, zdravý plod přežil výkon zcela bez komplikací. Došlo ke zhojení bez nutnosti imunosuprese (kompletní imunní shoda u non-sanguinózních



Obr. 31.2a Non-sanguinózní ischiopagus quadrabrachius tripus – schéma spojení dvojčat (dle McKay)



Obr. 31.2b Plod B po rozdělení s transplantovanou dolní končetinou od plodu A

siamských dvojčat). Funkce končetiny byla velmi dobrá, ale vyžádala si korekční zásahy. Pro abdukční postavení končetiny byla ve 2 letech věku provedena korekční osteotomie femuru a revize jizvy břicha. Sedm let po výkonu byla končetina o 6,5 cm kratší, což bylo dostatečně korigováno zvýšeným podpat-

kem. Pohyb v kyčli byl přiměřený, extenze kolene byla plná a silná, stejně tak i flexe. Byla ale omezena dorzální i plantární flexe kotníku, dítě tento deficit korigovalo bez známek padající špičky. Hybnost prstů včetně extenze palce byla téměř plná. Protektivní cití se obnovilo pro celou končetinu. Patelární a plantární reflexy nebyly výbavné. Pacientka neměla žádné chronické neuropatické bolesti. Došlo ke kompletní mozkové integraci končetiny, dítě končetinu ovládalo zcela spontánně a okamžitě. Dívka byla schopná normální chůze s využitím náhradních pohybů zejména k podpoře flexe a extenze kyčle. Ve svém sociálním životě se dítě cítilo plnohodnotně, bez stigmatizace, zapojovalo se i do sportovních aktivit v rámci školní docházky i ve volném čase.

Literatura

1. <http://www.dailymail.co.uk/health/article-5503/Baby-given-tragic-sisters-arm.html>
2. <http://www.hurriyetdailynews.com/malaysia-baby-gets-transplanted-arm-of-her-twin-sister.aspx?pageID=438&n=malaysia-baby-gets-transplanted-arm-of-her-twin-sister-2000-06-12>
3. Fattah A, Cypel T, Donner EJ, Wang F, Alman BA, Zuker RM. The first successful lower extremity transplantation: 6-year follow-up and implications for cortical plasticity. *Am J Transplant* 2011; 11(12): 2762–2767. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03782.x
4. Pathmanathan V. Přednáška kongres APFSSH, Osaka, Japonsko, listopad 2004.
5. Zuker RM, Redett R, Alman B, Coles JG, Timoney N, Ein SH. First successful lower-limb transplantation: technique and functional result. *J Reconstr Microsurg* 2006; 22(4): 239–244. doi: 10.1055/s-2006-939928

A

Abatacept 49
Aldesleukin 151, 153
Alefacept 51
alemtuzumab/Alemtuzumab neboli Campath-1H 27, 28, 47,
56, 67, 142
alograf 173, 175, 181
– cévní 261
– vaskularizovaný kompozitní 14, 93
allograft 3, 5, 6
Allografts Vascularized Composite 14, 25, 43
alotransplantace 14, 73 *viz též* homotransplantace
– vaskularizované kompozitní u dětí 105
alotransplantát 33
– kryoprezervovaný 243
– nevaskularizovaný 233
amputace 105, 157, 203, 232, 265
anestezie 94, 249
animals experimental 123
Antigen Human Leukocyte 18
asystolie 95
autonomie 105
autotransplantace 13, 17, 265
autotransplantáty 73
axony 247, 250, 251, 253
azathioprin/Azathioprine 6, 67, 136, 204, 220, 224, 255

B

basiliximab/Basiliximab 27, 47, 49, 67, 142, 151
belatacept/Belatacept 19, 49, 50, 151, 153
benefit 82
blokátory kalcineurinu 25
bortezomib 27, 29
buňka/y
– imunokompetentní 17
– kmenové 253
– Schwannovy 247, 250, 251, 253

C

cell dendritic 53
composite tissue 5
– allotransplantation 5, 10
– transplantation 5
Cosmas and Damian 3
cyclosporine 6, 47, 136, 209, 220
cytoreduction 51

Č

čekací listina 93

D

daclizumab/Daclizumabe 47, 67
dárce 13 *viz též* donor 13
– možný 95
– nežijící 13
– zemřelý 115
– žijící 13
decelularizace 250
deforolimus 67
delivery child 215
dermis 33
desenzitizace 104
DIEP lalok 199
disease 10
– Graft-Versus- Host 40
– post-transplant lymphoproliferative 10
disorders autoimmunity 44
– central 44
– Clinical Operational 44
– minimal immunosuppression 44
– peripheral 44
donor
– After Brain Death 13
– After Cardiac Death 13
– Asystolic 13

– Heart Beating 13
– Non-Heart Beating 13
dysestezie 249

E

eculizumab 29
Efalizumab 51
elastin 239
epidermis 34
epitéza 110
etika 73, 74
everolimus 27, 67, 167
explantace 116–118
exprese 22

F

FK506 136

G

globulin antilymfocytární 27
granzym 21, 22

H

heterotransplantace 14
– diskordantní 14
– konkordantní 14
histokompatibilita 17
homotransplantace 14 *viz též* alotransplantace
hypestezie 249

Ch

chimerism 51
chimérismus 29, 34, 40, 192, 240
immunocompetence 52
immunodeficiency transient 46
immunomodulation 43
immunosuppression 5
imunita
– vrozená 17
– získaná 17
imunoadsorpce 104
imunotolerance 29
imuran 254
infertility uterine 216
inhibitory mTOR 26
insuficience žilní 261
inženýrství tkáňové 177
isograft 5
izotransplantace 14, 73

K

kolagen 239
komise etická 94
komplex hlavní histokompatibilní 17
konduit 250
kortikosteroidy 26, 174, 194
kryoalograf 261
kyselina mykofenolová 25, 26, 67,

L

labour 216, 217, 224
lalok 13 *viz též* flap 13
látky antiproliferativní 26
lymfom 29, 67
lymfoproliferace asociovaná posttransplantační 29

M

macrochimerism 51
marker 39
methylprednisolon 212, 234
microchimerism 51
Muromonab CD3 47, 164
mycophenolate/Mycophenolate mofetil 28, 40, 49, 53, 55, 67,
69, 104, 142, 158, 164, 175, 183, 190, 207, 219, 223, 234,
263

N

náboženství 231
neovaskularizace 178
neurom 249
non-adherence 104
Nulojix 49, 151

O

odběr 95
– multiorgánový 115
– orgánu 116
– rutinní 76, 77
onkogeneze 65
opting-in 76
opting-out 76
orgán lymfatický 18
Orthoclone 47
osoba blízká 95
Oxelumab 50

P

paralýza imunitní 34
parestezie 249

perfusion 142
 perfuze 117
 plazmaferéza 104
 povinná volba 76, 77
 prednison/Prednisone 58, 136, 220, 254
 pregnancy 216
 proliferace myointimální 40
 protéza 110
 protilátky antilymfocytární 27
 předpokládaný nesouhlas 76
 předpokládaný souhlas 76
 příjemce 13 *viz též* recipient
 příprava psychologická 82

R

recipient 5, 13
 regenerace 110
 regimen immunosuppressive 44
 registr 93, 111
 regulace právní 94
 rehabilitace 110
 rehabilitation 142
 reinervace 110
 reintegrace kortikální 106
 Rejection
 – Antibody Mediated 20
 – T-Cell Mediated 20
 rejekce 17, 34
 – akutní 21
 – hyperakutní 21
 – chronická 22
 – monitor 39
 – štěpu 18
 replantace 157
 required request 76, 77
 ridaforolimus 67
 rituximab 27, 183
 riziko 82
 routine salvaging 76, 77
 roztok
 – konzervační 117
 – perfuzní 116

S

screening 67
 sebehodnocení 73
 senzibilizace 19
 senzitivizace 104
 Simulect 25, 47

sirolimus/Sirolimus 27, 52, 143
 skalp 181
 smrt 75, 95
 – mozku 96
 superfamily immunoglobulin 49
 systém
 – hlavní histokompatibilní 17
 – imunitní 17

Š

6-mercaptopurine 6
 štěp 13, 17
 – acelulární 253
 – sentinelový kožní 40

T

tacrolimus/Tacrolimus 25, 26, 40, 49, 55, 66, 110, 136, 142,
 158, 212, 219, 234, 255, 263
 temsirolimus 67
 terapie
 – antirejekční 29
 – imunosupresivní 111
 thymoglobulin/Thymoglobulin 25, 27, 28, 47, 223
 tkáně kompozitní 14
 tolerance 20
 – rozštěpená 34
 – split 34
 tolerance
 – donor-specific 43
 – immunological 44
 – natural 4
 – partial 44
 – po transplantaci 105
 – transplantation 44
 transplantace
 – anorektální 265
 – autogenní 13 *viz též* autotransplantace
 – autologní 13 *viz též* autotransplantace
 – břišní stěny 191
 – cév 261
 – dolní končetiny 211
 – heterogenní 14 *viz též* heterotransplantace
 – izogenní 14 *viz též* izotransplantace
 – jazyka 157
 – kloubů 203
 – kombinovaná 39
 – kostí 203
 – krku 189
 – laryngu 161

- multiorgánová 191
- nervů 247
- penisu 231
- simultánní 39, 111
- syngenní – 14 *viz též* izotransplantace
- šlach 239
- trachey 171
- v dětském věku 103
- v oblasti skalpu 181
- transplantát 73
- transplantation 3, 5, 10
 - Composite Tissue 14
 - face 147
 - hand 141
 - reconstructive 10
 - uterus 215

tranzice 104

V

vasculopathy 50

X

xenotransplantace 14, 73 *viz též* heterotransplantace

Z

zákon transplantační 77, 95

zákoník občanský 95

zkouška cytotoxická křížová 21

Ž

žebřík rejekční 33

Transplantace v rekonstrukční chirurgii

Po nástupu účinné imunosupresivní terapie ve druhé polovině 20. století se rychle rozvíjí transplantáční medicína. Poměrně dlouhou dobu však zůstávaly transplantace od dárců rezervovány pro výkony, kterých cílem je záchrana života, tedy selhání nebo selhávání životně důležitých orgánů. Důvodem je nutnost vyvážení benefitu výkonu proti nežádoucím účinkům vynucené imunosupresivní terapie, která svými vedlejšími účinky ohrožuje pacienta vznikem závažných oportunních infekcí, zhoubných nádorů, metabolických onemocnění apod.

I když rekonstrukční transplantace byly prováděny dříve, až v roce 1998 po první úspěšné transplantaci ruky jako kompozitního celku se o této problematice začíná hodně mluvit mezi odbornou i laickou veřejností. Vystává etický problém, jestli je riziko imunosupresivní terapie vyváženo benefitem, tedy zvýšením kvality života. Je velmi těžké rozhodnout, zda ano či ne, také je těžké rozhodnout, zda je toto rozhodnutí v rukou lékařů, nebo naopak postižených pacientů. Skutečností ale je, že rekonstrukční transplantace se provádějí, provádějí se v různých zemích světa a z různé indikace.

Rekonstrukční transplantace jsou prováděny velmi vzácně. Přestože v zahraniční literatuře bylo pu-

blikováno množství článků a několik monografií, pouze málo lékařů u nás se v problematice orientuje. Monografie proto předkládá ucelené, kompletně zpracované téma rekonstrukčních transplantací.

Monografie obsahuje 31 kapitol a je rozdělena na dvě části. V první, všeobecné části, jsou stručně probírány všeobecné otázky transplantáční medicíny, ale i právní, etické a také sociální a psychologické aspekty těchto výkonů. Dále jsou zde zpracovány kapitoly o transplantacích v dětském věku a o výhledu do budoucna. Ve druhé, specializované části, jsou zařazeny kapitoly, které zasahují všechny doposud prováděné rekonstrukční transplantace. Největší zájem vyvolávají bezesporu kapitoly o transplantaci ruky a obličeje.

Předkládaná monografie je určena všem lékařům, ale i jiným odborníkům angažujícím se v oblasti transplantáční medicíny. Jsme přesvědčeni, že i specialisté z jiných oborů si najdou části, které budou pro ně zajímavé a přínosné. A v neposlední řadě je publikace určena i studentům medicíny či jiných zdravotnických oborů, kteří v ní mohou nalézt zdroj podrobnějších informací v oblasti rekonstrukční chirurgie, a třeba se pro ně stane inspirací pro celý další profesní život.

Klíčová slova: rekonstrukční chirurgie, transplantace, composite tissue transplantation, vascularized allograft transplantation.

Summary

Transplantation in reconstructive surgery

Since the beginning of the effective immunosuppressive therapy in the second half of the twentieth century, transplantation medicine has been developing rapidly. For a relatively long time, however, donor transplantation has been reserved for cases that saved lives, such as failure of vital organs. The reason was the need to balance the benefit of the operation against the undesirable effects of the accompanying immunosuppressive therapy, which threatened the patient by its side effects that included emergence of serious opportunistic infections, malignant tumors, and metabolic diseases,

Although reconstructive transplantation was performed earlier, in 1998 after the first successful transplantation of the arm as a composite unit, the issue started to be discussed among professionals and the lay public. An ethical issue arises as to whether the risk of immunosuppressive therapy is balanced by the benefit of improving the quality of life. It is very difficult to decide whether or when to use it, as well as whether the decision should be in the hands of doctors or patients. The fact is, however, that reconstructive transplants became a standard therapy, they are performed in various countries around the world and from different indications.

Reconstructive transplantation is performed very rarely. Although a number of articles and several

monographs have been published in foreign literature, only a few doctors are familiar with the issue. The new monograph therefore presents a comprehensive, and complete description of reconstructive transplantation.

The monograph contains 31 chapters and is divided into two parts. The first, general part briefly discusses the general issues of transplant medicine as well as the legal, ethical and also social and psychological aspects of these procedures. There are also chapters about transplantations in childhood and perspectives for the future. In the second, specialized section, the authors present chapters that cover all the reconstructive transplantations performed so far. The chapters on the hand and face transplantation are of the greatest interest.

The presented monograph is intended for all doctors and other professionals engaged in transplantation medicine. We believe that even specialists from other disciplines will find parts that will be of interest and benefit to them. And last but not least, the publication is intended for students of medicine or other health care disciplines who can find a source of more detailed information in the field of reconstructive surgery and may become an inspiration for the whole of their professional life.

Key words: reconstructive surgery, transplantation, composite tissue transplantation, vascularized allograft transplantation.