

Spoleczno — etyczne aspekty transplantacji kończyny górnej

Jerzy Jablecki, Adam Chełmoński

Oddział Chirurgii Ogólnej Szpitala im. Św. Jadwigi Śląskiej w Trzebnicy,
ul. Prusicka 53; 55-100 Trzebnica, PL,
jerzy.jablecki@interia.pl,
<http://www.przeszczepreki.pl>

Streszczenie: Program transplantacji kończyny górnej (TKG) realizowany jest w Ośrodku trzebnickim, będącym obecnie jedynym w Polsce tego typu placówką od 5 lat; spośród 58 chorych którzy zgłosili się celem konsultacji, w wyniku szczegółowych badań (w tym oceny psychiatryczno-psychologicznej) do transplantacji zakwalifikowano 14 osób tworząc tzw. „listę oczekujących”. W powyższym okresie przeprowadzono przeszczep kończyny u 6 pacjentów (na wszystkich typowych wysokościach), w tym jedną transplantację obu rąk. U jednego chorego odnotowano niepowodzenie (zaburzenia ukrwienia) skutkujące reamputacją. Szczegółowa ocena wyników TKG z uwzględnieniem aspektów społeczno-etycznych stanowi przedmiot opracowania.

Słowa kluczowe: *transplantacja kończyny górnej, immunoterapia, lista oczekujących, rehabilitacja*

Abstract: The upper limb transplantation program (TKG) is conducted in Trzebnica Center, the only place in Poland with such a program. It has started 5 years ago and out of 58 patients admitted, 14 were qualified for the transplant and placed on a waiting list, after undergoing a series of tests (including psychological-psychiatric evaluation). During those 5 years 6 transplantations were carried out (on all typical heights), including a both hands transplant. One treatment resulted in failure (blood flow disorder) and the need for reamputation. The detailed assessment of the results of TKG, taking socio-ethical aspects into consideration is a subject for elaboration.

Keywords: *upper limb transplant, immuotherapy, waiting list, rehabilitation*

1 Wprowadzenie

Każdego roku powiększa się grupa chorych wymagających rekonstrukcji tkanek wynikających z urazów mechanicznych, operacji onkologicznych bądź związanych z wadami wrodzonymi. Konwencjonalne sposoby leczenia takich defektów tkankowych

z pomocą rehabilitacji, protezowania, bądź wieloetapowych operacji rekonstrukcyjnych z wykorzystaniem tkanek własnych często nie pozwalają uzyskać optymalnego efektu funkcjonalnego i estetycznego. Pojawienie się w ostatnich latach ubiegłego wieku metod łączących techniki mikrochirurgii z osiągnięciami immunologii transplantacyjnej stwarza zupełnie nowe możliwości rekonstrukcji z wykorzystaniem złożonych przeszczepów tkankowych (*composite tissue allograft* CTA). Transplantacja kończyny (HT), która polega właśnie na przeszczepieniu zespołu tkanek takich jak: skóra, mięśnie, ścięgna, naczynia krwionośne, nerwy, szpik kostny i elementy układu chłonnego stanowi typowy przykład CTA.

2 Rys historyczny

Pierwsza próba transplantacji ludzkiej ręki (a więc de facto złożonego przeszczepu tkankowego) z użyciem leków immunosupresyjnych miała miejsce w Ekwadorze w 1964 r. W trakcie farmakoterapii stosowano: heparynę, dextran, antybiotyki o szerokim spektrum działania oraz kombinację prednizonu, 6-merkaptopuryny i azatiopryny, [1].

Prawdopodobnie ze względu na fakt, iż w owym czasie niezbędne dla tego typu operacji leki immunosupresyjne a w szczególności inhibitor kalceineuryny - cyklosporyna A jeszcze nie były osiągalne - w ciągu dwóch tygodni od operacji doszło do reakcji odrzucenia przeszczepu. Dopiero w 1983 roku zaczęto w terapii immunosupresyjnej (na początku przy przeszczepach szpiku kostnego) z dobrym efektem stosować cyklosporynę A, [2].

W tym okresie w wielu ośrodkach próbowano opracować rzetelny model eksperymentalny transplantacji kończyny. Celem badań było uzyskanie przeżycia kończyny przy użyciu immunosupresji monolekowej, co wówczas było osiągalne jedynie przy użyciu wysokich i znacznie toksycznych dawek cyklosporyny A, niemożliwych do zastosowania w praktyce klinicznej. W 1994 roku zatwierdzono do użytku klinicznego tacrolimus - lek, który w największym stopniu rozszerzył możliwości transplantacji umożliwiając przeszczepy tkanek o wysokiej immunogeniczności, [3]. Właśnie pojawienie się cyklosporyny A i tacrolimusu może być traktowane jako początek „nowej ery” transplantologii. W 1995 roku zatwierdzono do użytku klinicznego mycofenolan mofetilu (MMF), [4]. Wprowadzenie modeli terapii wielolekowych z zastosowaniem kombinacji powyższych leków znacznie obniżyło odsetek obserwowanych reakcji ostrego odrzucenia przeszczepu oraz znamienne ograniczyło stwierdzane objawy uboczne, [5].

Pierwsza transplantacja ręki „nowej ery” była przeprowadzona w Lion (Francja) w 1998, a kolejna miała miejsce kilka miesięcy później w Louisville (USA). Pacjent, u którego wykonano pierwszy przeszczep w Lion po kilku miesiącach terapii całkowicie zaniedbał przestrzegania reżimu leczenia immunosupresyjnego co w wyniku przewlekłej reakcji odrzucania spowodowało utratę przeszczepionej kończyny. Drugi przeszczep jest aktualnie najdłużej żyjącym przeszczepem ręki na świecie. Od tamtego czasu do czerwca 2010 roku wykonano już 50 przeszczepów rąk zarówno dotyczących transplantacji jedno jak i obustronnych u 44 biorców (22 transplantacje unilateralne i 22 transplantacje bilateralne).

Pierwsza obustronną HT przeprowadzono we Francji. W kwietniu 2006 r. w Oddziale Replantacji Kończyn Szpitala im. Św. Jadwigi Śląskiej w Trzebnicy wykonano pierwszy w Polsce przeszczep ręki na poziomie połowy długości przedramienia, a do dnia 30 grudnia 2010 r. przeprowadzono łącznie sześć przeszczepów kończyn górnych na różnych wysokościach ($\frac{1}{2}$ ramienia - nadgarstek), w tym jedną równoczesną transplantację obu rąk.

3 Opis dziedziny

Transplantologia jest dziedziną łączącą dwa duże działy nauk - chirurgię i immunologię. W przypadku alloprzeszczepu ręki zagadnienia techniczne oparte na ponad czterdziestoletnich już doświadczeniach w zakresie chirurgii replantacyjnej nie stanowią - przez swoją przewidywalność - zasadniczego problemu.

Podstawowe trudności wiążą się z mechanizmami odpowiedzi immunologicznej ustroju, mających u podstaw na celu ochronę przed niekorzystnymi wpływami środowiska. Właśnie reakcje odpornościowe biorcy na obce antygeny mogą być powodem odrzucenia przeszczepu, tak też podstawowe znaczenie ma optymalny (i jak najlepszy) dobór tkankowy i właściwa immunosupresja. Lepsze poznanie mechanizmów oddziaływania między dawcą i biorcą, dokładniejsze metody określenia stopnia zgodności immunologicznej, nowe generacje leków immunosupresyjnych w sposób zasadniczy przyczyniły się do postępów w transplantologii a w rezultacie do powstania nowych możliwości leczenia przy pomocy przeszczepianych narządów i tkanek, [6].

Podstawowym czynnikiem determinującym losy przeszczepu jest stopień zgodności genetycznej dawcy i biorcy. Zasadniczą rolę odgrywa tutaj zgodność w zakresie podstawowych grup krwi oraz w zakresie układu antygenów zgodności tkankowej. Najważniejsze antygeny zgodności tkankowej dotyczą większego zespołu zgodności tkankowej: CMH (*complexe majeur d'histocompatibilite*), który u człowieka określa się mianem zespołu HLA (Human Leukocyte Antigens), [7].

HLA stanowią rzadko powtarzalną kombinację cząsteczek glikoprotein znajdujących się na powierzchni wszystkich komórek jednojądrzastych. Antygeny te, obecne w przeszczepionym narządzie są rozpoznawane jako elementy obce dla układu immunologicznego biorcy.

Kolejnym obok typowania zgodności tkankowej w układzie HLA, istotnym parametrem jest wykonanie próby krzyżowej (cross-match) służącej ocenie, czy biorca jest uodporniony przeciw antygenom HLA dawcy, [8]. De facto, w przypadku kwalifikacji dawcy kończyny górnej, pod uwagę bierze się w pierwszej kolejności zgodność pod kątem głównej grupy krwi, próby krzyżowej a w dalszej kolejności zgodność w zakresie HLA.

Ryzyko wystąpienia odrzucenia pozostaje nadal największym zagrożeniem transplantacji. Reakcja odrzucenia jest odpowiedzią na występujące w przeszczepionym narządzie specyficzne antygeny HLA. W reakcji odrzucenia przeszczepu udział biorą wszystkie komórki immunokompetentne: komórki formacji limfoidalnej, limfocyty B i T, będące podstawą odporności specyficznej zarówno humoral-

nej, jak i komórkowej oraz komórki szpikowe, makrofagi i komórki wielojądrzaste jako elementy odporności niespecyficznej.

U większości pacjentów, u których wykonano transplantację ręki zaobserwowano różnie zaawansowane cechy reakcji ostrego odrzucenia przeszczepu. Przy tej reakcji nie odnotowano istotnego pogorszenia funkcji ręki, [9],[10]. Do chwili obecnej nie odnotowano przypadku przewlekłej reakcji odrzucenia u pacjentów po HT stosujących się do zaleceń lekarskich, prawdopodobnie dzięki możliwości obserwacji makroskopowych zmian skórnych i wczesnego hamowania rozwoju ostrych reakcji odrzucania, [11].

Podczas gdy przeszczepiane narządy wewnętrzne są ukryte ale funkcjonują natychmiast po transplantacji, przeszczepiona ręka od pierwszej chwili daje możliwość jej oceny wzrokowej a okres powrotu czucia i funkcji motorycznych jest znacznie rozciągnięty w czasie. Ocena żywotności przeszczepionego narządu wewnętrznego jest zwykle oparta na pomiarach funkcji zarówno poprzez badania biochemiczne jak i przez rutynowe badania histologiczne. W przypadku ręki, monitorowanie ewentualnego rozwoju reakcji odrzucania jest w głównej mierze oparte na ocenie wizualnej (głównie typowych zmian w zakresie skóry, która jest głównym celem reakcji odpornościowej) poprzedzającej ewentualne, łatwo dostępne badanie histologiczne. Fakt ten umożliwia modyfikację leczenia immunosupresyjnego w początkowej fazie reakcji odrzucania.

W konsekwencji badań doświadczalnych prowadzonych w latach sześćdziesiątych przewidywano, że całkowita immunogenność złożonego przeszczepu allogenicznego będzie sumą immunogenności wszystkich tkanek składowych a co za tym idzie transplantacja ręki będzie wymagała skrajnie wysokiego poziomu immunosupresji. Pogląd ten przetrwał do lat osiemdziesiątych, kiedy doświadczalnie na zwierzętach wykazano możliwość długiego przeżycia kończyny po transplantacji przy użyciu niskich dawek cyklosporyny, [12].

Te niespodziewane rezultaty wskazywały, że immunogenność transplantowanej kończyny była niższa niż przeszczepionej samej skóry. Obserwacje te były wielokrotnie potwierdzane w badaniach klinicznych, [13]. Najbardziej prawdopodobna hipoteza uzasadniająca ten stan określana jest mianem fenomenu konsumpcyjnego i polegać może na przeciążeniu systemu immunologicznego gospodarza przez olbrzymią ilość antygenów dawcy i w wyniku tego zablokowaniu procesów obronnych, [14]. Interesującym mechanizmem poznany dzięki przeszczepowi kończyny górnej jest tak zwana „*podzielna tolerancja*” (*split - tolerance*) polegająca na równoczesnej tolerancji jednej tkanki i reakcji odrzucenia innej tkanki pochodzących od tego samego dawcy. Przykładem tego typu reakcji jest możliwość równoczesnej reakcji odrzucania skóry przy tolerancji wszystkich innych tkanek przeszczepionej kończyny, [15].

Leczenie immunosupresyjne jest podstawowym warunkiem powodzenia przy przeszczepach alogenicznych jednak stosowanie tego typu terapii jest obarczone wieloma efektami ubocznymi. Z tego powodu wskazane jest stałe monitorowanie pacjenta i dostosowywanie leczenia immunosupresyjnego do aktualnego stanu pacjenta, indywidualnych cech chorego, wpływu środowiska, ewentualnych interakcji między stosowanymi lekami. Niewystarczająca immunosupresja grozi wys-

tąpieniem reakcji odrzucenia przeszczepu, nadmierna immunosupresja zwiększa natomiast ryzyko rozwoju zakażeń, nowotworów i innych konsekwencji działań ubocznych stosowanych leków głównie o charakterze neurotoksycznym, hepatotoksycznym, diabetogennym i upośledzającym funkcje krwiotwórcze szpiku kostnego. Ponadto, w przypadku ostrego zakażenia, niedożywienia lub powikłań chirurgicznych może zachodzić konieczność redukcji immunosupresji. Przeszczep złożony tkanek, tak jak w przypadku ręki, uwzględniając immunologiczne mechanizmy prowadzące do reakcji odrzucenia pod wieloma względami zachowuje się analogicznie do innych przeszczepów alogenicznych, [16].

Jednak są dwie charakterystyczne cechy odróżniające ten rodzaj przeszczepu. Odmienności te polegają na tym, że przeszczepiona ręka zawiera skórę o dużym stopniu immunogenności, która wywołuje silną odpowiedź immunologiczną ze strony organizmu biorcy oraz na falię iż, ręka zawiera tkankę limfoidalną (taką jak szpik kostny czy węzły chłonne), które posiadają potencjalną możliwość ataku wobec biorcy wywołując Graft Versus Host Disease (GVHD). Obecność przeszczepionych elementów tkanki limfoidalnej dawcy determinuje też możliwość osłabienia odpowiedzi immunologicznej gospodarza i indukcji tolerancji.

Właśnie zrozumienie i wykorzystanie zjawiska tolerancji immunologicznej może mieć kluczowe znaczenie dla dalszego rozwoju transplantologii szczególnie w zakresie procedur nie ratujących życia tak jak ma to miejsce w przypadku przeszczepu ręki. Zjawisko tolerancji polega bowiem na braku specyficznej odpowiedzi wobec własnych lub obcych antygenów bez stosowania terapii immunosupresyjnej, przy zachowaniu zdolności biorcy do odpowiedzi immunologicznej wobec mikroorganizmów patogennych i komórek nowotworowych, [17]. Badania laboratoryjne na małych zwierzętach dowodzą, że możliwa jest indukcja tolerancji immunologicznej wobec przeszczepu. Aktualnie mechanizmy tolerancji w badaniach eksperymentalnych tłumaczy się głównie zjawiskiem mikro i makrochimerizmu, [18],[19].

W pojedynczych przypadkach zjawisko to udało się także udokumentować u pacjentów po przeszczepieniu ręki, jednak dla wykorzystania w praktyce klinicznej aktualny stan wiedzy w tym zakresie należy uważać ciągle za niewystarczający i wymagający dalszych badań.

W obecnym, wczesnym etapie obserwacji dotyczących przeszczepów kończyn górnej trudno jest mówić o wspólnym, akceptowanym przez wszystkie ośrodki profilu stosowanej immunosupresji. Aktualne modele immunosupresji w głównej mierze oparte są o standardy stosowane przy przeszczepach narządów mięszzowych i coraz większej ilości obserwacji przebiegów wykonanych już przeszczepów kończyn górnych. Z badań klinicznych wynika, iż przeszczepy wielotkankowe w odniesieniu do przeszczepów narządów mięszzowych nie wymagają szczególnej strategii dotyczącej immunosupresji, [20].

Na ogół w okresie indukcji stosuje się przeciwciała poliklonalne (ATG) bądź monoklonalne (Basiliximab = Simulect lub Daclizumab). Leczenie podtrzymujące stosowane przez większość europejskich ośrodków transplantacyjnych jest kombinacją glukokortykoidów, tacrolimusu i mycofenolanu mofetilu (MMF), [21].

Wydaje się, że przy aktualnym stanie wiedzy, kiedy nie ma wątpliwości co do chirurgicznych i immunologicznych możliwości związanych z HT, jedną z kluczowych kwestii pozostaje określenie jednoznacznych i najbardziej adekwatnych dla chwili obecnej kryteriów doboru biorcy. Idealnym biorcą według uzgodnionych przez większą część ośrodków wykonujących HT jest dobrze umotywowany, stabilny emocjonalnie pacjent po gilotynowej obustronnej amputacji w dalszej części przedramienia. Jednak takie kryteria może spełniać co najwyżej 30% potencjalnych biorców kończyn górnych, [22].

Wiek - pacjenci kwalifikowani do HT to osoby pomiędzy 18 a 55 r.ż. Przyjmuje się, że chorzy poniżej 18 r.ż. nie powinni podlegać tej ciągle jeszcze eksperymentalnej i trudnej pod względem psychologicznym metodzie leczenia. Ponadto pacjenci pediatryczni częściej podlegają powikłaniom związanym z leczeniem immunosupresyjnym (np. zaburzenia limfoproliferacyjne po przeszczepie). Pacjenci w wieku powyżej 55 r.ż. najczęściej są wykluczani z grupy potencjalnych biorców z powodu częstych powikłań związanych z immunosupresją, schorzeń naczyniowych, obniżonej możliwości regeneracji tkanki nerwowej, utrudnionej rehabilitacji. Rodzaj amputacji - przyjmuje się, że podstawowym wskazaniem do HT jest obustronna amputacja kończyn górnych lub doznana amputacja ręki dominującej. Amputacja na poziomie środkowej lub dalszej części przedramienia dzięki pozostawieniu nieuszkodzonych brzośców mięśni zewnętrznych daje możliwość wdrożenia wczesnych ćwiczeń ruchowych. Ponadto taki poziom amputacji umożliwia usprawnianie kończyny bez długotrwałego okresu oczekiwania na reinerwację. Obecność nerwiaków w zakresie głównych pni nerwowych w bliższej części kikuta praktycznie wyklucza możliwość podjęcia transplantacji. Także utrzymywanie się bólów fantomowych jest czynnikiem z reguły dyskwalifikującym. Zachowana czynność ręki z użyciem protezy przy braku akceptacji istniejącego stanu jest ważnym, pozytywnym kryterium kwalifikującym do zabiegu HT.

Stan zdrowia - do zabiegu HT mogą być kwalifikowani pacjenci w dobrym stanie ogólnym. Cechami wykluczającymi potencjalnych biorców są: krótsza niż 5 lat remisja choroby nowotworowej, ciężkie nadciśnienie tętnicze, kliniczne cechy niewydolności nerek, choroby układu krążenia (powyżej I kl. w skali NYHA). Aktywna infekcja może być czynnikiem czasowo dyskwalifikującym.

Stan psychiczny - jednym z podstawowych kryteriów doboru potencjalnego biorcy jest jego stan psychiczny. Motywacja, determinacja i stabilność psychiczna to cechy, które są pomocne w okresie oczekiwania, niepewnych nadziei jak i szczególnie trudnym czasie po operacji. Do głównych obciążeń psychicznych po transplantacji należą:

- troska o losy przeszczepu,
- poddanie się restrykcyjnemu reżimowi farmakoterapii i rehabilitacji,
- akceptacja i przyjęcie jako własnej otrzymanej części ciała,
- podporządkowanie się rygorom związanych z immunosupresją,
- nie zawsze satysfakcjonujące efekty usprawniania kończyny,
- utrzymujące się emocjonalne reakcje środowiska.

Ważnym czynnikiem wpływającym na stan psychiczny biorcy jest wspierająca postawa najbliższego otoczenia, zarówno w okresie przygotowania do zabiegu jak i w okresie pooperacyjnym, [23].

4 Doświadczenia własne

Poszczególne ośrodki uczestniczące w programie przeszczepiania kończyny górnej tworzą własne listy potencjalnych biorców kończyn górnych. Listy te powstają w oparciu o rozmaite kryteria istotne przy doborze dawcy i poza podstawowymi danymi dotyczącymi układu immunologicznego muszą z reguły zawierać informacje o rasie, płci i budowie biorcy a także szczegóły dotyczące rodzaju amputacji i stanu kikuta. Do niezbędnych badań medycznych zalicza się: dokładny wywiad chorobowy i badanie fizykalne, rutynowe badania laboratoryjne takie jak określenie grupy krwi, typowanie HLA, określanie poziomu przeciwciał panel reaktywnych i badania serologiczne pod kątem EBV, HIV, CMV i żółtaczek o etiologii wirusowej. Ponadto dla wykluczenia schorzeń współistniejących, które mogą być przeciwwskazaniem dla transplantacji, takich jak schorzenia nowotworowe czy aktywne infekcje u biorców wykonuje się badanie gastroscopowe, kolonoskopię, badania stomatologiczne i laryngologiczne. Ze względu na konsekwencje związane z długotrwałą immunoterapią wskazane jest badanie semilogiczne mężczyzn oraz propozycja oddania porcji nasienia do banku nasienia dla ewentualnych przyszłych planów prokreacyjnych. W skład innych badań wchodzi Rtg, angiografia i elektromiografia w zakresie zachowanej części kończyny. Ponadto wskazane jest wykonanie badania EMG. Niezwykle istotnym elementem jest kwalifikacja w oparciu o profil psychologiczny pacjenta, [24].

Wpisanie na listę oczekujących musi być poprzedzone wnikliwą i wyczerpującą informacją dotyczącą ciągle jeszcze jednak eksperymentalnego charakteru zabiegu i możliwych do przewidzenia niekorzystnych efektów immunosupresji. Tylko głęboko umotywowani pacjenci wyrażający aktywnie wolę transplantacji ręki mogą być akceptowani. Jest niezwykle istotne pozostawienie pacjentowi czasu do własnej oceny korzyści wynikających przy przewidywanej po zabiegu poprawy jakości życia wobec wszelkich zagrożeń związanych z transplantacją. Nieodzownym elementem umożliwiającym umieszczenie pacjenta na liście oczekujących jest świadome podpisanie przez niego tak zwanej rozszerzonej zgody z uwzględnieniem śmierci, odrzutu, ciężkich infekcji, rozwoju choroby nowotworowej, ogólnego pogorszenia stanu zdrowia, ograniczeń związanych z prowadzoną immunosupresją i deklaracja poddania się koniecznym okresowym kontrolom medycznym, [25].

Aktualizowana na bieżąco w naszym Ośrodku lista biorców jest systematycznie zgłaszana do Centralnego Biura Poltransplantu. W obecnym stanie aktywna lista zawiera 14 potencjalnych biorców spełniających wszystkie wymogi wstępnej kwalifikacji.

W oparciu o prawie 10-letnie już doświadczenia w zakresie przeszczepiania kończyn górnych można stwierdzić, że replantacje i transplantacje kończyny należy traktować jako zupełnie inne zagadnienia medyczne o znacznie większej

ilości różnic niż analogii dotyczących ich realizacji. Pod kątem samej techniki chirurgicznej dotyczącej poszczególnych etapów zabiegów można powiedzieć, że transplantacja nie różni się radykalnie od replantacji kończyny. Taka sama jest kolejność rekonstrukcji tkanek (na ogół: kości, mięśnie, ścięgna, nerwy, naczynia, skóra), także te same metody wykorzystuje się dla odtworzenia ciągłości poszczególnych tkanek, [26].

Jednak podobieństwa dotyczą tylko tego etapu oraz w pewnym stopniu usprawnianiu kończyny. Różnice wiążą się z inną organizacją sposobu doraźnego leczenia po amputacji kończyny będącej wynikiem nagłego wypadku i zupełnie inną organizacją w przypadku transplantacji narządu. Transplantacja jest w pewnym zakresie planowanym i długotrwale przygotowywanym zadaniem w części natomiast trudnym do przewidzenia pod kątem koordynacji działań przedsięwzięciem. W pierwszym przypadku pacjent po amputacji urazowej kończyny jest zaopatrywany w najbliższym, dostępnym ośrodku replantacyjnym gdzie zawsze pryncypiami są krótki czas niedokrwienia kończyny, możliwie szybka rewaskularyzacja, stabilna osteosynteza, racjonalne odtworzenie elementów dynamicznych, rekonstrukcja nerwów oraz opracowanie rany i postępowanie ograniczające możliwość rozwoju infekcji.

Transplantacja kończyny jest dużo bardziej złożoną procedurą wymagającą znacznie większej ilości personelu, środków, zaplecza klinicznego (np. laboratorium immunologiczne, możliwość konsultacji okulisty, diabetologicznej, pracownia histopatologiczna) a także sprawnej koordynacji logistycznej zarówno w okresie przygotowań (stworzenie listy biorców, przygotowanie standardów postępowania w ośrodku transplantacyjnym, stworzenie zespołu operacyjnego „*pod telefonem*”) jak i na etapie samej operacji (zespół operacyjny lub zespoły „*dawcy*”, zespół operacyjny lub zespoły „*biorcy*”, adekwatny do odległości między miejscem pobrania i przeszczepu transport zapewniający możliwie krótki czas niedokrwienia przeszczepu) a także w okresie pooperacyjnym (zaplecze diagnostyczno-laboratoryjne dla potrzeb modyfikacji leczenia immunosupresyjnego, specjalistyczny ośrodek rehabilitacji ręki). Oczywiście o najlepszym scenariuszu możemy mówić wtedy, gdy pobranie i przeszczepienie mają miejsce w jednym ośrodku z oddziałem mającym duże doświadczenie w zakresie chirurgii ręki i replantacji. Do istotnych odrębności transplantacji wobec replantacji należy więc zaliczyć:

- a) złożoną organizację,
- b) procedury związane z doбором dawcy,
- c) różnice techniczne dotyczące przygotowania kikuta biorcy (czysta rana, ew. atrofia elementów anatomicznych) oraz przygotowania ręki dawcy (czysta rana, ew. dopasowanie pobieranych elementów anatomicznych ręki) do potrzeb determinowanych stanem kikuta umożliwiające często doskonale beznapięciowe zespolenia naczyń i nerwów bez konieczności stosowania wstawek i optymalne zespolenia ścięgien,
- d) niezbędną perfuzję pobranej kończyny,
- e) potencjalnie długi czas niedokrwienia,
- f) złożone postępowanie pooperacyjne,
- g) często uzasadnioną konieczność wsparcia psychologicznego pacjenta (po replantacji nie ma świadomości utraty kończyny),

- h) wielokierunkowy zakres działań związany z usprawnianiem kończyny po transplantacji co wynika głównie z różnie długiego okresu czasu oczekiwania na przeszczep (2 miesiące - 22 lat; średnio 5,5 roku). Zakres i sekwencja zabiegów usprawniających musi uwzględniać z jednej strony zjawisko plastyczności kory mózgowej poprzez stosowanie ćwiczeń nastawionych na wykorzystanie lub odtworzenie adekwatnych pól ruchowych, z drugiej strony musi zapewnić racjonalny program ćwiczeń ruchowych właściwych dla usprawniania rekonstruowanych elementów motorycznych kończyny.

4.1 Dobór dawców

W trakcie wstępnej ewaluacji oceniano 52 chorych: 49 mężczyzn i 3 kobiety. Aktualnie na liście biorców znajduje się 14 chorych: 13 mężczyzn i 1 kobieta. Chorzy w znakomitej większości są po amputacjach unilateralnych (13 chorych), jedna osoba jest po amputacji bilateralnej. Średnia wieku chorych wynosi 35,3 roku (zakres 20-51 lat). Poziom amputacji jest różny - 6 chorych jest po amputacji na wysokości nadgarstka, 4 po amputacji ramienia i 4 po amputacji na wysokości przedramienia. W trakcie realizacji programu w latach 2005 - 2010 wykonano cztery przeszczepienia kończyn górnych:

- kwiecień 2006 r. L.O. 30 l. - transplantacja na wysokości środkowej części przedramienia prawego,
- luty 2008^e r. J.C. 39 l. - transplantacja na wysokości środkowej części przedramienia lewego,
- wrzesień 2008 r. D.S. 29 l. - transplantacja na wysokości dalszej części przedramienia prawego,
- październik 2009 r. M.B.30 l. - transplantacja na wysokości dalszej części ramienia prawego,
- czerwiec 2010 r. D.K. 32 l - transplantacja obu rąk na wysokości nadgarstka,
- wrzesień 2010 r. I. W. 56 l. - transplantacja na poziomie $\frac{1}{2}$ ramienia Pr.

Główne aspekty dotyczące strony logistycznej i technicznej transplantacji kończyny górnej zostały opisane wcześniej. Terapia immunosupresyjna była prowadzona we wszystkich przypadkach analogicznie:

- w indukcji stosowano: Simulect 1 amp iv, Prograf 5 mg po, Cell-cept 2,0 g po, Solu-Medrol 1000 mg iv;
- 1-szy dzień IS: Prograf 5 mg 2x dz, Cell-Cept -2x 1,0 g, Solu-Medrol 500mg -1x dz;
- 2-gi dzień IS: Prograf 5 mg 2x dz, Cell-Cept -2x 1,0 g;
- 3-ci dzień IS: Simulect 1 amp iv, Prograf - poz. w surowicy 20 ng/ml, Solu-Medrol 500mg -1x dz, Cell-Cept -2x 1,0 g;
- terapia podtrzymująca: Prograf 10-15 ng /ml, Cell-Cept -2x 1,0 g, Encortolon 30 mg/d.

5 Wyniki

Transplantacja wykonana w lutym 2008 roku skończyła się niepowodzeniem związanym z upośledzeniem ukrwienia tętniczego na obwodzie przeszczepionej kończyny. Stan ten wynikał z niekorzystnego splotu okoliczności w postaci rozległego uszkodzenia śródbłonka tętnicy promieniowej związanego z długotrwałą obecnością wkłucia dla zapewnienia linii tętniczej w okresie leczenia w oddziale intensywnej terapii oraz anomalii anatomicznej polegającej na braku ciągłości w zakresie dłoniowego łuku tętniczego. Istotnym pozostaje fakt, że w badaniu histopatologicznym nie stwierdzono immunohistochemicznych cech odrzucania tkankowego. W trzech pozostałych przypadkach nie obserwowano istotnych powikłań w przebiegu pooperacyjnym z wyjątkiem cech opóźnionego wzrostu w zakresie kości łokciowej u pierwszego z biorców oraz rozwoju infekcji CMV (dobrze reagującej na leczenie Gancyclovirem), u ostatniego z biorców kończyny. Uzyskane wyniki funkcjonalne dwóch pierwszych udanych przeszczepów kończyn górnych oceniane po 18 miesiącach lub później (t.j. w okresie, w którym praktycznie

można ocenić przewidywalną funkcję ręki po zabiegu) według zunifikowanego systemu oceny wyników transplantacji kończyny górnej, skali DASH, testu filamentowego, testu rozróżnialności dwupunktowej i siły chwytu można ocenić jako dobre lub bardzo dobre. Na ocenę wyniku funkcjonalnego ostatniego z biorców, operowanego 3 miesiące temu jest jeszcze za wcześnie.

Proces usprawniania nie odbiega istotnie od przyjętego dla przypadków replantacji kończyny na analogicznej wysokości z tą jednak różnicą, iż w drugim półroczu rehabilitacji wprowadzane są elementy terapii uwzględniające zjawisko plastyczności kory mózgowej poprzez stosowanie ćwiczeń nastawionych na wykorzystanie lub odtworzenie adekwatnych pól ruchowych. Jednocześnie rozszerzany jest program ćwiczeń ruchowych właściwych dla sukcesywnego usprawniania rekonstruowanych elementów motorycznych kończyny.



Fig. 1. Chory D.S. przed operacją



(a) doskonały wynik funkcji ruchowej (b) doskonały wynik funkcji czuciowej

Fig. 2. Chory D.S. 12 miesięcy po transplantacji kończyny

References

1. Gilbert R.: Transplant is successful with a cadaver forearm. *Med. Trib Med. News*, 5–20 (1964)
2. Borel J.F.: Cyclosporin A -present experimental status. *Transplant Proc.*, 13: 344–348 (1981)
3. Goto T. et al.: Discovery of FK-506, a novel immunosuppressant, isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *Transplant Proc* 19: 4–8 (1987)
4. The tricontinental Mycophenolate Mofetil Study Group: A blinded long-term, randomised study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: results of three years. *Transplantation*, 65: 1450–1454 (1998)
5. Margreiter R.: Transplantation-how it all began. *Wien Klin Wochenschr*, 114(4): 123–125 (2002)
6. Maruszyński M.: (red. tłum.) *Oxford Handbook of Clinical Surgery*, Wydawnictwo Naukowe PWN Warszawa, 519–524 (1993)
7. Szmidi J.: *Podstawy Chirurgii*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna Kraków, 404–415 (2003)
8. Donnelly P.K., Simpson A.R.: Cytotoxic cross-matching for organ transplantation. *Lancet*, Jun 22; 337(8756): 1553–4 (1991)
9. Kanitakis J., Jullien D., Nicolas J.F. et al.: Sequential histological and immunohistochemical study of the skin of the first human hand allograft. *Transplantation* 69(7): 1380–5 (2000)
10. Kanitakis J., Jullien D., Petruzzo P. et al.: Clinicopathologic features of graft rejection of the first human hand allograft. *Transplantation* 76(4): 688–93 (2003)
11. Hettiaratchy S., Randolph M.A., Lee W.A.: Long-term consideration of hand transplantation. *Transplantation* 75: 1605 (2003)
12. Black K.S., Hewitt C.W., Hwang J.S. et al.: Dose response of cyclosporine-treated composite tissue allografts in a strong histocompatible rat model, *Transplant. Proc.* 20, 266 (1998)
13. Kim S.K., Aziz S., Oyer P. et al.: Use of cyclosporine A in allotransplantation of rat limbs, *Ann. Plast. Surg.* 12, 249 (1984)
14. Fritz W.D., Swartz W.M., Rose S. et al.: Limb allografts in rats immunosuppressed with cyclosporine A., *Ann. Surg.* 199, 211 (1984)
15. Mathes D.W. et al.: Split tolerance to a composite tissue allograft in a swine model. *Transplantation* Jan 15 75(1): 25–31 (2003)

16. Hakim N.: Immunosuppression in composite tissue allograft. In: Dubernard J. M., ed. Composite Tissue Allografts. Paris: John Libbey Eurotext, 17 (2001)
17. Muramatsu K.: Chimerism studies as an approach for the induction of tolerance to extremity allografts. *J. Plast Reconstr Aesthet Surg*, Vol.61, Issue 9: 1009–15 (2008)
18. Hutchings A., Thomas J.M.: Transplantation: tolerance, *Curr Opin Investig Drugs* 4(5): 530–535 (2003)
19. Starzl T.E., Murase N., Abu-Elmagd K., Gray E.A. et al.: Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation, *Lancet* 361(9368): 1502–1510 (2003)
20. Gorantla V.S., Barker J.H., Jones J.W. Jr et al.: Immunosuppressive agents in transplantation: mechanisms of action and current anti-rejection strategies, *Microsurgery* 20(8): 420 (2000)
21. Jones J.W. Jr, Ustuner E.T., Zdichavsky M. et al.: Long-term survival of an extremity composite tissue allograft with FK506-mycophenolate mofetil therapy. *Surgery* 126(2): 384–388 (1999)
22. Chełmoński A.: Przeszczepianie kończyny górnej. Biorcy i dawcy przeszczepu. *Biuletyn Poltransplantu* 32–35 (2009)
23. Lanzetta M., Noll R., Borgonovo A. et al.: Hand transplantation: ethics, immunosuppression and indications. *J. Hand Surg* 26(6): 511–516 (2001)
24. Petruzzo P., Badet L., Lanzetta M., Dubernard J.M.: Concerns on clinical application of composite tissue allotransplantation. *Acta Chir Belg* 104(3): 266–271 (2004)
25. Chełmoński A., Jabłecki J.: Transplantacja kończyny górnej-aktualny stan wiedzy. *Pol Przegl Chir*. Vol 79, Nr 8: 562–569 (2007)
26. Jebson P.J., Louis D.S.: Forearm amputations. In: Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC, Wolfe SW (eds) *Green's operative hand surgery*, 5-th Edn, Vol 2. Churchill Livingstone, Philadelphia, 1967–1969 (2005)