

RENDESIA E NDJEKJES DHE TRAJTIMI I KOMPLIKIMEVE TE TRANSPLANTEVE KARDIO - PULMONARE DHE /OSE PULMONARE

MUHAMET ZGJANI*

Summary

THE IMPORTANCE OF MONITORING AND TREATMENT OF HEART-LUNG AND LUNG TRANSPLANT COMPLICATION

Heart-lung and double lung transplant has been made possible in the treatment of many and stage lung disease after the advent of ciclosporin. Rejection and infection like two most important complication may be limited by monitoring this patients with fibrobronchoscopic examination accompanied with transbronchial biopsy and bronco-alveolar lavage. A protocol for study this problems was defined. 44 patients that realised heart-lung transplant and lung transplant were monitoring with fibrobronchoscopic examinations. 87% of patients live more than two years. 26% of patients without complaints have rejection in histopathologic examination. BTB is a good method of examination to differentiate rejection by infection. 50% of patients treated for rejection and has finished her treatment continue to have rejection in histopathologic examination. It is concluded that lung transplant is a suitable treatment for selected patient with end stage chronic lung disease.

Transplanti pulmonar është sot një metodë mjekimi për disa sëmundje kardiake ose pulmonare në stad të fundit të evoluimit të tyre (hipertensioni arterial pulmonar primar (HTAP), mukovishidoza, fibroza pulmonare primare (FPP), hipertensioni arterial sekondar nga sëmundje kardiake ose postembolike, emfizema pulmonare) (3,5,15). Sukseset e para me këtë metodë mjekimi u vunë re nga ekipi i Stanford-it në vitin 1981 dhe që nga ajo kohë më tepër se 670 transplantë zemër-pulmon (TZP) dhe dy-pulmonar (TDP) dhe një -pulmonar (TNP) janë realizuar në botë (4).

Rezultatet e para të transplantëve nuk ishin inkutajuese. Shumica e të sëmurëve vdisnin brenda ditësh apo javësh nga insuficienca respiratore, infeksioni pulmonar, flakja ose komplikimi trakeobronkialë (KTB) (9, 14, 15). Vetëm pas futjes së ciklosporinës në skemën e mjekimit u bë e mundur të realizohen TZM dhe TDP me rezultate inkurajuese (8, 14).

Përmirësimi i metodave kirurgjikale, futja e biopsive transbronkiale (BTB) për diagnozën e flakjes, lavazhit bronkoalveolar (LBA) dhe kateterit të mbrojtur për diagnozën e infeksioneve kanë kontribuar shumë në suksesin e këtij lloji transplantit.

Me gjithë sukseset e arritura mbeten problem diagnoza e hershme e flakjes, sidomos asaj asimptomatike dhe diferencimi i episodeve të flakjes nga ato infektive, për të ndaluar zhvillimin e flakjes kronike të pakthyeshme me mjekim (bronkiolit obliterant (BO)).

Materiali dhe metoda

Që nga shtatori i vitit 1988 deri në mars të vitit 1991 u transplantuan 44 të sëmurë në shërbimin e Prof. Cabrol (Spitali Pitié-Salpêtrier, Paris) dhe u ndoqën në shërbimin e Prof. Even (Spitali Laennec, Paris) me ekzaminime bronkioskopike.

Për ndjekjen e këtyre të sëmurëve u përcaktua një protokoll studimi i cili kishte si qëllim: diagnostikimin e hershëm të flakjes dhe kryesisht ai asimptomatik (pa shenja klinike, radiologjike, spirometrike), ndjekjen e mjekimit anti-flakje dhe antiinfektive, ndalimi i komplikimeve të vonshme si fibrozë, bronkiolit obliterant.

Protokolli i studimit

Pacientët e transplantuar para fillimit të kortikoterapisë ditën e 15-të i nënshtrohen ekzaminimeve fibrobronkioskopike të plotësuara me marrje materiali me BTB për ekzaminime histologjike dhe LBA kateter të mbrojtur për ekzaminime bakteriologjike. Këto ekzaminime përsëriten ditën e 30-te, të 45-te më pas çdo 2 muaj deri në një vit dhe çdo 4 muaj pas vitit të parë.

Në qoftë se diagnostikohet një episod flakje i gradës së 2-te ose të 3-të me BTB bëhet një kontroll sistematik 8-të ditë pas mbarimit të mjekimit anti-flakjeje. Në qoftë se flakja është e gradës së parë kontrolli bëhet 15 ditë pas mbarimit të mjekimit.

* Dërguar në Redaksi më 26 Janar 1995, miratuar për botim në 15 Prill 1995.

Nga Spitali i Pneumoftiziatrisë i Qendrës Spitalore Universitare, Tiranë (M.Z.)

Adresa për letërkëmbim: M. Zgjani: Spitali i Pneumoftiziatrisë i Qendrës Spitalore Universitare, Tiranë.

Në rastet e episodeve infeksioze bakteriale ose virale realizohet vetëm një kontroll fibrobronkioskopik i plotësuar me LBA dhe kateter të mbrojtur në fund të mjekimit. Para fillimit të këtij protokollit BTB realizohej në një lob të vetëm. Në këto raste diagnoza e flakjes ishte nënvleftësuar.

Për këto arsye BTB u realizua në 5-së lobet pulmonare në mënyrë sistematike për të kapur flakjet e lokalizuara. BTB është realizuar me pinca krokodil për të marrë material të mjaftueshëm dhe, nën kontroll skopik për të lokalizuar pincën në vendin e duhur, duke rritur kështu pozitivitetin e BTB-së dhe duke ulur incidencën e pneumotoraksit.

Klasifikimi dhe gradat e flakjes

Flakjen pulmonare e klasifikojmë duke u nisur nga intesiteti dhe shtrirja e infiltratit limfocitar, për të dalluar më mirë pacientët me rrezik të madh, për zhvillimin e BO-së si dhe për përshtatjen e trajtimit në funksion të gravitetit për të parandaluar zhvillimin e BO-së më vonë. Flakja akute ndahet në 4 gradë sipas gravitetit në rritje, ndërsa kur flasim për flakje kronike kemi parasysh BO i cili mund të jetë subtotal ose total.

Matetiali dhe metoda

U ndoqën në total 44 të sëmurë të transplantuar kardio-pulmonar dhe pulmonar me moshën që varion nga 9 deri në 61 vjeç, moshë mesatare 27 vjet e 5 muaj. Diagnoza para transplantit paraqitet në tabelën nr. 1.

Tabela nr. 1. Diagnoza para transplantit

Diagnoza	Nr. i të sëmurëve
HTAP primitiv	10
Mukovishidoza	13
FPP	5
Sindromi Eisenmenger	4
Emfizemë pulmonare	3
Sarkoidozë	2
Komunikim interatrial	2
Bronhektazi	1
Sindromi Kartagener	1
Zemra pulmonare kronike postembolike	1
Pneumotoraks i përsëritur	1
Kancer bronko-alveolar	1
Shuma	44

Llojet e transplantëve të realizuar paraqiten në tabelën nr. 2 ku dominojnë transplantet zemër-mushkëri me 32 raste.

Tabela nr. 2 Llojet e transplantëve

Lloji i transplantit	Nr. i të sëmurëve	Nr. i të vdekurve
Transplant zemër-pulmon	32	5
Transplant uni-pulmonar	7	2
Transplant bi-pulmonar	4	3
Transplant zemër-uni-pulmonar	1	-
Shuma	44	10

Gjatë periudhës së studimit vdiqën 10 të sëmurë. Jetëgjatësia shkon nga 30 ditë në 43 muaj me jetëgjatësi mesatare 13.7 muaj. Vitin e parë jetëgjatësia është 81.8% dhe në vitin e dytë 77.3%. Lloji i transplantëve tek të sëmurët që vdiqën paraqitet në tabelën nr. 2.

Lezionet e stenozës bronkiale u zhvilluan tek 11 të sëmurë (25%). Tetë të sëmurë kishin dëmtime të rënda të stenozës që kërkonin trajtim me lazer dhe vendosje proteze. Pesë nga këto raste janë nga grupi i të vdekurve.

Gjithsej tek 44 të sëmurë u realizuan 344 seanca fibrobronkioskopike, 316 seanca BTB. BTB-ja u komplikua me hemoptizi që kërkoj ndërprerjen e ekzaminimit në 25 seanca (8.5%); në 5 seanca të sëmurët ishin nën mjekim me antikoagulantë dhe me pneumotoraks që kërkoj vendosje dreni në 6 seanca (2%). Motivi i realizimit të ekzaminimit jepet në tabelën nr. 3.

Tabela nr. 3. Motivi i ekzaminimit

Motivi	Nr	Flakja
Sistematik	170	44(26%)
Motivuar	70	43(61%)
Kontrollit	104	52(50%)
Shuma	344	139

Nga 316 seanca BTB-je: 139 janë gjetur dëmtime të flakjes të shkallëve të ndryshme (tabela nr. 4). Në 9 të sëmurë (20%) nuk është kapur asnjë shenjë flakjeje. Flakja e kapur sipas motivit të ekzaminimit tregohet në tabelën nr. 3. Nga 139 episodet e flakjes 37 raste (27%) kanë ndodhur të sëmurë por vetëm tek 3 ka qënë i pakthyeshëm nga mjekimi.

Infeksioni u gjet së bashku me flakjen 31 herë (22%) të episodeve të flakjes, 8 pacientë (18%) nuk kaluan asnjë episod infeksioni. Mikroorganizmat e takuar më shpesh tek episodet infeksioze tregohen në

Tabela nr. 4. Flakja sipas gradëve

Grada	Nr
Grada I	86(62%)
Grada II	42(30%)
Grada III	11(8%)
Shuma	139

tabelën nr. 5.

Në tabelën nr. 6 është treguar pozitiviteti i metodave diagnostike si LBA-ja, BTB-ja dhe kateteri i mbrojtur në episodet infektive.

Tabela nr. 5. Mikroorganizmat e takuar më shpesh

Mikroorganizmi	Shpeshtësia
Pseudomonas aeruginosa	43 herë
Stafilococcus aerus	26 “
Citomegalovirus	14 “
Aspergillus	9 “
Hemofilus influenze	8 “
Virus i herpes	7 “
Pneumocitis carini	2 “
Bacili i Koch	1 “

Tabela nr. 6. Metodat diagnostike të infeksionit

Mikroorganizmi	LBA	BTB	Kateter i mbrojtur
Citomegalovirus	10	8	-
Virus i herpes	2	5	-
Pneumocitis carini	1	1	-
Aspergillus	8	1	1
Pseudomonas	44	-	25
Staphylococcus aerus	28	-	22
Bacili i Koch	1	-	1
Pneumoque	4	-	2
Hemophylus influence	6	-	2

Interpretimi i rezultateve

Ndjekja nga afër e të sëmurëve të transplantuar pulmonar dhe/ose kardiopulmonar me ekzaminime fibrobronkioskopikë të plotësuar me BTB dhe LBA solli njohjen dhe diagnostikimin e hershëm të komplikimeve, që janë të predispozuar të bëjnë këta të sëmurë, si dhe trajtimin në kohë të tyre. BTB dhe LBA janë ekzaminime që plotësojnë njëra tjetrën. Biopsitë sistematike lejojnë kapjen e parakohshme të flakjeve ose të atyre që persistojnë pas përmirësimit nga mjekimi i shenjave klinike. Në 26% të ekzaminimeve me BTB të realizuar në mënyrë sistematike tek pacientë që nuk paraqitnin asnjë shenjë klinike ose radiologjike u gjetën shenjat e flakjes në ekzaminim histologjik. Pacientët që iu nënshtruan mjekimit kundra flakjes dhe u përmirësuan, pas mjekimit iu nënshtruan përsëri ekzaminimit me BTB ku në 50% të rasteve u vu re se lëzimet nga ana histologjike persistonin pavarësisht se nga ana klinike, radiologjike dhe funksionale ishin normal, çka kërkonte vazhdimin e mjekimit ndaj flakjes.

BTB-ja dha rezultate pozitive për flakjen në 61% të rasteve, çka tregon që jo çdo shqetësim klinik apo radiologjik është i bacabartë me flakje dhe se infeksionet oportuniste japin tablo të ngjashme me flakjen. BTB-ja ndihmon në diferencimin midis flakjes dhe infeksionit, pasi të dyja gjëndjet mund të shoqërohen. Në studimin tonë ato u gjetën 31 herë ose në 22% të episodeve të flakjes.

Biopsitë sistematike dhe ndjekja klinike treguan shfaqjen e tre lloj pacientësh: pacientë që nuk bëjnë praktikisht episode të flakjes; pacientë që zhvillojnë episode të flakjes, por që i përgjigjen mirë mjekimit; pacientë që bëjnë flakje të shpeshtë dhe që nuk i përgjigjen mirë mjekimit, kandidatë të ardhshëm për flakje kronike dhe BO.

Nga 25 të transplantuarit që paraqitën 38 episode të BO vetëm në tre pacientë dëmtimet ishin të pakthyeshme. Diagnoza e hershme, ndjekja sistematike dhe trajtimi i rregullt i flakjes akute bëjnë uljin e komplikimeve të largëta dhe në veçanti të BO.

Pacientët që zhvillojnë mbiinfeksion janë të transplantuarit me mukovishidozë dhe mikroorganizmat predominues janë pseudomonas dhe stafilokoku. BTB-ja lejon kërkimin e infeksioneve oportuniste me të njëjtën vlerë sa LBA-ja. BTB-ja ndihmon në diferencimin midis flakjes dhe infeksionit. LBA-ja ka dhënë rezultate më të larta pozitiviteti për infeksionet banale se sa kateteri i mbrojtur.

Diskutim

Eksperimentet e para të TZM-së në kafshë kanë filluar që në vitin 1959, por realizimi i tij në klinikë filloi në vitin 1968 (14). Rezultatet pozitive të kësaj forme mjekimi u arritën me aplikimin e protokolleve të mjekimit imunofrenues që përmbanin ciklosporinën dhe fillimin me vonese të korizonikëve (10 ditë pas operimit). Problemet kryesore të këtyre të sëmurëve ishin KTB, flakja akute, infeksioni dhe flakja kronike (BO). Me anë të përmirësimit të protokolleve të ndjekjes dhe mjekimit është arritur një jetëgjatësi e kënaqëshme tek këta të sëmurë, siç tregohet edhe nga rezultatet tona ku kemi të sëmurë me jetëgjatësi mbi 3 vjet e gjysëm.

Problemet kryesore që ngelen sot janë një trajtim dhe ndjekje e mirë e episodeve të flakjes akute, për të mos kaluar në flakje kronike me dëmtime të pakthyeshme, si dhe shpeshtësia e infeksioneve bakteriale dhe oportuniste që duhet të eliminohet me një profilaksi dhe mjekim efikas.

Flakja është një komplikacion kryesor si në çdo transplant organesh. Në qoftë se flakja akute gjatë muajve të parë është gjithmonë simptomatike, manifestimet e tyre janë jospesifike (temperaturë, dispne, imazh pulmonar jospesifik) (7). Diagnoza diferenciale me infeksionin pulmonar viral ose bakterial është e vështirë.

Më parë diagnoza e flakjes vihej me anë të klinikës, ekzaminimit radiologjik dhe provave funksionale respiratore dhe përmirësimit të tyre nën efektin e mjekimit antiflakje. Mbas muajit të parë problem mbetet depistimi i flakjes asimptomatike e cila predisponon zhvillimin e BO (6). BO është një komplikim i vonë i transplantave pulmonare. Shpeshtësia e saj është e vështirë të tregohet me saktësi, për shkak të kriterëve diagnostike të ndryshme të përdorur. Ai shfaqet me një sindrom obstruktiv progresiv ose me zgjerim pulmonar duke çuar në insuficiencë respiratore. Fuqizimi i terapisë imunofrenuse pengon zhvillimin e dëmtimeve të pakthyeshme të BO (1,6). Kjo shihet dhe në studimin tonë ku nga 25 të sëmurë që zhvilluan dëmtime të BO, vetë në 3 të sëmurë BO-ja u instalua me dëmtime të pakthyeshme. Me monitorizimin e flakjes me BTB realizohet një kapje e hershme e flakjes

asimptomatike dhe mjekim më i mirë i saj, duke ndaluar kështu zhvillimin e bronkiolitit oblierant. Ka të sëmurë që i përgjigjen mirë mjekimit antiflakje dhe të tjerë që janë më rezistent.

Infeksionet janë një komplikim i rëndësishëm i transplantave pulmonare. Në serinë tonë dokumentimi mikrobiologjik dhe histologjik tregoi që infeksioni ndodh në 82% të rasteve.

Infeksioni pulmonar në studimin e ekipit të Stanford-it është gjetur në 86% të rasteve (11). Infeksionet pulmonare janë më shpesh nga baktere si pseudomonas e stafilokoku. Shpeshtësia e tyre shpjegohet nga faktorë si: karakteri septik i këtij lloji transplantit, prishja e mekanizmave mbrojtës lokalë, ulja e fuqisë të mekanizmave mbrojtës të përgjithshëm si pasojë e terapisë imunofrenuse, transferim i mikroorganizmave bakteriale nga dhënësi tek marrësi (2, 4, 10, 11, 12). Transferimi i mikroorganizmave viralë, bakterialë, fungalë dhe protozoarë nga donori tek marrësi është dokumentuar dhe duhet të jetë problem në transplantet pulmonare, pasi pulmoni është vënd i infeksioneve kronike latente si mykobaktere, pneumocistis ose histoplazmoza. Një nga mikroorganizmat më mirë të dokumentuar për këtë transferim është CMV-ja. Në studimin tonë CMV-ja është gjetur në shifra relativisht të ulura, në krahasim me atë të studimeve të tjera. Kjo ka ardhur nga një zgjedhje më e mirë e donorëve CMV negativ në marrës CMV negativ. Virusi i herpes gjithashtu shikohet tek këtë të sëmurë. Në rastet tona ai është gjetur shtatë herë. Megjithatë njihen rastet e transferimit nga donori tek marrësi, në fakt ato janë tepër të rrallë dhe, ky lloj infeksioni ndodh tek të sëmurë që janë seropozitiv para operacionit. Infeksioni nga virusi i herpes shoqërohet dhe me dëmtime të organeve të tjera si lëkurë, gojë, hepar etj. Mjekimi profilaktik për infeksionet oportuniste ka dhënë uljen e incidencës të këtyre infeksioneve, duke lënë të predominojnë infeksionet banale, gjë që është treguar dhe në studimin tonë. BTB-ja është një metodë po aq e vlefshme sa LBA-ja në diagnostikimin e infeksioneve oportuniste. Kjo është treguar jo vetëm në studimin tonë, por edhe në punimet e autorëve të tjerë (13). Incidenca e infeksioneve nga myket tek transplantet pulmonare është e ulët. Ky rezultat është parë dhe nga autorë të tjerë.

Konkluzion: Ndjekja sistematike e të sëmurëve të transplantuar me ekzaminime fibrobronkoscopike të shoqëruara me BTB dhe LBA, mjekimi i rregullt i flakjes si dhe profilaksia ndaj infeksioneve kanë dhënë një ulje të komplimeve të vona si dhe rritje të jetëgjatësisë të këtyre të sëmurëve, duke i bërë rezultatet e këtij lloji mjekimi optimiste. Një problem tjetër tani mbetet mungesa e donorëve për këtë lloj mjekimi.

BIBLIOGRAFI

1. Glanville A.R., Baldwin J.C., Burke C.M. : Obliterative Bronchiolitis after heart-lung transplantation: apparent arrest by augmented immunosuppression. Ann. Intern. Med. 1987, 107: 300-304.
2. Penekth A., Higenbottam T., Mohsin Hakim., John

Wallwork: Heart and lung transplantation in patients with end stage disease. Br. Med. J. 1987, 295: 311-314.

3. Bruce A. Reits., John L., Wallwork. : Heart-Lung transplantation. N. Engl. J. Med. 1982, 306: 557-564

4. Cerrina J., Bavou E., Le Roy Ladurie. : Transplantions coeur-poumonas et bipulmonaires 33 cas. Press. Med. 1991, 20: 61-67
5. Scott J., Hutter J., Susan Sewart. : Heart-Lung transplantation for Cystic Fibrosis. Lancet 1988 : 192-194
6. Scott J., Higenbottam T. W., Clelland C. A. : The natyral history of chronic rejection in heart-lung transplantation recipient: A clinical, pathological and physiological review of 29 long-term survivor. Transpl. Proc. , 1990, 22: 1474-1476
7. Hutter J. A., Despins Ph. : Heart-Lung transplantation: Better use of resources. Am. J. Med. 1998, 85: 4-11
8. Maurer J. R., Gough E., D. W. Chamberlain. : Secuential bronchoalveolar lavage studies from patients undergoing double lung and heart-lung transplant. Transpl. Proc. 1989, 21: 2585
9. Stephen Dummer J., Montero C. G. : Infections in Heart-Lung Transplant Recipients. Transplantation 1986, 41: 725
10. Behrend M., Steinhoff G., T. O. F. Wanger and A. Haverich : Reactivation of CMV in human lung transplant. Transplant Proc. 1990, 22: 1824-1825
11. Robert G., Brooks M. D., Jesse M., Hofflin M. D. : Infectious complications in heart-lung transplant recipients. Am. J. Med. 1985, 79: 412
12. Smyth R. L., Higenbottam T. W., Scott J. P. : Herpes simplex virus infection in heart-lung transplant recipients. Transplantation 1990, 49: 735-739
13. Stewart S., Higenbottam T. W., Hutter J. A. : Histopsthology of transbronchial biopsies in heart-lung transplantation. Transpl. Proc. 1988, 20: . 1: 764
14. Jamieson S. W., Reitz B. A. : Combined heart and lung transplantation. Lancet 1983, 1: 1930
15. Toronto lung transplant group. : Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. N. Engl. J. Med. 1986, 314:1140