

Ortotopik Kalp Transplantasyonlu Hastalarda Kardiyak Allogreft Vaskülopati ve Koroner Arter Hastalığı

Cardiac Allograft Vasculopathy and Coronary Artery Disease Development with Orthotopic Heart Transplantation

Deniz Çevirme¹, İlker Mataracı¹, Oğuz Konukoğlu², Kaan Kırallı², Mehmet Balkanay²

¹ Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Trabzon, Türkiye

¹ Department of Cardiovascular Surgery, Ahi Evren Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Trabzon, Turkey

² Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Department of Cardiovascular Surgery, Kosuyolu Heart Center, Kartal, Istanbul, Turkey

ÖZET

Kardiyak allogreft vaskülopatisi tüm koroner arter boyunca fibröz intimal hiperplazinin gelişimi ile karakterize koroner arter hastalığının hızlandırılmış bir formudur. Kalp transplantasyonunda uzun dönem sağkalımda belirleyici majör bir faktördür. Kliniğimizde ortotopik kalp transplantasyonu uygulanmış 62 hastanın 3 (%4)'ünde geç dönem takiplerinde koroner arter hastalığı ve allogreft vaskülopati gelişimi görüldü. Hastaların ikisi erkek, biri kadın olup yaşları 22, 24 ve 39 idi. Genç hastalarda multidamar hastalığı gelişmesi nedeniyle invazif işlem uygulandı. Kadın olan hasta tanı konulduktan bir yıl sonra kaybedildi. İki hastanın medikal takipleri devam etmektedir. Allogreft vaskülopatisi oldukça difüz seyreden, tedavisinde invazif işlemlerin başarısının sınırlı olduğu bir patolojidir.

Anahtar Kelimeler: Kalp nakli; koroner damarlar; doku-organ reddi.

Geliş Tarihi: 17.03.2011 • **Kabul Tarihi:** 19.03.2011

ABSTRACT

Cardiac allograft vasculopathy is an accelerated form coronary artery disease that characterized by development of fibrous intimal hyperplasia of all coronary artery. This is a major factor determining long-term survival in heart transplantation. Three (4%) patients were developed coronary artery disease and allograft vasculopathy from orthotopic heart transplantation in 62 patients at our clinic in late follow-up. There were two of the male, one female patients and age 22, 24 and

Yazışma Adresi/
Correspondence

Dr. Deniz Çevirme

Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi
Kliniği, Trabzon-Türkiye

e-posta
dnzcvr@hotmail.com

39, respectively. Because of development in young patients multivessel disease were performed invasive procedures. Women patient was died after diagnosed one year. Two patients continued medical follow-up. Allograft vasculopathy is very diffuse pathology that invasive procedures success is limited in the treatment.

Key Words: Heart transplantation; coronary vessels; graft rejection.

Received: 17.03.2011 • **Accepted:** 19.03.2011

Kosuyolu Kalp Derg 2012;15(2):75-79 • doi: 10.5578/kkd.3445

GİRİŞ

Kalp transplantasyonu günümüzde son dönem kalp yetmezliği tedavisinde iyi bir alternatif olarak kullanılmaktadır. Ortaya çıkan sonuçlar yüz güldürücü de olsa erken ve geç dönemdeki komplikasyonlar, bu tedavi yönteminin yararlanımını sınırlandırmaktadır. Allogreft vaskülopatisi ve greft aterosklerozu bu komplikasyonlardan olup, kliniğimizde ortotopik kalp transplantasyonu yapılan üç olgudaki koroner arter hastalığı ve allogreft vaskülopatisini incelemek istedik.

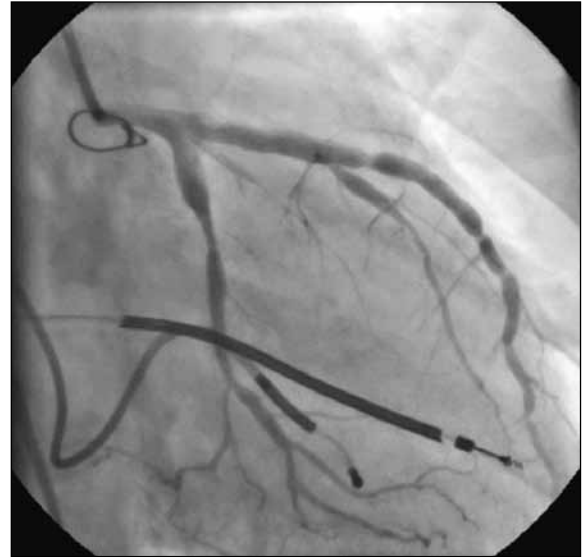
Kliniğimizde Ekim 1989-Mart 2009 tarihleri arasında toplam 62 hastaya ortotopik kalp transplantasyonu işlemi gerçekleştirildi. Klinik takip sırasında üç hasta geç dönem gelişen allogreft vaskülopatisi tanısıyla tedavi edildi. Hastaların ikisi erkek biri kadın olup, transplantasyon sırasındaki yaşları 22, 24 ve 39 idi. Postoperatif 4, 2 ve 11. yıllarında kalp yetmezliği ile kliniğimize başvurmuş ve kronik rejeksiyon ön tanısıyla koroner anjiyografileri yapılarak koroner arter hastalığı tespit edilmiştir (Tablo 1).

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

Yirmi iki yaşında ortotopik kalp transplantasyonu yapılmış kadın hasta, transplantasyonunun dördüncü yılında göğüs ağrısı ve halsizlik şikayetiyle kliniğimize başvurdu [hemodinamisi stabil olan hastamızın öz geçmişinde inferiyor miyokart enfarktüsü geçirmiş olduğu ve acil olarak sağ koroner arter (RCA) ve sirkumfleks artere stent implantasyonu yapıldığı bilgisi bulunmakta idi. Buna ek olarak A-V tam blok geliştiği için pacemaker implantas-

yonu uygulanmıştı]. Kliniğimize başvurduğunda yapılan ekokardiyografisinde ejeksiyon fraksiyonu (EF) %35-40 olarak tespit edilmiş olup, çekilen koroner anjiyografisinde sol anterior desendan arter (LAD) proksimal ve diagonal (D1) ayırımından hemen sonra, sirkumfleks arter proksimalinde ve RCA distalinde ciddi derecede stenoz belirgin olmak üzere tüm koroner arter boyunca irregüler damar yapısı tespit edildi (Resim 1). Her üç damara da perkütan koroner anjiyoplasti (PTCA) + stent implantasyonu yapılarak koroner arter açıklığı kabul edilir seviyede sağlandı. Medikal tedavi olarak pulse immünsüpresif te-



Resim 1. Sirkumfleks arter gövdesindeki darlık.

Tablo 1. Hastalar ile ilgili bilgiler

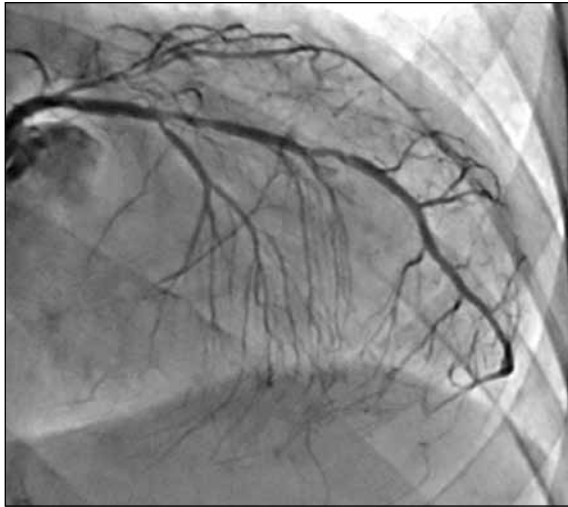
Yaş	Cinsiyet	Geçen süre	Geliş şikayeti	İmmünsüpresif tedavi
Olgu 1: 22 yaş	K	4 yıl	Göğüs ağrısı ve halsizlik	Cys, Azt, Prednol
Olgu 2: 24 yaş	E	2 yıl	Sırt ve kola vuran ağrı, çarpıntı	Cys, Azt, Prednol
Olgu 3: 39 yaş	E	11 yıl	Halsizlik, efor dispnesi, anjina	Cys, Azt, Prednol

Cys: Siklosporin, Azt: Azothiopurine.

davi ve kalp yetmezliği tedavisi başlandı. On gün sonra hastanın kliniği belirgin olarak düzeldi ve çekilen kontrol ekokardiyografisinde EF'si %45 olarak saptandı. Hasta poliklinik takibi önerilerek taburcu edildi. Fakat bir yıl sonra hastanın kronik rejeksiyon sonucu sağ ventriküler yetmezliği sebat ettiği için kliniğimizde yatırıldı. Tüm yapılan immünsüpresif ve medikal tedaviye rağmen, hasta düşük kardiyak debi nedeniyle eksitus oldu.

Olgu 2

Yirmi dört yaşında ortotopik kalp transplantasyonu yapılmış erkek hasta, transplantasyonun ikinci yılında sırta ve kola vuran ağrı, halsizlik ve çarpıntı şikayetleriyle polikliniğimize başvurdu. EKG'de sinüzal taşikardisi haricinde anlamlı bir patolojiye rastlanmadı. Hemogram, biyokimya ve enzim değerleri normaldi. Ekokardiyografisinde önemli bir kapak problemi saptanmayan hastanın EF'si %45 olarak bulundu. Hastaya koroner anjiyografi yapıldı. Anjiyografide RCA proksimalinde stenoz, sol ön inen arter (LAD), diagonal birinci dal öncesi ve sirkumfleks arter gövde proksimalinde ciddi stenoz saptandı. Her üç lezyona da PTCA + stent emplantasyonu yapıldı. İşlem sonrası açıklık tam olarak sağlandı. Rutin takipleri devam ederken bir yıl sonra yine benzer şikayetlerle tekrar polikliniğimize başvurdu. Taşikardisi ve eforla gelen dispnesi, sol kola vuran istirahat ağrısı mevcuttu. Kontrol anjiyografisi yapıldı. RCA ve LAD proksimalde ciddi derecede stent içi stenoz saptandı. PTCA ve stent emplantasyonu darlıklar için tekrarlandı, açıklık tam olarak sağlanarak, 40 mg atorvastatin, 300 mg salisilat ve 750 mg clopidogrel tedavisiyle taburcu edildi. On ay sonra çarpıntı ve efor dispnesi şikayetleriyle kliniği-



Resim 2. LAD proksimalde uygulanan PTCA ve STENT emplantasyonu sonrası yeniden oluşan tıkanıklık.

mize başvuran hastaya üçüncü kez çekilen koroner anjiyografisinde, RCA proksimal ve distalde ciddi stenoz (stent içi) ve LAD'da proksimal ve orta segmentte stenoz saptandı. Yeniden PTCA işlemi uygulandı (Resim 2). Hastamızın halen medikal tedaviyle takibi devam etmektedir.

Olgu 3

Otuz dokuz yaşında ortotopik kalp transplantasyonu yapılmış erkek hasta, siklosporin nefropatisi ve kronik rejeksiyonla poliklinikten immünsüpresif tedavi olarak siklosporin, azatioprin ve metilprednizolon kombinasyonu ile birlikte atorvastatin 40 mg ile takip edilmekteydi. Kalp transplantasyonu sonrası 11. yılında efor dispnesi ve göğüs ağrısıyla acil servisimize başvurdu. CK MB: 68, Troponin I: 1.8 saptanan hastanın çekilen EKG'sinde patolojiye rastlanmadı. Hastaya koroner anjiyografi planlandı. Anjiyografide LAD'da irregüler görüntü veren ve distal yatağın tamamen incelenerek kaybolduğu difüz aterosklerotik hastalık tespit edildi (Resim 3).

Allogreft vaskülopati tanısını 11. yılında alan hastamıza medikal takip kararı verilerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

Dünyada yılda 3000'den fazla kalp transplantasyonu yapılmaktadır. Yaklaşık bir yıllık sağkalım %90 iken, 10 yıl sonra %50-55 düzeylerine iner⁽¹⁾. Allogreft vaskülopati kardiyovasküler hastalığın bir tipidir ve aterosklerozun hızlı bir formudur. Hastalık erken safhada intimal proliferasyon, sonra epikardiyal dallarda lümen içi tıkanıklık, küçük arteriyollerde oklüzyon ve miyokart enfarktüsü ile karakterizedir⁽²⁾. Kalp transplantasyonu uygulanan hastaların uzun



Resim 3. Hastalığın tüm LAD boyunca tutulumu görülmektedir.

dönem yaşamını sınırlayan en önemli faktördür⁽³⁾. Çünkü kalp transplantasyonu uygulanan hastaların kalpleri denerve olduğu için kalp yetmezliği gelişene kadar anjinal semptomları ve ani ölüm yapan aritmileri hissetmezler.

AV için risk faktörleri; donörde hipertansiyon öyküsü, interlökin (IL)-2 antagonistleri veya OKT3 ile endüksiyon tedavisi, transplant öncesi koroner arter hastalığı, HLA-DR uyumsuzluğu gibi faktörler saptanmıştır⁽⁴⁾. Diğer risk faktörleri obezite, diyabet, hiperlipidemi, viral enfeksiyon ve hiperhomosisteinemi olarak bildirilmiştir⁽⁵⁾. Allogreft oluşumunda immün ve nonimmün pek çok faktör katkıda bulunur. Ancak asıl immün faktörlerin rolü olduğu bilinmektedir. Selüler immün yanıt AV oluşumunda ana rolü oynar ve makrofajlar enflamatuvar sitokinler salarak düz kas benzeri hücreler ve fibroblastlarda proliferasyon oluşmasına neden olur.

Klinik olarak anjina, iskeminin ve kronik rejeksiyonun yol açtığı greftte yetersizlik sonucu egzersiz intoleransı, efor dispnesi, kalp yetmezliği ve aritmi görülebilir. Tanıda altın kural koroner anjiyografidir. İntravasküler ultrason, klinik olarak şüphelenilen ancak anjiyografide yeterli görüntü elde edilemeyen hastalarda kullanılabilir. Transplantasyon sonrası birinci yılda intravasküler ultrasonla %50 oranında allogreft vaskülopati saptanırken, anjiyografiyle yalnızca %10-20 hastada başarılı olunmaktadır⁽⁶⁾. Dobutamin stres ekokardiyografi kalp hastalıkları için oldukça duyarlı noninvasif bir testtir. Duvar hareketlerini ölçer ve allogreft vaskülopatiyi oldukça duyarlı ve özgül olarak tespit edebilmektedir⁽⁷⁾. Dobutamin stres ekokardiyografide patolojik bulgu saptanan hastalarda ileri tanı aracı olarak intravasküler ultrason yapılabilir.

Çalışmalarda statinlerin AV oluşumunun önlenmesinde önemli rollerinin olduğu gösterilmiştir. Simvastatin proenflamatör sitokinaktivasyonunu azaltır, koroner endotelial fonksiyonu geliştirir⁽⁸⁾. Kalsiyum kanal blokerleri AV'nin gelişimini geciktirir ve koroner vazodilatasyon yapar⁽⁹⁾. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri allogreft endotelial disfonksiyon ve oksidatif disfonksiyonu düzeltir. Plak regresyonu ve greft sağkalımı artırır⁽¹⁰⁾.

Son zamanlarda ACE inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerlerinin beraber kullanımının AV oluşumunu engellemede sinerjik etkileri olduğu saptanmıştır⁽¹¹⁾.

Siklosporin, akut kardiyak allogreft rejeksiyonunu önler. Fakat AV oluşumunu engelleme konusunda etkili değildir⁽¹²⁾. Takrolimusun da akut kardiyak rejeksiyonu engelleme konusunda siklosporine göre daha güçlü olmakla birlikte AV oluşumunu engelleme konusunda benzer etkisi

vardı⁽¹³⁾. Mikofenolat mofetil hem ilk yılda maksimal intimal kalınlığı hem de AV insidansını azaltır^(14,15).

Allogreft vaskülopati, tedavisi oldukça güç bir hastalıktır. Transplantasyon sonrası yaşamı tehdit eden ve yaşam süresini kısaltan bir durumdur. Stent emplantasyonu erken dönemde gerek anjiyografik gerekse klinik olarak başarı sağlansa da ilerleyen zaman içerisinde gelişen stent içi stenozlar bu yaklaşımın faydasını önemli ölçüde kısıtlar. Hipertansiyon ve hiperlipideminin önlenmesi, obezitenin engellenmesi, kan şekerinin regülasyonu vb. risk faktörlerinin eradike edilmesi veya kardiyak allogreft vaskülopati oluşum sürecini yavaşlatıcı medikal tedavi seçenekleri bu aşamada en akıllı çözüm gibi görünmektedir. Bu anlamda transplantasyonun birinci yılında rutin olarak hastalara koroner anjiyografi yapılması uygundur. Risk altındaki hastalarda dobutamin stres test ekokardiyografi ve intravasküler ultrason çalışması, erken dönemde hastalığın tanısını sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant-report 2008. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:943-56.
2. Billingham ME. Histopathology of graft coronary disease. *J Heart Lung Transplant* 1992;11(Suppl):S38-S44.
3. Erdoğlan HB, Göksedef D. Kalp transplantasyonu sonrası mortalite ve sağkalım. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2:76-81.
4. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-sixth official adult heart transplant-report 2009. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1007-22.
5. Mitchell RN. Graft vascular disease: immune response meets the vessel wall. *Annu Rev Pathol* 2009;4:19-47.
6. Schoenhagen P, Nissen S. Understanding coronary artery disease: tomographic imaging with intravascular ultrasound. *Heart* 2002;88:91-6.
7. Spes CH, Mudra H, Schnaack SD, Klauss V, Reichle FM, Überfuhr P, et al. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive diagnosis of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with angiography and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1996;78:168-74.
8. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Krobot K, et al. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. *Circulation* 2003;107:93-7.
9. Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL, Hunt SA, Johnstone I, Boothroyd DB, et al. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients. *N Engl J Med* 1993;328:164-70.
10. Bae JH, Rihal CS, Edwards BS, Kushwaha SS, Mathew V, Prasad A, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitors and serum lipids with plaque regression in cardiac allograft vasculopathy. *Transplantation* 2006;82:1108-11.
11. Erinc K, Yamani MH, Starling RC, Crowe T, Hobbs R, Bott-Silverman C, et al. The effect of combined angiotensin-converting

- enzyme inhibition and calcium antagonism on allograft coronary vasculopathy validated by intravascular ultrasound. J Heart Lung Transplant 2005;24:1033-8.*
12. Segovia J, Gomez-Bueno M, Alonso-Pulpon L. Treatment of allograft vasculopathy in heart transplantation. *Expert Opin Pharmacother 2006;7:2369-83.*
 13. Kobashigawa JA, Patel J, Furukawa H, Moriguchi JD, Yeatman L, Takemoto S, et al. Five-year results of a randomized, single-center study of tacrolimus vs. microemulsion cyclosporine in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant 2006;25:434-9.*
 14. Kobashigawa JA, Tobis JM, Mentzer RM, Valantine HA, Bourge RC, Mehra MR, et al. Mycophenolate mofetil reduces intimal thickness by intravascular ultrasound after heart transplant: reanalysis of the multicenter trial. *Am J Transplant 2006;6:993-7.*
 15. Ficial effects of mycophenolate mofetil. *J Heart Lung Transplant 2006;25:550-6.*