

# Szervtranszplantáció gyermekkorban

Dezsőfi Antal dr.<sup>1</sup> ■ Reusz György dr.<sup>1</sup> ■ Kovács Lajos dr.<sup>1</sup>  
 Szabó Dolóresz dr.<sup>1</sup> ■ Kelen Kata dr.<sup>1</sup> ■ Krikovszky Dóra dr.<sup>1</sup>  
 Malik Anikó dr.<sup>1</sup> ■ Szabó Attila dr.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>MTA–SE Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport, Budapest

A gyermekkorban végzett szervátültetés mára hazánkban is minden, az átültetésre alkalmas gyermek számára elérhetővé vált. Fontos ismernünk és tudnunk, hogy a végállapotú szervégtelenség kialakulásához vezető okok szinte minden szerv esetében jelentősen különböznek a felnőttektől. Gyermekkorban mindezek mellett mind sebészi, mind gyermekgyógyászati oldalról más kihívásokkal kell megküzdenünk, mint a felnőtteknél (a szervek és a recipiens mérete, más és más formában zajló infekciók, az immunosuppresszív szerek eltérő farmakokinetikája és farmakodinamikája, noncompliance). A gyermekkori szervtranszplantáció ugyanakkor az elmúlt évtizedek egyik sikertörténete, amely csak sok szakterület gondos és összehangolt munkájával érheti el eredményeit. *Orv Hetil.* 2018; 159(46): 1948–1956.

**Kulcsszavak:** gyermekkori szervtranszplantáció, poszttranszplantációs gondozás, immunosuppresszív kezelés

## Solid organ transplantation in childhood

Paediatric organ transplantation today is considered and accepted and widely available therapy in children with end-stage organ failure. It is important to know that in childhood, diseases leading to end-stage organ failure differ from those in adults. Beside this, in children there are different surgical and paediatric challenges before and after transplantation (size differences of the patient and donor organ, special and paediatric infections, different pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppressive drugs, noncompliance). However, paediatric organ transplantation in the last decades became a success story of the Hungarian health care owing to several working groups in Hungary and outside the country.

**Keywords:** solid organ transplantation in children, posttransplant care, immunosuppressive therapy

Dezsőfi A, Reusz Gy, Kovács L, Szabó D, Kelen K, Krikovszky D, Malik A, Szabó A. [Solid organ transplantation in childhood]. *Orv Hetil.* 2018; 159(46): 1948–1956.

(Beérkezett: 2018. augusztus 24.; elfogadva: 2018. október 4.)

### Rövidítések

ABPM = (ambulatory blood pressure monitoring) ambuláns vérnyomás 24 órás monitorizálása; ANCA = antineutrofil citoplazmatikus antitest; BOS = bronchiolitis obliterans szindróma; CAKUT = (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) a vese és a húgyutak congenitalis anomáliái; CF = cystás fibrosis; CMV = cytomegalovírus; CNI = kalcineurininhibitor; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; EBV = Epstein–Barr-vírus; FEV<sub>1</sub> = (forced vital capacity in 1 second) az első másodpercre eső erőltetett kilégzési térfogat; FSGS = (focal segmental glomerulosclerosis) fokális szegmentális glomerulosclerosis; GN = glomerulonephritis; GVHD = (graft versus host) beültetett sejtek okozta immunreakció; HLA = humán leukocyaantigén; HUS = hemolitikus urémiás szindróma; MCT = (medium chain triglycerides) közepes szén-

láncosszúságú trigliceridek; MMR = morbilli-mumps-rubeola; OGTT = orális glükóztolerancia-teszt; PTLTD = (posttransplant lymphoproliferative disease) poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség; SLE = szisztémás lupus erythematosus; UH = ultrahangvizsgálat; VZV = varicella-zoster vírus

### Veseátültetés gyermekkorban

A gyermekkori végállapotú veseelégtelenség ma már nem reménytelen, a beteg halálához vezető állapot. Nemzetközi szinten az 1970-es évek elején, hazánkban az 1980-as évek közepétől nyílt alkalom reguláris vese-pótló („művese-”) kezelés bevezetésére. A gyermekkori

veseátültetés – néhány alkalmasszerű próbálkozást követően – szintén ebben az időszakban vált rendszeres eljárássá.

Hazánkban ma évente mintegy 8–12 gyermekben alakul ki végállapotú veseelégtelenség. Bár a dialízis is biztosítja a betegek túlélését, ez gyermekkorban csak átmeneti („bridging”) terápiának tekinthető, az ideális megoldást a veseátültetés jelenti [1, 2]. Ezt a gyermeknephrológusok már korán felismerték, így elindulhatott a gyermekvese-transzplantációs program. A megváltozott allokációs szabályzatnak köszönhetően (gyermeklista) a kétezres évek elejétől lassan „elfogytak” a betegek a dialízisben, az átültetések száma kezdte meghaladni az újonnan művesekezésre felvettekét. Míg 2005–2007-ben évente 19–20 veseátültetés történt gyermekekben, 2008 és 2017 között évente már csak 8–11, s ezzel párhuzamosan csökkent a listán lévő gyermekek száma is.

A gyermekkori vesepótló kezelések tekintetében újabb tendencia is megfigyelhető: egy második hullámban új, súlyosabb állapotú csoport került a gyerek-műveseálmásokra. Azokról a fiatalokról van szó, akik valamilyen oknál fogva veseriadókor „nem jönnek ki” a listán (túlérzékenység a veseátültetéskor vizsgált antigének ellen), illetve olyanok, akiknek alapbetegségük kiújulása vagy krónikus kilökődés miatt a beültetett veséjük serdülő-, illetve fiatal felnőtt korra tönkrement. Ez a betegcsoport számos kísérő betegséggel rendelkezhet már (egyebek mellett cukorbetegség, magas vérnyomás, érlemezés, szívelégtelenség), komoly orvosi, ápolási feladatot jelentenek.

Az ő esetükben az Eurotransplanthoz (hét ország transzplantációs központjait, laboratóriumait és donorkórházait tömörítő kiszolgálószervezet) való csatlakozás igazi áttörést jelentett, hiszen sokkal könnyebb donorra találni, ha szélesebb körből meríthetünk. A csatlakozást követően e betegcsoportból is számosan kaptak vesét és egyben esélyt az „újrakezdésre”.

A következőkben vázlatosan áttekintjük a gyermekkori veseátültetés néhány specifikumát, különös tekintettel a javallatokra és ellenjavallatokra, a veseelégtelenséghez vezető kórokokra, az immunszuppresszív kezelés sajátosságaira, az infekciós veszélyre és az oltásokkal kapcsolatos feladatokra.

### A veseelégtelenséghez vezető diagnózisok gyermekkorban, hazai adatok

Az elmúlt 5 évben 46 gyerekkori vesetranszplantáció történt hazánkban. Ez évi 8–12 átültetésnek felel meg. A veseelégtelen esetek mintegy felét hypoplasiás/dysplasiás vese, vesicoureteralis reflux, obstructív uropathia adja. A glomerulopathiák jelentik az esetek harmadát, a fennmaradó hányad pedig az egyéb congenitalis megbetegedésekből adódik (polycystás vesebetegség, nephronophthisis, oxalosis, cystinosis). A megoszlást az 1. ábra mutatja [3].

### A vesetranszplantáció indikációja

A veseátültetés minden esetben indokolt, amennyiben nem áll fenn ellenjavallata.

### A vesetranszplantáció ellenjavallata

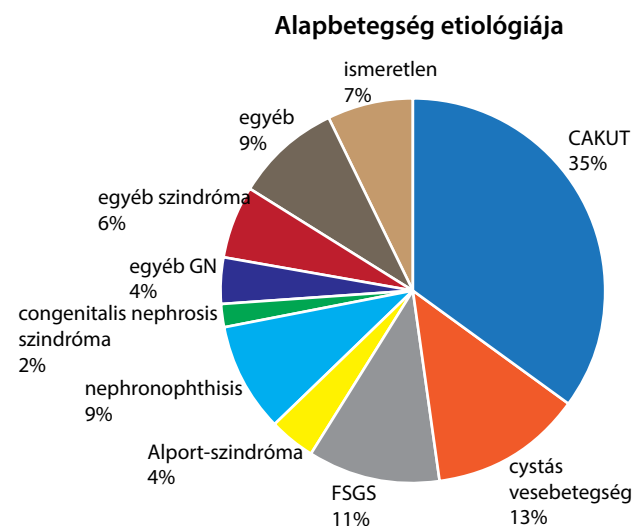
A veseátültetésnek kevés abszolút kontraindikációja van [4]. Ilyen az infekció, mely az immunszuppresszív terápia következtében kontrollálhatatlanná válhat; malignus tumor esetén általában a kemoterápia befejezése után, 2 év tumormentességet követően mérlegelhető a várólistára vétel.

A súlyos, a vesebetegségtől független megbetegedés (inoperábilis congenitalis vitium, cystás fibrosis) egyedi mérlegelést igényel. A mentális retardáció önmagában nem jelentheti a beteg kizárását a transzplantációs programból sem.

### A recipiensekkel kapcsolatos megfontolások, teendők

A vizsgálatoknak a recipiens vércsoportjának és HLA-konstellációjának felmérése mellett ki kell terjednie az infektológiai anamnézisre, az elmaradt védőoltások feltérképezésére. A nem kötelező, de adható oltások is pótlandók. Transzplantációt követően élő, attenuált ágenssel a beteg nem oltatható. Korrigálni kell továbbá a húgyutak malformációit.

Egyes glomerulopathiák transzplantációt követően az átültetett vesében kiújulhatnak. Ezek a fokális szegmentális glomerulosclerosis (FSGS), a membranoproliferatív glomerulonephritis, az IgA/Henoch–Schönlein nephropathia, az autoimmun betegségekhez (SLE, ANCA-pozitív vasculitisek) társuló nephropathiák, valamint a he-



1. ábra A gyermekkori vesetranszplantációt igénylő alapbetegségek megoszlása a hazai adatok szerint

CAKUT = a vese és a húgyutak congenitalis anomáliái; FSGS = fokális szegmentális glomerulosclerosis; GN = glomerulonephritis

molitikus urémiás szindróma (HUS) sporadikus formái [5].

FSGS-ben a betegséget az esetek mintegy 25–40%-ában a podocyták fehérje alkotóelemeinek (podocin, alfa-aktinin) mutációja okozza, ebben az esetben transzplantációt követően a nephrosisrecidíva kialakulásának veszélye csekély. Törekedni kell tehát a mutáció kimutatására a transzplantációra való felkészülés időszakában [6]. A mutációt nem hordozó esetekben az FSGS kiújulásáért egy közelebről még nem identifikált, keringő plazmafaktort tesznek felelőssé. Ezekben az esetekben a tünetek megjelenését követően azonnal megkezdett plazmaferézis lehet eredményes [7].

Az alapbetegség visszatértét a transzplantáció során alkalmazott immunszuppresszió megakadályozhatja, illetve a lefolyást enyhítheti.

Már gyermekkorban is kialakulhatnak cardiovascularis eltérések (például korai arteriosclerosis, balkamra-hypertrophia). Ezek felmérése veseátültetés előtt feltétlenül szükséges. A veseátültetést követően, az urémiás anyagcserezavar rendeződésével a cardiomyopathia is gyorsan rendeződik.

### *A donorral kapcsolatos megfontolások*

A beültetett vese származhat olyan személyből, akinek az agyműködése irreverzibilisen károsodott (agyhalott, kadáver donor), illetve hozzátartozótól, aki önként ajánlja fel veséjét az átültetésre (élődonor). Ennek előnye, hogy a tervezett időpontban végzett műtét során a vese hideg-ischemiás károsodása minimálisra csökken, az eredmények pedig jobbak a kadáverdonáció eredményénél [8, 9].

### *A donációval kapcsolatos sajátosságok gyermekkorban*

A vese beültetésekor gondot jelenthet a vese és a donor testmérete közötti diszkrépancia. Egy felnőttvese beültetése kisgyermekbe hemodinamikai instabilitáshoz vezethet, a felnőttvese nagy perfúziós igénye miatt. Az anesztézia és a perioperatív ellátás, illetve a műtéttechnika fejlődésével ma már e káros következmények megelőzhetők, azonban előnyös gracilis (kis testméretű) donor veséjét, illetve gyermek donor veséjét felhasználni a gyermekek transzplantációjához.

Ugyancsak megfontolást igényel az idős (a gyakorlatban 50 év feletti) donorból származó vese beültetése. Itt gyakori a nephrosclerosis, a hypertonia és a diabetes, ezért ilyen vesék felhasználása gyermektranszplantációban csak kivételesen történik.

### *A transzplantációval kapcsolatos megfontolások*

Nagyobb gyermekekben (a felnőttekhez hasonlóan) a graft a jobb csípőárokba kerül, az éranasztomózis az arteria, illetve a vena iliaca externával történik. Kisebb

gyermekekben az anasztomózis történhet közvetlenül az aortával, illetve a vena cava inferiorral [8].

A fokozott thrombosisveszély megelőzésére a gyermekek fél évig thrombocytaaggregációt gátló kezelésben részesülnek. A saját vesék eltávolítására csak kivételes esetben van szükség (befolyásolhatatlan hypertonia, visszatérő infekciók a natív vesében).

### *Immunszuppresszió*

Veseátültetést követően a betegek életük végéig immunszuppresszív kezelést igényelnek. Igen fontos annak tudatosítása, hogy a gyógyszerek akár csak átmeneti elhagyása is kilökődéshez és a vese elvesztéséhez vezethet.

A gyermekkoros immunszuppresszív protokollok multicentrikus klinikai vizsgálaton alapulnak, a felnőttmintákat követik. Standard terápiának tekinthető a szteroid (gyors dóziscsökkentéssel), a kalcineurin-antagonista (ciklosporin A vagy takrolimusz), valamint a mikofenolát hármas terápia. E kezelést korai, interleukin-2-receptor-ellenes monoklonális antitest-terápia egészíti ki [10].

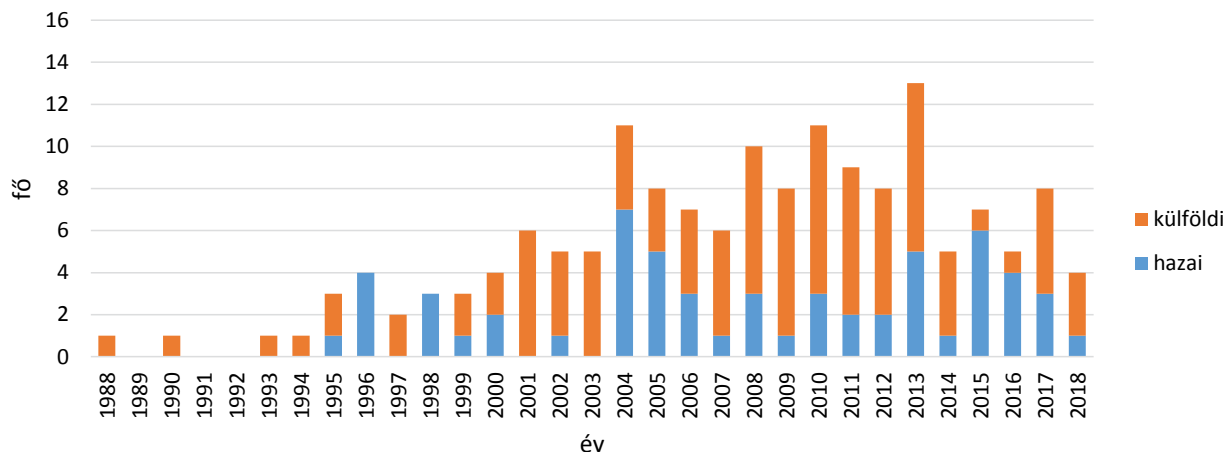
Az immunszuppresszió fokozza az infekciós szövődmények (például herpes encephalitis, cytomegalovirus-fertőzés [CMV], *Pneumocystis*-infekció) veszélyét. Nő a diabetes mellitus kialakulásának veszélye, illetve az Epstein-Barr-vírus (EBV) indukálta poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség (PTLD) gyakorisága [7, 11–13]. Számolni kell tumorok (bőrtumorok, lymphómák) kialakulásával is. Kerülni kell az erős napsütést, a napnak kitett bőrfelületeket magas napvédő tulajdonsággal bíró készítményekkel óvjuk.

Újabb tendencia a szteroidmentes immunszuppresszió alkalmazása [14]. A szteroid kihagyása megoldható, ugyanakkor gondoskodni kell valamilyen más, erőteljes indukciós kezeléssel. Ez lehet antilymphocytoglobulin, illetve interleukin-2-receptor-antagonista. Más megfigyelések ugyanakkor arra utalnak, hogy a perioperatív szteroidalkalmazás csökkentheti a graftot ért ischaemiás-reperfüziós károsodást, ami perioperatív alkalmazása mellett szól.

### *A veseátültetést követő szövődmények*

E szövődmények lehetnek koraiak, közvetlenül a veseátültetéssel kapcsolatosak (sebészi szövődmények, graft-diszfunkció, korai fertőzések), és jelentkezhetnek a veseátültetést követően akár sok évvel, úgymint krónikus graftdiszfunkció, növekedési elmaradás, cardiovascularis betegség, diabetes mellitus, cataracta, tumorok kialakulása [7].

E szövődmények felismerése és megfelelő ellátása speciális ismereteket és tapasztalatot igényel, ezért a veseátültetett gyermekek ellátása speciális centrumokban történik. Posztoperatíván a CMV-infekció megelőzésére CMV-naív betegekben valganciklovirprofilaxist alkalmazunk. Emellett a *Pneumocystis*-infekció megnövekedett veszélye miatt trimetropim-sulfametoxazol profilaxist kapnak betegeink.



2. ábra | A májtranszplantációk számának évenkénti alakulása

### Szociális rehabilitáció

A vesetranszplantáció a végállapotú veseelégtelenségben szenvedő beteg és családjának életminőségében is drámai javulást eredményez. A betegek ellátása és gondozása a vese sikeres beültetésével, tartós működésének, valamint a gyermek testi állapotának lehetőség szerinti legteljesebb rehabilitációjának biztosításával nem ér véget. A betegekben tudatosítani kell, hogy a gyógyszerek kihagyása rejekcióhoz és a dialízisbe való visszakерüléshez vezet. Különösen veszélyeztetettek a serdülőkorúak (hétvégi „gyógyszerszabadság”), illetve a gyermekgondozásból a felnőttgondozásba kerülők [15, 16].

### Májátültetés gyermekkorban

A gyermek-májtranszplantáció az utóbbi 30 évben jelentős változásokon ment keresztül a rohamosan fejlődő transzplantációs sebészet, az immunszuppresszív szerek és a hosszú évek tapasztalatainak köszönhetően. A gyermekek transzplantáció utáni gondozása multidiszciplináris és nagyobb centrumok feladata, ugyanakkor a háziorvos is egyre gyakrabban találkozik szervátültetett gyermekkel, ami a téma gyermekgyógyászati jelentőségét növeli.

A krónikus májbetegség következtében kialakuló cirrhosis hepatitishez társuló máj szintetikus kapacitásának beszűkülése és/vagy vascularis dekompenzációja vagy az akutan fellépő májelégtelenség esetén májátültetés válhat szükségessé.

### Hazai gyakorlat

Hazánkban a májátültetések 15 kg testtömeg felett a Semmelweis Egyetem Sebészeti és Transzplantációs Klinikáján, míg 15 kg alatt, illetve élődonoros átültetés esetén külföldi centrumban történnek. A gyermekek transzplantációra való felkészítése, a májvárólistára való helyezéshez szükséges kivizsgálása, illetve az átültetést

követő utógondozása a Semmelweis Egyetem I. Gyermekklinikáján zajlik. A külföldön történő transzplantációra váró betegek az előkészítő vizsgálatok és a fogadócentrummal történő egyeztetések után családjukkal (közülük kerülnek ki többnyire a potenciális donorkok) a külföldi centrumba utaznak, ahol a további kivizsgálás elvégzése után a műtét megtörténik, és a közvetlen posztoperatív szakot is ott töltik. A külföldi gyógykezelés és az utazás költségeit – amennyiben a külföldön történő ellátást a szakmai bírálóbizottság is indokoltan tartja és jóváhagyja – a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő megtéríti.

### Hazai és külföldi transzplantáció, fő indikációk

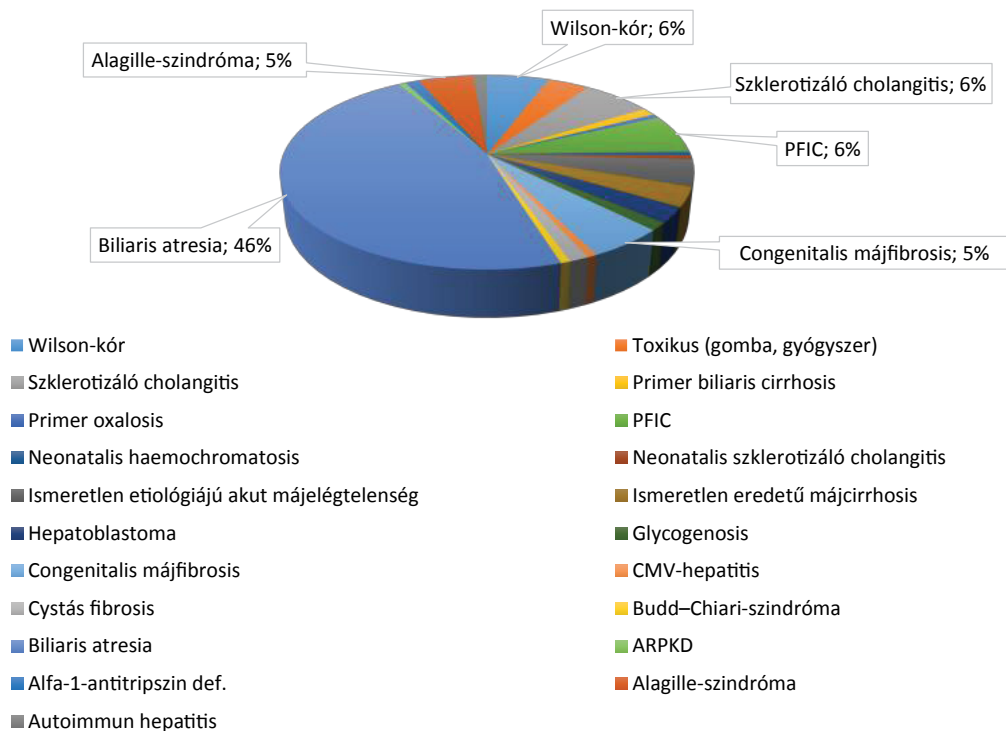
Az első hazai gondozott gyermek májátültetése 1988-ban Pittsburghben történt primer biliaris cirrhosis indikációjával. Hazai és külföldi centrumokban 1988 óta 159 magyar gyermeknél összesen 179 májátültetés történt. Az elmúlt 20 évben évente átlagosan 7,8 májátültetés történik, a transzplantációk számának évenkénti alakulását az 2. ábra mutatja. Az átültetések 63%-a eddig külföldi központban történt.

A legtöbb külföldön történő átültetést németországi centrumokban (Hamburg, Kiel, Essen) végezték, de Pittsburghben, Brisbane-ben, Londonban, Brüsszelben, Birminghamban is történtek májátültetések.

Akut indikációval az esetek 13,5%-ában (19/159) történt átültetés, háttérben gombamérgezés, gyógyszerintoxikáció, akut májelégtelenség képében jelentkező Wilson-kór vagy ismeretlen ok állt.

A krónikus betegek transzplantációt igénylő alapbetegsége az esetek közel felében (46,5%) biliaris atresia volt. Az egyéb indikációk között szerepel például Wilson-kór, szklerotizáló cholangitis, Alagille-szindróma, progresszív familiaris intrahepaticus cholestasis, hepatoblastoma (3. ábra).

20 gondozottunk szorult ismételt májtranszplantációra, közülük 1 gyermeknél két alkalommal történt re-



3. ábra A gyermekkori májtranszplantációt igénylő alapbetegségek megoszlása a hazai adatok szerint

ARPKD = autoszomális recesszíven öröklődő polycystás vesebetegség; CMV = cytomegalovírus; PFIC = progresszív familiaris intrahepaticus cholestasis

transzplantáció 3 hónapon belül. A retranszplantáció többségében a korai posztoperatív időszakban fellépő sebési szövődmény miatt vált szükségessé (arteria hepatica thrombosis).

### Donáció

A külföldi transzplantációs központokban történő máj-átültetések nagy része élődonoros transzplantációként valósult meg (76% élődonoros, 24% kadáver donoros). A legtöbb esetben a szülők szolgáltak donorként. Az anyai és apai donációs arány közel megegyező (55%-ban anyai, 45%-ban apai). A beavatkozással összefüggésben donorhalálozás nem történt, súlyos, életet veszélyeztető szövődmény nem lépett fel. A korai posztoperatív időszakban észlelt epeúti elégtelenség, elhúzódó sebgyógyulás jelentette a szövődmények többségét, a későbbiekben hasfali sérv kialakulásáról egy, pszichiátriai kórkép fellép-téről szintén egy donornál van tudomásunk. Több donor édesanyának ismét gyermeke született a műtétet követően.

Ahogy egyéb szervek esetében, úgy a máj vonatkozásában is folyamatos donorhiánnyal állunk szemben. A hazai májvárólistán lévő betegek (felnőtt + gyermek) száma 80–90 fő köré tehető, dinamikusan változó szám. A növekvő szervigény hatására marginális donorszervek is elfogadásra kerülnek, aminek a graftok hosszú távú túlélésére gyakorolt hatását még nem ismerjük.

Az Eurotransplant-hálózathoz való 2013. évi csatlakozás a hazai gyermek-májátültetések számában érdemi változást nem eredményezett, ahogyan az a 2. ábráról is leolvasható.

### Kimenetel

Az elmúlt 30 évben 25 transzplantált betegünk hunyt el (25/159; 15,7%) az adataink szerint. A halálesetek hátterében többségében krónikus graftelégtelenség állt.

Poszttranszplantációs lymphoproliferatív megbetegedés (PTLD) 6 gyermekben alakult ki (a leggyakrabban diffúz, nagy B-sejtes lymphoma), közülük 1 gyermeket veszítettünk el. Onkológiai kezelésük és gondozásuk a Semmelweis Egyetem II. Gyermekklinikáján történik. A nemzetközi irányelveknek megfelelően hazánkban is a rituximabterápia jelenti kezelésük alapját, melyet szükség esetén kemoterápiás szerekkel egészítenek ki.

### Gondozás

A listán várakozó betegek ellátásakor a szupportív irányelvek érvényesülnek, különös hangsúlyt fektetve a gyermekek megfelelő tápláltsági állapotának, vitaminsupplementációjának (D-, A-, E-, K-vitamin) biztosítására, ugyanis megfelelő tápláltság esetén a májtranszplantáció kimenetele kedvezőbb. Cholestasis esetén a magas MCT-tartalmú tápszerek, táplálékkiegészítők vagy a természe-



tes MCT-források (például kókuszolaj) előnyben részesítendőek.

A transzplantációt követően a beültetett szerv megőrzése kiemelten fontos. Az immunsuppresszív gyógyszerek rohamos fejlődésének köszönhetően lényeges javulás észlelhető a graft- és a recipienstúlélési adatokban. A gyógyszerek terápiás tartománya szűk: a kilökődés veszélye miatt az aludozírozás, míg az infekciók, a gyógyszer-toxicitás és a PTLD elkerülése miatt a túldozírozás kerülendő. A korai poszttranszplantációs időszakban nagyobb dózisu, kombinált immunsuppresszív kezelés szükséges (indukciós fázis), mely a későbbiekben egyénre szabotnan csökkenthető.

A korai posztoperatív szakban elsősorban a sebészi komplikációk dominálnak, illetve súlyos fertőzések is erre az időszakra tehetőek. A késői fertőzések különböző formáit befolyásolja a grafftunkció. A jó grafftunkció és alacsony dózisu immunsuppresszív kezelés mellett a leginkább területen szerzett, gyermekkorra jellemző, virális fertőzésekre kell számítanunk. Biliaris komplikációk esetében gyakrabban lépnek fel epeúti fertőzések, míg a kifejezett immunológiai aktivitás miatt magasabb dózisu immunsuppresszívgyógyszer-igény esetén súlyosabb fertőzésekre vagy akár opportunista kórokozók által előidézett megbetegedésre is számítanunk kell. A vírusfertőzések közül a leggyakrabban cytomegalo- (CMV), Epstein-Barr- (EBV), respiratory syncytial virus vagy influenzavírus szerepel kórokként.

A gondozás kezdeti szakában (a transzplantációt követő általában 4–24 hétig) a klinikai állapot függvényében általában hetente kontrolláljuk a gyermekeket. A kontrollvizsgálatok alkalmával a graft szintetikus kapacitását, az immunsuppresszív szer szérumszintjét rendszeresen ellenőrizzük, valamint hasi Doppler-ultrahang-vizsgálattal a graft keringését is követjük. Stabil állapotban a kontrollvizsgálatok 2 hetenként, majd havonta és később 3 havonta történnek. A kontrollok során rendszeres EBV- és CMV-kópiaszám-felmérést végzünk, a fertőzések mielőbbi felismerése, illetve az EBV-asszociált PTLD kockázatának követése céljából.

A transzplantált gyermekek évente egy alkalommal teljes körű kivizsgáláson vesznek részt, melynek célja a graft működésének, keringésének megítélése, a gyógyszerek esetleges mellékhatásainak felmérése (vesefunkció, csontanyagcsere, kardiológiai, endokrinológiai, szemészeti status ellenőrzése).

A gyermekek transzplantáció előtt megkezdett vakcinációja folytatódik az átültetés után is. Tekintettel az immunmoduláns terápiára, egyéni oltási terv szerint, fokozott ellenőrzés mellett zajlik, és az évenkénti részletes vizsgálatok részét képezi az oltásokhoz kötött serostatus-ellenőrzés is.

## Tüdőtranszplantáció gyermekkorban

J. Cooper és mtsai 1983-ban végezték az első sikeres tüdőtranszplantációt Torontóban. Ugyanennek a munka-

csoportnak a nevéhez fűződik az első tüdőátültetés gyermek betegen 1986-ban [17]. Az 1990-es évektől a gyermekeken végzett tüdőátültetés világszerte bevezetésre került. 2017-ben publikált 2015-ös adatok szerint a gyermekeken végzett tüdőátültetések éves száma 1995-ben elérte a százat, és azóta 90–130 évente, 2017-ben 96. Összehasonlításképpen a felnőtteken végzett transzplantációk éves száma töretlenül növekszik, 2017-ben 4122 tüdőtranszplantációt végeztek világszerte [18]. Magyar betegek számára 1996 óta érhető el a tüdőátültetés, 2015-ig kizárólag a Bécsi Orvostudományi Egyetem Sebészeti Klinikájának Mellkassebészeti Osztályán, azóta pedig Budapesten is, a Semmelweis Egyetemnek az Országos Onkológiai Intézetben működő Mellkassebészeti Klinikáján. Gyermekek fogadása a transzplantációs programban 2005 óta szervezett. Magyar betegeken 2017-ig 205 tüdőtranszplantációt végeztek, ebből 25 volt gyermek-tüdőátültetés [19].

### Indikációk

Tüdőátültetés nemzetközileg elfogadott ajánlás alapján a teljes terápiás fegyvertár alkalmazása ellenére két éven belül halálhoz vezető progresszív tüdőbetegségek fennállásakor indokolt. A beavatkozás indikációját jelentő kórképek gyermekkorban jelentősen eltérnek a felnőttkori javallatoktól, de különbségek figyelhetők meg a különböző korcsoportok között is. Csecsemőkorban a legtöbb tüdőátültetést veleszületett cardiovascularis kórállapotok esetében, illetve surfactant protein B-deficientia esetében végeznek. Egyéves kor felett a cystás fibrosis (CF) már jelentős arányban szerepel a beavatkozás indikációjaként, az egyéb kórállapotok közé a primer pulmonalis hypertonia, a posztvirális bronchiolitis obliterans, a bronchopulmonalis dysplasia és a csontvelő-átültetést követő bronchiolitis obliterans, valamint a tüdőfibrosisok tartoznak. Serdülőkorban már a CF a leggyakoribb javallat [20].

### Tüdőtranszplantációs listára helyezés

A listára helyezésnek három feltétele van; az első a listán töltött átlagos időnél rövidebb várható túlélés. A különböző kórképek prognózisa sok esetben nehezen határozható meg; gyermekek esetén a legtöbb adat a CF-betegek kórlefordása alapján ismert, a nemzetközileg elfogadott betegszelekciós javaslat is mucoviscidosisban szenvedő betegekre készült. A legelfogadottabb indikáció az alacsony, 30% alatti FEV<sub>1</sub>-érték, illetve annak gyors romlása. Kiemelendő, hogy a lányok tüdőállapotának hanyatlása gyorsabb, így hamarabb szükséges őket transzplantációs listára helyezni. A rossz életminőség és a tüdőátültetés kontraindikációinak hiánya is szükséges feltétele a műtét tervezésének. Minden beteg egyedi elbírálást igényel.

### Kontraindikációk

A tüdőtranszplantáció ellenjavallatai némileg változtak a három évtized alatt. Azok a tüdőfolyamatot kísérő kóralapok, amelyek műtéttechnikai akadályt jelentenek, jelentős posztoperatív szövődmények forrásai, az immunsuppresszió miatt rossz prognózist vonnak maguk után, vagy nehezen kezelhetők, megmaradtak abszolút kontraindikációknak. Idetartoznak az aktív virális, bakteriális és gombainfekciók, két éven belüli malignus betegség, *Burkholderia cenocepacia*-kolonizáció, súlyos neuromuscularis betegségek, az adherencia elégtelensége. Egyes központokban az *Aspergillus*- vagy egyéb *Burkholderia*-kolonizáció, a szisztémás kortikoszteroidkezelés vagy a megelőző mellkasi műtét már nem abszolút ellenjavallatok. Kiemelendő, hogy egyéb szervi elégtelenség fennállása esetén csak az izolált tüdőátültetés ellenjavallt, szimultán szervtranszplantációra a lehetőség fennáll. A relatív ellenjavallatok sok esetben a listára helyezés előtt intenzív belgyógyászati kezelést igényelnek (osteoporosis, malnutritio) [21].

Amennyiben egy betegnél felmerül a tüdőtranszplantáció szükségessége, a kórtörténeti adatok és a klinikai lefolyás ismerete mellett részletes kivizsgálás szükséges a gyermek szomatikus és pszichés állapotának felmérése érdekében. Ennek célja, hogy csak tüdőátültetésre alkalmas gyermekek kerüljenek időben várólistára.

### A tüdőátültetés típusai

Gyermekeken többségében, 90–95%-ban kétoldali szekenciális tüdőtranszplantációt végeznek, melynek okai a CF magas aránya (krónikus bakteriális alsó légúti fertőzés esetén csak kétoldali átültetés végezhető), a hosszú távú eredmények igénye (a lehető legtöbb szövet beültetése célszerű) és a viszonylagosan nagy donorszerv (egy felnőtt-tüdő alkalmas lehet kétoldali lebenytranszplantációra). Gyermekeken lehetőség van élődonoros transzplantációra, ekkor két egészséges felnőtt (a legtöbbször szülők) egy-egy alsó lebenyét ültetik a beteg gyermekbe. A méretviszonyok miatt hatéves kor alatt a beavatkozás nem végezhető el. A műtét során három független operatív csapat dolgozik, amelyeket nem minden transzplantációs központ képes kiállítani. Az élődonoros tüdőátültetés eredményei megfelelnek a kadáver donoros transzplantáció sikerességének, sőt akár jobbak is annál, a technikai és etikai komplexitás viszont akadályozza széles körű elterjedését [22].

### Immunsuppresszió

A sikeres tüdőtranszplantáció a légzésfunkció megőrzését és a normális életminőséget jelenti. A közép- és hosszú távú eredmények nem jók, az ötéves túlélés körülbelül 50%. A két legfontosabb halálok a bronchiolitis obliterans (krónikus kilökődés) és az infekciók. Mindkét komplikáció a nem megfelelő immunsuppresszió követ-

kezménye, tehát egyértelmű, hogy a sikeres immunsuppresszió a hosszú távú túlélés kulcsa. A tüdőátültetést követően az élet végéig hármas gyógyszeres kezelés szükséges: kalcineurininhibitor (CNI)-, sejtciklusgátló (mikofenolát-) és kortikoszteroidkezelés. Egyes központok a standard immunsuppresszió bevezetését indukciós kezeléssel egészítik ki (lymphocytellenes antitestek, monoklonális CD3-ellenes antitestek, IL2-receptor-ellenes monoklonális antitestek), melynek elsősorban magas immunológiai rizikójú betegcsoportok esetén (CF, primer pulmonalis hipertonia) van jelentősége. Az indukciós kezelés a kilökődés bizonyos formáiban is alkalmazható. Az immunsuppresszió folyamatos monitorozása elengedhetetlen, melynek bázisa a gyógyszer-szintek és a laboratóriumi paraméterek folyamatos ellenőrzése. Mellékhatások, rejeckió, infekció esetén dózis- vagy gyógyszerelváltás válhat szükségessé [23].

### Szövődmények

A tüdőátültetés szövődményei között megkülönböztünk azonnali, korai és késői komplikációkat. Az első napokban léphet fel a hiperakut rejeckió, amely azonban napjainkban igen ritkává vált. A korai szövődményekre a transzplantációt követő első hetekben számíthatunk. Az akut cellularis rejeckió szövettanilag a graft kisereinek perivascularis lymphocytás infiltrációjával jellemezhető, mely az első hetekben a leggyakoribb. A tartós immunsuppresszió miatt a fertőzések ebben a periódusban is jelentős problémát jelentenek. Az infekciók pontos identifikálásában a bronchoszkópiának, a bronchoalveolaris mosásnak és a transbronchialis biopsziának van a legnagyobb jelentősége.

A legfontosabb késői komplikációk a bronchiolitis obliterans szindróma (BOS) és a malignitások, ezek tehetőek felelőssé az egy éven túli halálozás közel feléért. Meg kell említeni a krónikus veseelégtelenséget mint késői szövődményt is, amely tartós és nagy dózisu immunsuppresszív (elsősorban kalcineurininhibitor-) kezelés következménye. A 30 éves tapasztalatok ellenére sem sikerült számottevően javítani a tüdőtranszplantált betegek túlélését; ennek legfőbb akadálya a bronchiolitis obliterans, amely az ötéves túlélők közel felében fennáll.

### Utánkövetés

A transzplantációt követően a gyermekek kezdetben hetente, később kéthetente, majd havonta jelennek meg kontrollvizsgálaton. Az utánkövetés célja a grafft funkció monitorozása, az infekció és a rejeckió korai diagnózisa, differenciáldiagnózisa és a szövődmények korai felismerése. A követés eszközei a rendszeresen és tünetek esetén soron kívül végzett fizikális vizsgálat, képalkotók (mellkasröntgen, UH, CT), laboratóriumi vizsgálatok (gyógyszerszint, vérkép, kémia, vírusantigének), bronchológiai beavatkozások (bronchoalveolaris mosás, biopszia), légzésfunkció, csontdenzitometria, ABPM, OGTT, bakteri-

ológiai mintavételek. Reguláris bronchoszkópiát az első, második, harmadik, hatodik hónapban és egy évvel a műtét után végzünk. A láz, a tüdőinfiltrátum, a légzés-funkció-romlás kivizsgálása és kezelése gyors és agresszív. Fontos tudni, hogy sok, az általános gyermekgyógyászati gyakorlatban alkalmazott gyógyszer megváltoztatja az immunosuppresszív szerek farmakokinetikáját, ezekben az esetekben gyakoribb gyógyszer-szintmérések, sok esetben dóziskorrekciónak szükséges.

A tervezett transzplantáció előtt mindazokat a védőoltásokat javasolt beadni, amely betegségek az immunosuppresszió alatt nagyobb kockázatot, súlyosabb lefolyást mutatnak, illetve vakcináik élő kórokozót tartalmaznak (VZV, MMR, influenza, hepatitis B, *Pneumococcus*). Fontos, hogy immunosuppresszió mellett is szakemberrel egyeztetve 12–24 hónappal a sikeres műtét után folytatható az immunizálás az élő vakcinák kivételével. A nem oltható beteg a környezet immunizálásával vagy passzív immunizálással védhető.

### Átadás a felnőttgondozásba

A tüdőátültetés után a gyermekeket 18 éves korig a Semmelweis Egyetem I. Gyermekklinikájának tüdőosztálya gondozza. A felnőttkorba lépett betegeket további követésre a Semmelweis Egyetem Tüdőklinikájára adjuk át. A felnőttgondozásba irányítást pszichés előkészítést követően stabil állapotra célszerű időzíteni. A gondozási dokumentumok mellett rövid összefoglalást készítünk a gyermekkori gondozás legfontosabb eseményeiről, és azt személyesen adjuk át az első felnőttintézményi kontroll időpontjának megbeszélésével.

### Hazai gyakorlat

Amennyiben egy betegnél – felnőtt vagy gyermek – felmerül a tüdőtranszplantáció szükségessége, előzetes egyeztetés után bemutatása szükséges a havonta ülésező Nemzeti Tüdőtranszplantációs Várólista Bizottság előtt. Gyermekek esetén konzultáció javasolt a prezentációhoz szükséges vizsgálatokról a Semmelweis Egyetem I. Gyermekklinikájának Tüdőgyógyászati Osztályával. A bizottság dönt a tüdőátültetés indokoltságáról, kiegészítő vizsgálatokat rendelhet el, visszarendelheti a beteget, vagy elutasítja a beavatkozást. Pozitív döntés esetén kerülhet a beteg a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő költségátvállalása után transzplantációs listára. A listára került gyermek transzplantációban járatos gyermektüdőgyógyász gondozásába kerül, klinikai állapotáról naprakész információk szükségesek, melyekről a várólista-bizottságot tájékoztatni szükséges. Felmerülhet a listán lévő beteg aktuális alkalmatlansága, állapotának javulása esetén inaktiválása, de sürgős transzplantáció is szükségessé válhat. A várólista-bizottságot a transzplantált gyermekek állapotáról is rendszeresen tájékoztatni szükséges.

Közel 30 éve végeznek tüdőtranszplantációt Walter Klepetko vezetésével a Bécsi Tudományegyetem Sebészeti

Klinikájának Mellkassebészeti Osztályán. Ez a műtétszám, a felszereltség és a tapasztalatok alapján a világ egyik legjelentősebb központjának tekinthető, egyben közép-kelet-európai regionális centrum. 2005 óta magyar gyermekek számára is elérhető a tüdőátültetés. Szoros együttműködés alakult ki előbb sebészek, majd felnőtt-, később gyermektüdőgyógyászok, aneszteziológusok és a bécsi intézet között, így egységes elvek alapján végezzük a betegszelekciónak, a transzplantációt megelőző kivizsgálást és az utókezelést is. A kooperáció eredményeképpen Budapesten is tüdőtranszplantációs központ létesült, a Semmelweis Egyetemnek az Országos Onkológiai Intézetben működő Mellkassebészeti Klinikáján (Lang György, Rényi-Vámos Ferenc). Budapesten 2015-ben végezték az első tüdőátültetést felnőtt betegen, és azóta a felnőtt betegek többségének műtete itthon történik. 2018-ban sor került Magyarországon az első gyermek-tüdőtranszplantációra.

### Eredmények

12 év alatt 24 gyermeknél 25 tüdőátültetés történt (egy retranszplantáció): 20 CF, 2 primer pulmonalis hipertónia, 1 posztvirális bronchiolitis obliterans és egy csontvelő-átültetés utáni tüdő-GVHD miatt. Az utóbbi gyermeknél féloldali élődonoros tüdőátültetést végeztek az édesanya donációjával (a csontvelő is anyai eredetű volt), a fennmaradó 24 bilaterális szekvenciális tüdőtranszplantáció volt. 3 gyermeket korai posztoperatív szövődmények miatt veszítettünk el. 1 betegünk a retranszplantáció után hunyt el a műtétet követő hetekben. 3 betegünk a tüdőátültetést követő 1 éven belül PTLD és/vagy CMV-, illetve *Aspergillus*-infekció következtében exitált. 6 transzplantált felnőttgondozásba került. Jelenleg 11 gyermeket gondozunk. 2 betegünknel alakult ki krónikus veseelégtelenség, mindkét esetben sikeres élődonoros (szülő) vesetranszplantációt végeztek.

### Következtetés

A gyermekkorban végzett szervátültetés manapság hazánkban is minden, az átültetésre alkalmas gyermek számára elérhetővé vált. Fontos ismernünk és tudnunk, hogy a végállapotú szervelégtelenség kialakulásához vezető okok szinte minden szerv esetében jelentősen különböznek a felnőttekéitől. Gyermekkorban mindezek mellett mind sebészi, mind gyermekgyógyászati oldalról más kihívásokkal kell megküzdenünk, mint felnőtteknél (a szervek és a recipiens mérete, más és más formában zajló infekciók, az immunosuppresszív szerek eltérő farmakokinetikája és farmakodinamikája, noncompliance). A gyermekkori szervtranszplantáció ugyanakkor az elmúlt évtizedek egyik sikertörténete, amely csak sok szakterület gondos és összehangolt munkájával érheti el eredményeit.



**Anyagi támogatás:** A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

**Szerzői munkamegosztás:** D. A., Sz. D.: A májtranszplantációval kapcsolatos hazai és nemzetközi adatok áttekintése és a májtranszplantációs rész megírása. R. Gy., K. K.: A vesetranszplantációval kapcsolatos hazai és nemzetközi adatok áttekintése és a vesetranszplantációs rész megírása. K. L., K. D.: A tüdőtranszplantációval kapcsolatos hazai és nemzetközi adatok áttekintése és a tüdőtranszplantációs rész megírása. Sz. A.: A munka és az írás szervezője, vezetője. M. A.: A nemzetközi irodalom áttekintése, szerkesztés. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdeklőségek:** A szerzőknek a témában nincsenek érdeklőségeik.

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönettel tartoznak a Semmelweis Egyetem I. Gyermekgyógyászati Klinikáján minden dolgozónak, aki részt vesz a szervtranszplantált gyermekek ellátásában. Köszönet illeti a gyermekkori szervtranszplantációban dolgozó többi munkatársat is.

Külön köszönet a gyermekkori vese- és májátültetések hazai megvalósulásában végzett munkáért *Dr. Szőnyi Lászlónak* és *Dr. Sallay Péternek*.

## Irodalom

- [1] Feinstein S, Keich R, Becker-Cohen R, et al. Is noncompliance among adolescent renal transplant recipients inevitable? *Pediatrics* 2005; 115: 969–973.
- [2] Qvist E, Närhi V, Apajasalo M, et al. Psychosocial adjustment and quality of life after renal transplantation in early childhood. *Pediatr Transplant*. 2004; 8: 120–125.
- [3] Fine RN, Martz K, Stablein D. What have 20 years of data from the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study taught us about growth following renal transplantation in infants, children, and adolescents with end-stage renal disease? *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 739–746.
- [4] Gulati A, Sarwal MM. Pediatric renal transplantation: an overview and update. *Curr Opin Pediatr*. 2010; 22: 189–196.
- [5] Cochat P, Fargue S, Mestrallet G, et al. Disease recurrence in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 2097–2108.
- [6] Pollak MR. Inherited podocytopathies: FSGS and nephrotic syndrome from a genetic viewpoint. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 3016–3023.
- [7] Glasscock RJ. Circulating permeability factors in the nephrotic syndrome: a fresh look at an old problem. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 541–543.
- [8] Sarwal MM, Cecka JM, Millan MT, et al. Adult-size kidney without acute tubular necrosis provide exceedingly superior long-term graft outcomes for infants and small children: a single center and UNOS analysis. *United Network for Organ Sharing. Transplantation* 2000; 70: 1728–1736.
- [9] Toronyi E, Alföldy F, Járny J, et al. Evaluation of the state of health of living related kidney transplantation donors. *Transpl Int*. 1998; 11(Suppl 1): S57–S59.
- [10] Jungraithmayr T, Staskewitz A, Kirste G, et al. Pediatric renal transplantation with mycophenolate mofetil-based immunosuppression without induction: results after three years. *Transplantation* 2003; 75: 454–461.
- [11] Dharnidharka VR, Ho PL, Stablein DM, et al. Mycophenolate, tacrolimus and post-transplant lymphoproliferative disorder: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant*. 2002; 6: 396–399.
- [12] Svoboda J, Kotloff R, Tsai DE. Management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder: the role of rituximab. *Transplant Int*. 2006; 19: 259–269.
- [13] Axelrod DA, Holmes R, Thomas SE, et al. Limitations of EBV-PCR monitoring to detect EBV associated post-transplant lymphoproliferative disorder. *Pediatr Transplant*. 2003; 7: 223–227.
- [14] Sarwal M, Pascual J. Immunosuppression minimization in pediatric transplantation. *Am J Transplant*. 2007; 7: 2227–2235.
- [15] Soliday E, Kool E, Lande MB. Psychosocial adjustment in children with kidney disease. *J Pediatr Psychol*. 2000; 25: 93–103.
- [16] McDonagh JE. Growing up and moving on: transition from pediatric to adult care. *Pediatr Transplant*. 2005; 9: 364–372.
- [17] Mendeloff EN. The history of pediatric heart and lung transplantation. *Pediatr Transplant*. 2002; 6: 270–279.
- [18] International Society for Heart and Lung Transplantation ([www.ishlt.org](http://www.ishlt.org)). *Lung Transplantation Statistics*, 2017.
- [19] Hungarian National Blood Transfusion Service ([ovsz.hu/szervdonacio](http://ovsz.hu/szervdonacio)) 2018. [Országos Vérellátó Szolgálat ([ovsz.hu/szervdonacio](http://ovsz.hu/szervdonacio)) 2018.] [Hungarian]
- [20] Weill D, Bendin C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplantation candidates: 2014 – an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34: 1–15.
- [21] Sweet SC. Pediatric lung transplantation. *Respir Care* 2017; 62: 776–798.
- [22] Solomon M, Grasemann H, Keshavjee S. Pediatric lung transplantation. *Pediatr Clin N Am*. 2010; 57: 375–391.
- [23] Scheffert JL, Raza K. Immunosuppression in lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2014; 6: 1039–1053.

(Szabó Attila dr.,  
Budapest, Bókay J. u. 53., 1083  
e-mail: [szabo.attila@med.semmelweis-univ.hu](mailto:szabo.attila@med.semmelweis-univ.hu))