

# Transplantacija srca 28 let po končanem zdravljenju ne-Hodgkinovega limfoma v otroštvu

Lorna Zadavec Zaletel, Peter Rakovec, Matija Jelenc, Zvezdana Dolenc Stražar, Berta Jereb

## Povzetek

Pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi raka v otroštvu, so okvare kardiovaskularnega sistema med poglavitnimi vzroki pozne umrljivosti, ki je sedem-krat večja kot pri splošni populaciji. Najpogostejši vzrok komplikacij na srcu pri bolnikih z rakom so antraciklini ki sodijo med najučinkovitejša zdravila neoplastičnih bolezni. Pri opisu primera našega bolnika želimo opozoriti na napredujočo okvaro srčne mišice po zdravljenju ne-Hodgkinovega limfoma s kemoterapijo, ki je vsebovala antracikline in alkilirajoče agense, in je 28 let po končanem zdravljenju privedla do odpovedi srca, zaradi katere je bila potrebna transplantacija srca.

Pri bolnikih, zdravljenih z antraciklini, je zelo pomembno doživljenjsko sledenje funkcije srca, da vsako motnjo (tudi klinično nemo) na srcu čim prej odkrijemo in ustrezno zdravimo. Ehokardiografija je najpogosteje uporabljena diagnostična metoda za ocenjevanje delovanja srca v okviru sledenja poznih posledic zdravljenja s citostatiki in/ali obsevanjem. Zelo pomembno je morebitne okvare najti v fazi, ko je bolnik še asimptomatski, saj lahko s ustreznim zdravljenjem (predvsem ACE inhibitorji in beta-blokatorji) in ustreznim načinom življenja in zmanjševanjem drugih dejavnikov tveganja za razvoj kardiovaskularnih obolenj preprečimo oz. upočasnimo razvoj življenja ogrožujoče okvare srca.

## Uvod

Pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi raka v otroštvu, so okvare kardiovaskularnega sistema med poglavitnimi vzroki pozne umrljivosti (takoj za sekundarnimi malignimi obolenji). Umrljivost zaradi okvare kardiovaskularnega sistema pri mladih odraslih, ki so se zdravili zaradi raka v otroštvu, je sedem-krat večja kot pri splošni populaciji (1). Tudi pri preživelih od raka v otroštvu v Sloveniji, smo ugotovili, da je okvara srca zaradi zdravljenja s kemoterapijo in/ali obsevanjem drugi najpomembnejši vzrok pozne umrljivosti (po 10 letih in več). Mnoga zdravila, tako citostatiki kot biološka zdravila, lahko povzročijo okvaro srca. Najpogostejši vzrok komplikacij na srcu pri bolnikih z rakom so antraciklini, ki sodijo med najučinkovitejša zdravila neoplastičnih bolezni (2,3,4). Povzročajo lahko akutno in kronično kardiotoksičnost. Slednja je posledica izgube miofibril, poškodbe miocitov v srčni mišici preko zapletenega mehanizma delovanja ter posledične fibroze miokarda. To lahko privede v obdobju enega leta ali več let oz. desetletij po zdravljenju do asimptomatske sistolične in/ali diastolične disfunkcije levega prekata ter do posledične kongestivne kardiomiopatije in kongestivnega popuščanja srca. Običajno je ireverzibilna. Stopnja okvare srčne mišice je odvisna od celokupnega odmerka antraciklinov. Z zviševanjem odmerka nad 400 mg/m<sup>2</sup> verjetnost okvare strmo

narašča. Tveganje za nastanek okvare srca zaradi antraciklinov pa zvišujejo dodatno še ev. obsevanje medpljučja, starost bolnika (pod 15 let ali nad 70 let), bolezen koronarnih arterij, predhodna okvara zaklopk ali miokarda, visok krvni tlak, kajenje in sočasno zdravljenje z drugimi kardiotoksičnimi zdravili (npr. alkilirajoči agensi, trastuzumab....)(4,5)

Pri opisu primera našega bolnika želimo opozoriti na napredujočo okvaro srčne mišice po zdravljenju ne-Hodgkinovega limfoma s kemoterapijo, ki je vsebovala antracikline in alkilirajoče agense, in je 28 let po končanem zdravljenju privedla do odpovedi srca, zaradi katere je bila potrebna transplantacija srca.

## Prikaz primera

B.K rojen 8.4 1975 je **januarja 1985**, ko je bil star 9 let, opazil povečano bezgavko na vratu levo, po enem tednu zdravljenja z antibiotikom se je bezgavka povečala, zato je bil sprejet na otroški oddelek bolnišnice Novo mesto. Z biopsijo tumorja v epifarinksu in aspiracijsko biopsijo bezgavke na vratu so postavili diagnozo maligni limfom in napoltili otroka na pediatrično kliniko v Ljubljani.

**Februarja 1985** so preiskave na hemato-onkološkem oddelku v Ljubljani pokazale obsežen tumor v epifarinksu, brez invazije v bazo lobanje in 6x 3cm velik paket bezgavk levo submandibularno. V kostnem mozgu, likvorju, in pljučih, v bezgavkah po telesu ni bilo najti zasevkov. Diagnoza revizije histološkega preparata je bila: NHL, limfoblastni Burkittov tip in določen stadij II.

Zaradi obsežnega tumorja, ki je otroku povzročal težave z dihanjem, je zdravljenje pričel z obsevanjem Waldajerjevega obroča, s kemoterapijo pa tri dni kasneje. Med 11. 2. in 22. 2. je prejel 20Gy po 2Gy na dan skozi dve opozitni polji na Philips aparatu (Cobalt).

Prejemal je kemoterapijo po protokolu LSA2L2 v sestavi Ciklofosamid, Vinkristin, CCNU, Cis-Arabinozid, 5-hidroksi urea, Metotreksat intratekalno ter Adriablastin (kumulativni odmerek 400 mg/m<sup>2</sup>). Kemoterapijo je zaključil novembra 1986.

Po končanem zdravljenju je bil otrok brez tumorja, tudi bezgavke so izginile. Redno se je kontroliral na hemato-onkološkem oddelku pediatrične klinike. Ponovitve bolezni niso ugotovili.

**Marca 1991** se je prvič oglašil v ambulanti Onkološkega inštituta in nato nadaljeval kontrole v ambulanti za pozne posledice zdravljenja raka v otroštvu. Resnejših posledic bolezni in zdravljenja niso opazili, le izrazito atrofijo spodnje-

ga dela obraza in vratu po obsevanju. Pred približno 10 leti je prebolel virusni konjunktivitis in ima zaradi tega slabši vid na desnem očesu.

**Aprila 1999** omenja težave z zobmi, ki so tudi posledica obsevanja. Sicer je pri delu fizično in psihično obremenjen, ukvarja pa se tudi s športom.

**Maja 2004** ehokardiografsko ugotovijo dilatacijsko kardiomiopatrijo in priporočijo kontrolni pregled.

**Decembra 2005** je zbolel za desnostransko pljučnico, zdravljen je bil z antibiotiki. Ob tem je ultrazvočna preiskava srca srca pokazala hudo oslABLJENO sistolično funkcijo dilatiranega levega prekata. Takrat postavljen tudi sum na astmo, uveden je bil kortikosteroid v pršilu.

**Maja 2006** je bil zaradi naraščajočih težav hospitaliziran sprva v bolnišnici v Novem mestu, nato na Kliničnem oddelku za kardiologijo v Ljubljani. Ugotavljali so srčno pešanje funkcijskega razreda III po newyorški klasifikaciji. Rentgensko je bilo srce zmerno povečano. V elektrokardiogramu je bil sinusni ritem in atrioventrikularni blok I. stopnje. Ehokardiografsko so ugotovili, da sta medprekatni pretin in sprednja stena levega prekata stanjšana. Spodnja, zadajšnja in stranska stena so bile blago zadebeljene in imele v srednjem delu nekoliko trabekuliran videz. Globalna sistolična funkcija levega prekata je bila močno oslABLJENA z iztisnim deležem 20%. Srčne zaklopke so bile morfološko normalne, vidni pa sta bili srednje huda mitralna in zmerna trikuspidalna insuficienca. Ocenjeni sistolični tlak v levem prekatu je bil povečan na 50 mm Hg + centralni venski tlak. Opazna je bila zmerna perikardialna škrapnja. Konec maja je bil bolnik predstavljen transplantacijskemu konziliju, ki je bil mnenja, da je potrebna presaditev srca. Uvrstili so ga na čakalno listo.

V okviru endokrinološkega testiranja je bil ugotovljen primarni hipogonadizem z okvaro Sertolijevih celic. Na bolnikovo željo so ga napotili v androloško ambulanto.

**Oktobra 2006** so opažali izboljšanje bolnikovega stanja po zdravljenju z inhibitorjem angiotenzinske konvertaze, blokatorjem adrenergičnih receptorjev beta, spironolaktonom in občasni infuzijami levosimendana. Pojavljati pa so se pričele motnje srčnega ritma in so mu vsadili kardioverter/defibrilator zaradi napadov prekatnih tahikardij. Kasneje je bila opravljena še obremenitev - obremenjen do 160 W, 10.4 MET, dvojni produkt 17500, brez znakov ishemije miokarda in motenj srčnega ritma.

**Maja 2007** Z zdravljenjem dilatacijske kardiomiopatrije s predpisanimi zdravili se je funkcija srca popravila, iztisni delež levega prekata se je povečal na 40%.

**Oktobra 2007** se je iztisni delež levega prekata povečal na 55%, velikost prekata je bila primerna, opazna je bila samo blaga difuzna hipokinezija levega prekata.

**Junija 2008** se je dobro počutil. Jemal je predpisana zdravila, ob tem posebnih težav ni navajal. Kratek čas pred tem pregledom je bilo narejeno tudi obremenitveno testiranje, izvidi so bili zadovoljivi. Zmerne telesne obremenitve je zmogel brez težav. Redno je bil zaposlen.

**Maja 2009** je bil pregledan v kardiološki ambulanti, kjer so menili, da je stanje odlično. Ultrazvočno je bil levi prekat normalno velik, z blago oslABLJENO funkcijo, zaklopke so bile morfološko normalne. Bolnik ni bil več na listi za transplantacijo srca.

**Februarja 2012** ugotavljajo ehokardiografsko ponovno zmanjševanje iztisnega deleža levega prekata na 45%. Počutje in zmogljivost pa še nista bila bistveno prizadeta.

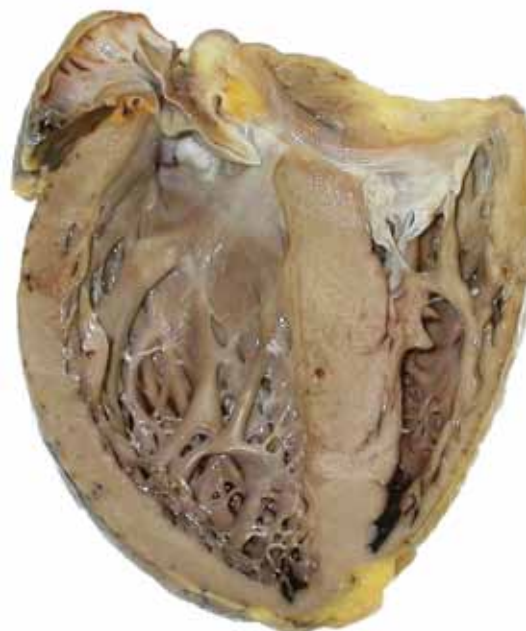
**Maja 2012** je bil hospitaliziran zaradi bistveno poslabšanega stanja. Hitro se je zadihal ob naporih, pojavljale so se mu pogostne prekatne ekstrasistole. Ehokardiografsko so mu ugotavljali zmerno dilatiran levi prekat z iztisnim deležem 28%. Odločili so se za zdravljenje z matičnimi celicami in ga tudi izvedli.

**Junija 2013** je bilo stanje izboljšano, počutje dobro, iztisni delež levega prekata je narasel na 45%.

**Decembra 2013** je bil ponovno hospitaliziran zaradi hudih težav, funkcijski razred je bil po newyorški klasifikaciji ocenjen na III-IV. Rentgensko je bilo srce zmerno difuzno povečano, v pljučih je bil viden blag intersticijski edem. Ehokardiografsko je bila votlina levega prekata močno povečana, iztisni delež levega prekata se je zmanjšal pod 10%. Ponovno je postal kandidat za presaditev srca.

**10. februarja 2014** so kardiokirurzi sprejeli ponudbo za srce iz tujine. Napravili so ortotopno presaditev srca z bikavalno tehniko, ter pri posegu odstranili implantirani defibrilator in pripadajočo elektrodo. Poseg je potekal brez zapletov. Po posegu je bil bolnik hemodinamsko stabilen, v sinusnem ritmu. Prvi dan po posegu so bolnika ekstubirali, drugi dan po posegu pa je bil premeščen na klinični oddelek za kardiologi-

**Slika 1:** Makroskopska slika eksplantiranega srca, presek: Sprednja stena srca z razširjenima prekatoma, predvsem levim, s stanjšanimi prostimi stenami.

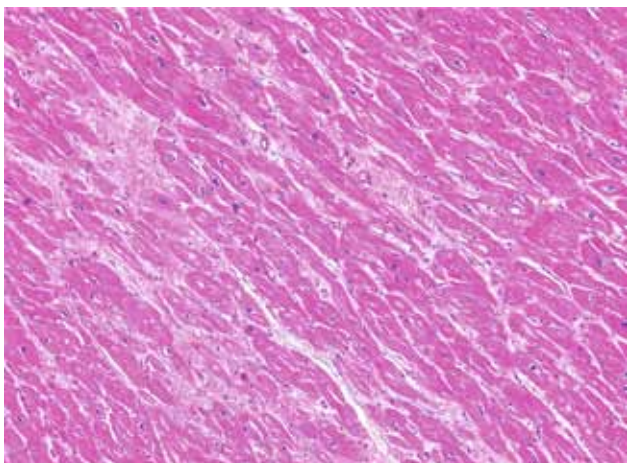


jo kjer so nadaljevali z rehabilitacijo ter uvedli imunosupresivno terapijo.

Eksplantirano srce je bilo 335 g težko. Ugotovili so histološko in makroskopsko sliko dilatativne miokardipatije, etiološko neopredeljene (Slika 1). Prisotna je bila mrežasta fibroza ter vidne manjše do srednje brazgotine, ki so obsegale pretežno notranjo polovico debeline stene levega ventrikla in levega dela interventrikularnega septuma (Slika 2). Koronarne arterije so bile blago aterosklerotično spremenjene, svetlina je bila zožena 20 do 30%. Aortna stena je bila blago degenerirana in blago aterosklerotično spremenjena. Zaklopke so bile blago fibrozirane in blago degenerativno spremenjene. Spremembe so bile v skladu z dilatativno miokardipatijo (6)

**Marca 2014** pokaže kontrolni pregled normalno stanje po uspešni presaditvi srca z dobrim počutjem bolnika.

**Slika 2:** Mikroskopska slika, srce, levi prekat: Hipertrofični miociti, fokalna in blaga mrežasta intersticijska fibroza, brez vnetnih infiltratov, skladna z dilatativno kardiomiopatijo, neopredeljeno. Barvanje na HE.



## Razprava

Pri našem bolniku, ki je bil v otroštvu zdravljen zaradi Ne Hodgkinovega limfoma s kemoterpijo, ki je vsebovala velik odmerek antraciklinov in tudi alkilirajoče agense, je bila z ehokardiografijo srca 18 let po zaključenem zdravljenju ugotovljena dilatativna kardiomiopatija. Tedaj je bil bolnik še asimptomatski. Delovanje srca se je ob terapiji z zaviralcem angiotenzin-konvertaze in beta blokatorja za nekaj let izboljšalo. Nato je dilatativna kardiomiopatija z oslabiljeno sistolično funkcijo kljub terapiji napredovala in 28 let po zaključenem zdravljenju je bila potrebna presaditev srca. Pri bolnikih, zdravljenih z antraciklini, je zelo pomembno doživljenjsko sledenje funkcije srca, da vsako motnjo (tudi klinično nemo) na srcu čim prej odkrijemo in ustrezno zdravimo. Ehokardiografija je najpogosteje uporabljena diagnostična metoda za ocenjevanje delovanja srca v okviru sledenja poznih posledic zdravljenja s citostatiki in/ali obsevanjem. V poštev pridejo tudi druge preiskovalne metode: TDI (tkivno dopplersko odslkavanje), radioizotopna ventrikulografija, MRI srca..(7,8) Verjetnost nastanka kronične okvare srca, predvsem po zdravljenju z antraciklini in ionizirajočim sevanjem,

narašča z leti po končanem zdravljenju. Zato so bolj ogroženi bolniki, zdravljeni v otroštvu in mladi odrasli dobi, saj imajo pred seboj še dolgo pričakovano življenjsko dobo. (9) Zelo pomembno je morebitne okvare najti v fazi, ko je bolnik še asimptomatski, saj lahko z ustreznim zdravljenjem (predvsem ACE inhibitorji in beta-blokatorji) in ustreznim načinom življenja in zmanjševanjem drugih dejavnikov tveganja za razvoj kardiovaskularnih obolenj preprečimo oz. upočasnimo razvoj življenja ogrožujoče okvare srca. Pri nekaterih bolnikih pa je zaradi hudega popuščenja srca ob antraciklinski miokardipatiji potrebna transplantacija srca (10). Večina avtorjev poroča, da je preživetje bolnikov, transplantiranih zaradi antraciklinske kardiomiopatije, enako ali celo boljše od bolnikov, ki so imeli transplantacijo srca zaradi drugih vzrokov. (10) Mikroskopske spremembe na srcu našega bolnika so bile skladne s spremembami, ki nastanejo zaradi okvare miokarda po terapiji z antraciklini. So pa te spremembe nespecifične in se ne razlikujejo od tistih, ki jih najdemo pri kardiomiopatijah druge etiologije.(11)

## Viri:

1. Diller L, Chow EJ, Gurney JG, Hudson MM, Kadin-Lottick NS., Kawashima TI et al. Chronic Disease in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort: A Review of Published Findings. Clin Oncol 2009; 27:2356-2362.
2. Zdravec Zaletel L. Okvara srca zaradi kemoterapije in obsevanja. In: Uporabna kardiologija 2014 : poudarki in nasveti, Portorož, 30. januar - 1. februar 2014 : zbornik predavanj Ljubljana : Edumedic; 103-5
3. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, et al: Long-term overall and cardiovascular mortality following childhood cancer: The role of cancer treatment. J Clin Oncol 2010;28:1308-1315,
4. Montaigne D, Hurt C, Nevriere R. Mitochondria death/survival signaling pathways in cardiotoxicity induced by anthracyclines and anticancer-targeted therapies. Biochem Res Int. 2012; 2012:1-12.
5. Lipshultz SE, Adams MJ. Cardiotoxicity after childhood cancer: beginning with the end in mind. J Clin Oncol. 2010; 10;28(8):1276-81.
6. Bernaba BN, Chan JB, Lai, CK Fishbein MC. Pathology of late-onset anthracycline cardiomyopathy. Cardiovascular pathology 2010; 19 (5): 308–11.
7. Rakovec P; Zdravec Zaletel L, Latifič-Jasnić, D, Jereb B. Prizadetost srca po obsevanju in kemoterapiji Hodgkinove bolezni. Onkologija 2011; 15: 59-60.
8. Velenšek V, Mazic U, Krzisnik C, Demsar D, Jazbec J, Jereb B. Cardiac damage after treatment of childhood cancer: A long-term follow-up. BMC Cancer 2008; 8: 141.
9. Armstrong GT<sup>1</sup>, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, Mertens AC. Late Mortality Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer: A Summary From the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2009; 27:2328-2338.
10. Lenneman AJ, Wang L, Wigger M, Frangoul H, Harrell FE, Silverstein C, DB Sawyer et al. Heart Transplant Survival Outcomes for Adriamycin Dilated Cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2013; 111(4): 609–612.
11. Endomyocardial biopsy in the nontransplant setting. In: Virmani R, Burke A, Farb A. Atlas of Cardiovascular pathology. Atlases in diagnostic surgical pathology. Philadelphia, Pennsylvania, USA, W.B. Saunders company.1996: 10-23.