

TRANSPLANTACIJA SRCA U DJECE U HRVATSKOJ – NAŠA PRVA ISKUSTVA

HEART TRANSPLANTATION IN CHILDREN IN CROATIA – OUR FIRST EXPERIENCES

IVAN MALČIĆ, DARKO ANIĆ, DOROTEA BARTONIČEK, DALIBOR ŠARIĆ,
HRVOJE KNIEWALD, DRAŽEN BELINA, MILIVOJ NOVAK, SLOBODAN GALIĆ,
MIRAN CVITKOVIĆ, VIŠNJA IVANČAN, DRAŽEN JELAŠIĆ, JASNA STOIĆ BREZAK*

Deskriptori: Transplantacija srca – imunologija, komplikacije, smrtnost; Dilatacijska kardiomiopatija – kirurgija; Restriktivna kardiomiopatija – kirurgija; Prirodne srčane greške – kirurgija; Odbacivanje transplantata – dijagnoza, imunologija, liječenje; Poslijeoperacijske komplikacije; Poslijeoperacijska skrba; Imunosupresivi – terapijska primjena; Ishod liječenja; Analiza preživljavanja; Kaplan–meirova analiza; Kvaliteta života; Djeca; Hrvatska

Sažetak. *Uvod:* Transplantacija srca (TS) prihvatljiva je metoda liječenja teških srčanih bolesti i kod djece kada se iscrpe sve ostale mogućnosti. Namijenjena je primarno djeci s kardiomiopatijama, rjeđe s teškim aritmijama ili prirodnim srčanim grješama. Liječenje tom metodom nalaže multidisciplinarnu specijalističku suradnju te potporu okoline u kojoj dijete živi. *Cilj:* Glavni je cilj prikazati razvoj pedijatrijske transplantacijske kardiologije u Hrvatskoj. Sporedni je cilj podizanje svijesti o transplantaciji srca u djece, radi motivacije za donaciju organa jer je to najveći ograničavajući čimbenik ove metode. *Rezultati studije:* Prva transplantacija srca u djeteta učinjena je u Hrvatskoj 2011. godine. Priprema za transplantaciju napravljena je za 11-ero djece. Dvoje je umrlo na listi čekanja, jedno je skinuto s liste čekanja zbog oporavka, a u osmero je učinjena transplantacija; dvoje od njih je umrlo, jedno dijete neposredno nakon transplantacije, a jedno u ranome posttransplantacijskom razdoblju. Svi su pacijenti zadovoljili kriterije srčane insuficijencije, četvero sa stadijem C – status 2 i sedmero sa stadijem D – status 1A i 1B. Od 11-ero koji su zadovoljili kriterije za TS svi su imali kardiomiopatiju, osmero dilatacijsku i troje restriktivnu. U skupini bolesnika s dilatacijskom kardiomiopatijom nalaze se četiri s postmiokarditičnim DKM-om, jedan s idiopatskim, jedan u okviru aritmogenog KM-a, jedan u okviru entitetskog oblika koji se zove Carvajalov sindrom (ADV/LV), dok je jedno dijete imalo DKM kod HLHS-a, ali kao NkKM. Od dvoje umrlih prije transplantacije jedno je dijete imalo postmiokarditični DKM, a jedno Carvajalov sindrom. Neposredno nakon transplantacije umrlo je dojenče sa sindromom hipoplastičnoga lijevog srca koje je prethodno imalo Norwoodove operacije I i II (Glennova operacija ili PCPC), a indikacija je bila teški DKM zbog i u okviru NkKM-a. PHD je pokazao hiperakutno odbacivanje. U ranome postoperativnom razdoblju umro je i 15-godišnji mladić s aritmogenim DKM-om, prethodno dugotrajno liječen konvencionalno i elektroterapijom, zbog zatajenja DV-a (možda zbog akutnoga staničnog odbacivanja). Podjednaka je zastupljenost prema spolu (ž : m) u cijeloj skupini (6 : 5) i u skupini transplantiranih (4 : 4). Srednja dob kod transplantacije srca bila je 84,8 mjeseci (22 – 167 mj.), a srednje vrijeme čekanja donora 53 dana (7 – 147 dana). Kaplan-Meierove krivulje za šestogodišnje razdoblje pokazuju 75%-tno preživljenje. U radu se opisuju brojne posttransplantacijske komplikacije, imunosupresivna terapija, protokol praćenja bolesnika i kvaliteta života. Prema kriterijima NYHA-e, nalazimo izrazito poboljšanje kvalitete života za sve bolesnike (pomak s 3 – 4 na 1 – 2). *Zaključak:* Transplantacija srca u našoj se Klinici provodi od 2011. godine. Uspješnost ovisi o pravodobnom postavljanju dijagnoze i prepoznavanju terminalnog stadija bolesti s još zadovoljenim uvjetima za transplantaciju (PVR < 6 Wj, TPG < 15 mmHg) te svijesti javnosti i liječnika u prepoznavanju potencijalnih donora. Preživljenje u šestogodišnjem razdoblju (75%) svjedoči o sposobnosti našeg tima za tako složen medicinski iskorak.

Descriptors: Heart transplantation – adverse effects, immunology, mortality; Cardiomyopathy, dilated – surgery; Cardiomyopathy, restrictive – surgery; Heart defects, congenital – surgery; Graft rejection – diagnosis, immunology, therapy; Postoperative complications; Postoperative care; Immunosuppressive agents – therapeutic use; Treatment outcome; Survival analysis; Kaplan-Meier estimate; Quality of life; Child; Croatia

Summary. *Introduction:* Heart transplantation (HT) is an acceptable method of treating severe heart diseases in children when all other options have been exhausted. It is primarily intended for children suffering from cardiomyopathies,

* **Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.; Dorotea Bartoniček, dr. med.; Dalibor Šarić, dr. med.; Hrvoje Kniewald, dr. med.), **Odjel za dječju kardijalnu kirurgiju Klinike za kardijalnu kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Darko Anić, dr. med.; Dražen Belina, dr. med.), **Zavod za intenzivno liječenje novorođenčadi i djece, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Milivoj Novak, dr. med.; Slobodan Galić, dr. med.; Miran Cvitković, dr. med.), **Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje kardiokirurških bolesnika, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Višnja

Ivančan, dr. med.), **Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Dražen Jelašić, dr. med.), **EURO-TRANSPLANT, Odjel za koordinaciju transplantacija i eksplantacije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Jasna Stoić-Brezak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. I. Malčić, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb; Referentni centar za pedijatrijsku kardiologiju RH; e-mail: ivan.malcic1@gmail.com

Primitljeno 4. kolovoza 2017., prihvaćeno 6. veljače 2018.

less often for children with severe arrhythmias and congenital heart defects. This method of treating children requires a multidisciplinary specialist cooperation and support in the child's home surroundings. *Goal:* The main goal is to present the development of Croatian paediatric transplantation cardiology. The secondary goal is to raise awareness of heart transplantations in children in order to motivate organ donations, it being the most limiting factor of the method. *Results of study:* The first heart transplantation in a child in Croatia was performed in 2011. Transplantation preparations were performed in eleven children. Two of the children died while on the waiting list, one child was removed from the waiting list due to recovery, and in eight of the children a transplantation was performed. Two of the eight died, one during transplantation and one in the early post-transplantation period. All patients met the heart insufficiency criteria, four in stage C – status 2 and seven in stage D – status 1A and 1B. Of the initial eleven who met the HT criteria all had cardiomyopathies, eight dilated and three restrictive. In the dilated cardiomyopathy group of patients there were four with post-myocarditis DCM, one idiopathic, one within the arrhythmogenic CM, one within an entity form called the Carvajal syndrome (ARVCM/LV), while one child had DCM in HLHS, but as an NCCM. As for the two deceased before transplantation, one had post-myocarditis DCM, and one had Carvajal syndrome. An infant who died immediately after transplantation had hypoplastic left heart syndrome with previous Norwood I and Norwood II (Glenn or PCPC) surgeries, and the indication was severe DCM caused by and within NCCM. The death occurred because of hyperacute cellular rejection (PhD). A fifteen-year-old boy with arrhythmogenic DCM died in early postsurgical period due to RV failure (possibly because of acute cellular rejection). He had previously been subjected to a long-term conventional treatment and electrotherapy. Sex distribution (m, f) within the entire group (6:5) and within the HT group (4:4) was even. Mean age in heart transplantations was 84.8 months (22-167 months), and mean donor waiting period was 53 days (7-147 days). Kaplan-Meier curves for a six-year period indicate a 75% survival rate. The study describes numerous post-transplantation complications, immunosuppressive therapy, patient monitoring protocol and quality of life. A significant increase in quality of life is found according to the NYHA criteria (shift from 3-4 to 1-2) for all patients. *Conclusion:* Our Clinic has been performing heart transplantations since 2011. The success depends on timely diagnosing and identifying the terminal stage of the disease which also meets the transplantation criteria (PVR<6Wj, TPG<15mmHg), on public awareness and on the ability of doctors to recognize potential donors. The six-year period survival rate of 75% testifies to the ability of our team to make such a complex medical step forward.

Liječ Vjesn 2018;140:7–18

Transplantacija srca prihvaćena je terapijska metoda u djece i dojenčadi. Prva u svijetu učinjena je 1960. godine s preživljenjem od nekoliko dana.¹ Prema registru ISHLT-a (*International Society for Heart and Lung Transplantation*), na godinu se u svijetu učini 350 – 400 transplantacija srca u dječjoj dobi, što je 10% u odnosu prema odrasloj populaciji.²

Smatra se da danas u svijetu ima stotinjak centara koji na godinu transplantiraju najmanje 500 dječjih srca.² Tako je ortotopna transplantacija postala prihvatljiva metoda za liječenje kardiomiopatija i prirodnih srčanih grješaka uz strogo propisane indikacije. One su za transplantaciju određene stupnjem srčane insuficijencije. Tu ulaze stupanj C srčane insuficijencije (abnormalna morfologija i funkcija srca sa znakovima srčanog zatajenja) i stupanj D srčane insuficijencije (potreba za kontinuiranom primjenom inotropa, mehaničkom ventilacijom i prostaglandinima E1 (PGE1) u novorođenčadi).^{3,4} Prema dostupnim podacima, traži se plućna vaskularna rezistencija ispod 6 Wj, iako ovdje ima proturječnih mišljenja, a transpulmonalni gradijent niži od 15 mmHg.^{5,6} Glavne su indikacije za transplantaciju srca u djece kardiomiopatije, a zatim slijede kongenitalne srčane grješke koje se ne mogu liječiti konzervativnim mjerama ili imaju teške postoperativne komplikacije (*failing Fontan*, sindrom PLE, aritmije) i, naposljetku, rijetki bolesnici s teškim aritmogenim epizodama koje se ne mogu sanirati medikamentno i elektroterapijom ili prelaze u aritmogene kardiomiopatije. U neke djece može se očekivati i retransplantacija.^{4,7,8}

Prva transplantacija srca u Hrvatskoj učinjena je 1988. godine u adultnoj dobi,⁹ a prvi TS u djece učinjen je 2011. godine, o čemu smo izvijestili na kongresu AEPC-a 2015. godine.¹⁰

Cilj rada jest prikazati svoja prva iskustva i analizirati ishod transplantacije srca u djece tijekom šestogodišnjeg razdoblja (2011. – 2017.).

Opće važne napomene prije prikaza bolesnika

Da bi se mogla učiniti transplantacija srca u djece, nužno je ostvariti teoretske i praktične uvjete za takav iskorak, a oni su vezani uz nekoliko važnih predoperativnih čimbenika:

– *Sustav Eurotransplant* ima nezamjenjivu ulogu jer omogućava ulazak u mrežu donora na razini cijele Europe. Da bi to bilo moguće, u našoj ustanovi postoji jedinica za kontakt s Eurotransplantom pod nazivom „Odjel za koordinaciju transplantacija i eksplantacije“ koja ima nekoliko ključnih obilježja važnih za dobivanje srca. Kratak opis poslova vezanih uz alokaciju srca može se opisati u nekoliko osnovnih točaka: 1. Temeljna izobrazba iz kardiologije; 2. Sposobnost brze reakcije i organizacije; 3. Znanje engleskog jezika u govoru i pismu te komunikacijske vještine; 4. Rad na računalu; 5. Poznavanje propisa i zakona.

– *Kriteriji za odabir.* Pri odabiru bolesnika moraju se slijediti kriteriji iz literature na osnovi kojih se određuje stupanj srčane insuficijencije (samo stupnjevi C i D kako je prije opisano). Sve niže razine srčane insuficijencije ne dopuštaju pristup.³ Uz poznavanje tih kriterija pedijatrijski i kardiokirurški tim moraju već sada biti spremni za zbrinjavanje bolesnika kod ovih stupnjeva srčane insuficijencije, ali i slijediti daljnje mogućnosti održavanja cirkulacijske stabilnosti koje se pojavljuju napretkom znanja i tehnologija.^{2,4,8,11}

– *Prijeoperativna obrada – Protokol pretraga pri obradi za transplantaciju srca.* Uz niz općih i standardnih pretraga, ne samo srca već i drugih organa i organskih sustava (funkcija SZS-a, jetre, bubrega), ovdje ističemo neke osobitosti prijeoperativne pripreme. U prvom je redu nužno odrediti antropometrijske vrijednosti prema standardima Eurotransplanta, markere na hepatitis B i C te

serologiju na viruse (herpes simpleks, herpes zoster, Epstein-Barrin virus, *Coxsackie* virus, *Echovirus* i citomegalovirus), a zatim na toksoplazmu, mikoplazmu i HIV. Uz obvezatnu HLA-tipizaciju valja učiniti detaljnu imunološku obradu te brojne supspecijalističke pretrage (okulist, ginekolog, stomatolog, neurolog itd.). Svim je našim bolesnicima učinjena i biopsija miokarda, ponajprije radi spoznaje o etiologiji kardiomiopatije, osim u djeteta s HLHS-om.

– *Spremnost kardiokirurškog tima i neprestano prožimanje s timom pedijatrijskih kardiologa.* Ovaj se uvjet može ostvariti nakon dugogodišnjeg prožimanja znanja i iskustva u timskom radu koji ovim iskorakom doživljava svoj vrhunac. Brojne vještine i teoretska znanja pedijatrijskih kardiologa, anesteziologa, kardijskih kirurga, perfuzionista, a zatim transfuziologa, patologa i pedijatrijskih intenzivista te mnogih drugih profila stručnjaka dopuštaju uvrštavanje našeg Centra u jedan od stotinjak u svijetu koji su kadri transplantirati srce u djeteta. Dakako da su kultura komunikacije i nedvojbena profesionalnost u tako složenome timskom radu preduvjet za ostvarenje cilja.

– *Spremnost za postoperativni tretman.* S obzirom na to da se u različitim centrima razlikuju protokoli za postoperativni tretman, centar koji se odlučuje na TS mora biti spreman za neposredno djelovanje odmah nakon transplantacije jer prve komplikacije, uključujući i hiperakutno odbacivanje, počinju već prvih minuta i sati nakon TS-a.

Zato moramo imati na raspolaganju ove mogućnosti: 1. antitimocitni globulin (neposredno nakon TS-a); 2. glukokortikoide (pulsne doze metilprednizolona pri sumnji na odbacivanje, a zatim Decortin u propisanim dozama do godinu dana nakon TS-a, uz izbjegavanje ijtrogenih nuspojava); 3. lijekove za trajnu imunosupresiju nesteroidnog podrijetla (u našem su protokolu mikofenolat mofetil – MMF (CellCept) i takrolimus (Prograf), uz sposobnost određivanja njihove razine u serumu); 4. antimikrobnu terapiju aciklovirom tijekom 2 – 3 mjeseca nakon TS-a (radi zaštite od moguće aktivacije citomegalovirusa) te sulfonamide radi zaštite od nozokomijalnih, odnosno oportunističkih infekcija (u prvom redu *Pneumocystis jirovecii*). Nepotrebno je naglašavati da jedinica za intenzivno liječenje (JIL) mora biti osposobljena za sve oblike intervencija, uključujući primjenu sustava ECMO-a i metode nadomještanja bubrežne funkcije, sofisticiranu elektroterapiju (elektrostimulacija, resinkronizacija, ICD) te brojne druge supspecijalističke usluge. Pedijatrijski kardiolozi moraju poznavati osnovne postulate infektologije i imunologije, ali i biti spremni na konzilijarno mišljenje stručnjaka tih supspecijalnosti.

Rezultati studije o transplantaciji srca kod djece u Hrvatskoj

Prva transplantacija srca u djeteta učinjena je u Hrvatskoj 2011. godine (tablica 1.). Priprema za transplantaciju

Tablica 1. Bolesnici koji su stekli uvjete za TS, transplantirani bolesnici i ishod transplantacijskog postupka u našoj ustanovi u razdoblju od 2011. do 2017.

Table 1. Patients who met the HT criteria, patients with transplantations performed and outcomes of transplantation procedures in our institution from 2011 to 2017

Broj i godina /Number and year	Inicijali, datum rođenja i spol /Initials, date of birth and sex	Dijagnoza /Diagnosis	Stupanj srčane insuficijencije /Heart failure degree	Datum TS-a /Date of HT	Ishod TS-a /HT outcome
1. 2011.	M. Č., r. 3. 3. 1999., ž./f	DKM, postmiokarditični /DCM, post-myocarditis	D	24. 7. 2011.	pozitivan /positive
2. 2013.	M. K., r. 19. 11. 1999., ž./f	RKM, idiopatski /RCM, idiopathic	C	12. 2. 2013.	pozitivan /positive
3.	K. T., r. 12. 10. 2006., ž./f	DKM, postmiokarditični /DCM, post-myocarditis	D		smrt prije TS-a 17. 4. 2013. /death before HT 17. 4. 2013
4. 2014.	B. D., r. 13. 5. 2009., m.	RKM/NkKM /RCM/NCCM	C	25. 4. 2014.	pozitivan /positive
5.	P. L., r. 10. 8. 2008., m.	Carvajalov sindrom (ADV/LV KM) /Carvajal syndrome (ARV/LV CM)	D		smrt prije TS-a 11. 3. 2014. /death before HT 11. 3. 2014
6.	M. M., r. 21. 5. 1999., ž./f	DKM, idiopatski /DCM, idiopathic	D	6. 6. 2014.	pozitivan /positive
7.	J. T., r. 11. 2. 2002., m.	RKM idiopatski /RCM, idiopathic	C	3. 8. 2014.	pozitivan /positive
8.	Č. I., r. 3. 9. 1999., m.	DKM, aritmogeni /DCM, arrhythmogenic	D	5. 8. 2014.	smrt nakon TS-a /death after HT
9. 2015.	I. V., r. 17. 11. 2014., ž./f	DKM, postmiokarditični /DCM, post-myocarditis	C		skinuta s liste – oporavak /removed from list – recovery
10. 2016.	M. C., r. 14. 10. 2014., ž./f	HLHS, NkKM (Norwoodova + Glennova operacija) /HLHS, NCCM (Norwood + Glenn)	D	10. 8. 2016.	smrt pri operaciji TS-a /death at HT operation
11. 2017.	M. T., r. 18. 2. 2014., m.	DKM, KKA VB, arrh. /DCM, CCA VB, arrhythmogenic	D	8. 1. 2017.	pozitivan /positive

Legenda/Legend: DKM/DCM – dilatacijska kardiomiopatija/dilated cardiomyopathy, RKM/RCM – restriksijska kardiomiopatija/restrictive cardiomyopathy, ADVK/LV/ARV/LV – aritmogena kardiomiopatija desne/lijeve klijetke/arrhythmogenic right ventricular/left ventricular cardiomyopathy, HLHS/NkKM/HLHS/NCCM – sindrom hipoplastičnoga lijevog srca/nekompaktna kardiomiopatija/hypoplastic left heart syndrome/non-compaction cardiomyopathy, TS/HT – transplantacija srca/heart transplantation, KKA VB/CCA VB – kompletni kongenitalni atrioventrikularni blok/ congenital complete atrioventricular block

Tablica 2. Prijetransplantacijska i posttransplantacijska medikamentna terapija, postoperativne komplikacije i kvaliteta života (kriteriji NYHA-e) u skupini djece s uspješnim TS-om

Table 2. Pre-transplantation and post-transplantation drug therapy, postsurgical complications and quality of life (NYHA criteria) in a group of children who had successful HT (empty cells refer to either patients who did not make it to the HT or to those who died during or after HT)

Br./god. N/y.	Pac., mj./god. rođenja, spol/DG Patient,sex, age/Dg	Terapija prije TS-a Therapy pre-TS	Terapija za TS Therapy for TS	Komplikacije prije TS-a Pre-HT complications	PAPm, TPG, (mmHg) PVR (Wj)	Komplikacije poslije TS-a Post-HT complications	Trajna IS terapija Permanent IS Th	NYHA prije /poslije NYHA pre/post
1. 2011.	M. Č., 3./1999., ž./f DKM/DCM	ACEI, diuretici /diuretics, karvedilol, metildigoksin /methylidigoxin	Inotropi /Inotropes (levosimendan), MV	CVI, EPI, MOZ/MOF	30/10 (18), 12, 2,3	UA, EK, CVI, sinusna bradikardija, ugradnja ES-a /AF, EC, CVI, sinus bradycardia, PM implantation	Takrolimus, MMF, prednizon 10 mj. /tacrolimus, MM, prednisone 10 months	4/2
2. 2013.	M. K., 11./1999., ž./f RKM (idiop.) /RCM (idiopathic)	ACEI, diuretici /diuretics			58/31 (42), 14, 5	PH, renalna insuficijencija/renal failure, CVVHD, Cushing/Cushing's syndrome, osteoporoza/osteoporosis, 24 mj. nakon TS-a stupanj odb. 3A/ 24 months after HT degree of rejection 3A	Takrolimus, MMF, prednizon – zbog odbijanja do danas /tacrolimus, MM, prednisone – due to rejection up to now	4/2
4. 2014.	B. D., 5./2009., m. RKM/RCM (NkKM)	ACEI, diuretici /diuretics, propranolol			65/33 (44), 22, 4,8	PH, ECMO (V-A), pseudomembranozni kolitis, ijatrogeni Cushing /pseudomembranous colitis, iatrogenic Cushing's syndrome	Takrolimus, MMF, prednizon 12 mj. /tacrolimus, MM, prednisone 12 months	3/1
6.	M. M., 5./1999., ž./f DKM/DCM	Nisko-molekularni heparin /LW heparin	Inotropi /inotropes, metildigoksin/ methylidigoxin, ACEI, diuretici /diuretics	Tromboza LVS-a /LSV thrombosis	60/27 (38), 18, 5,5	Hematoperikard, renalna insuficijencija st. III. /hematopericardium, renal failure 3rd degree	Takrolimus, MMF, prednizon 13 mj. /tacrolimus, MM, prednisone 13 months	3/1
7.	J. T., 2./2002., m. RKM/RCM	Spirololakton /spironolactone, aspirin			70/45 (50), 25, 5,8	PH, ECMO (V-A, V-V), ugradnja ES-a, renalna insuficijencija, CVVHD /PH. ECMO (V-A, V-V), PM implantation, renal failure, CVVHD	Takrolimus, MMF, prednizon 13 mj. /tacrolimus, MM, prednisone 13 months	4/2
11. 2017.	M. T., 2./2014., m. DKM/KKAVB /DCM/CCA VB	ACEI, diuretici /diuretics, metildigoksin /methylidigoxin	Inotropi /inotropes, MV	Ugradnja ES-a /PM implantation 3./2016.	57/40 (46), 18, 5,5	Akutno humoralno odbacivanje /acute humoral rejection	Metilprednizolon puls.), takrolimus, MMF, prednizon /methylprednisolone pulse, tacrolimus, MM, prednisone	4/2

Legenda/Legend: DG – dijagnoza/diagnosis, DKM/DCM – dilatacijska kardiomiopatija/dilated cardiomyopathy, RKM/RCM – restriktivna kardiomiopatija/restrictive cardiomyopathy, KKAVB/CCA VB – kongenitalni kompletni AV blok/congenital complete atrioventricular block, ACEI – inhibitori enzima koji konvertira angiotenzin/angiotensin converting enzyme inhibitors, CVI – cerebrovaskularni insult/cerebrovascular insult, EPI – epilepsija/epilepsy, UA/AF – undulacija atrija/atrial flutter, MOZ/MOF – multiorgansko zatajenje/multiple organ failure, PVR – plućna vaskularna rezistencija/pulmonary vascular resistance, EK/EC – elektrokonzverzija/electroconversion, PH – plućna hipertenzija/pulmonary hypertension, MMF/MM – mikofenolat mofetil/mycophenolate mofetil, CVVHD – kontinuirana venovenska hemodijaliza/continuous veno-venous hemodialysis, TPG – transpulmonalni gradijent/transpulmonary gradient, LVS/LSV – lijeva vena supklavija/left subclavian vein, ECMO – ekstrakorporna membranska oksigenacija/extracorporeal membrane oxygenation, MV – mehanička ventilacija/mechanical ventilation

napravljena je za 11-ero djece, ali sva nisu preživjela vrijeme čekanja na srce. Dvoje je djece s liste čekanja umrlo (pac. 3 i 5), i to djevojčica s postmiokarditičnom dilatacijskom kardiomiopatijom (čekanje na srce 12 dana) i dječak s ADVK/LV-om, odnosno Carvajalovim sindromom; kod ovog dječaka primarno predloženu transplantaciju srca roditelji su odbili, a kod drugog pokušaja nismo dočekali srce (vrijeme čekanja na srce trajalo je 34 dana). Jednogo-

dišnja djevojčica s postmiokarditičnim DKM-om skinuta je s liste nakon 6 mjeseci (pac. 9), zbog oporavka koji više nije zadovoljavao kriterije za transplantaciju srca (EF 35 – 40%). Oporavak je uslijedio nakon molekularnogenetičke analize s pomoću RT-PCR-a (Tübingen, Njemačka) kada je isključeno postojanje virusnog RNK u miokardu, pa je započelo slobodno liječenje glukokortikoidima (Dercortin). Transplantacija je učinjena u osmero bolesnika

Tablica 3. Rezultati posttransplantacijske biopsije srca (celularni i humoralni)
Table 3. Post-transplantation heart biopsy results (cellular and humoral)

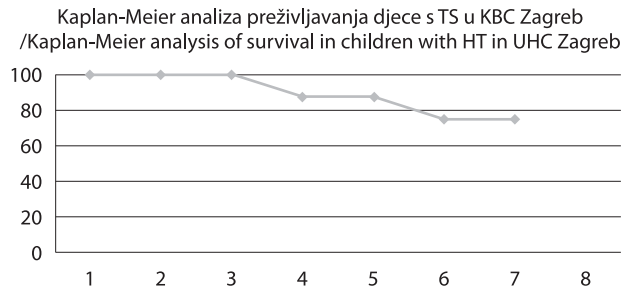
Br./god. N/y.	Pac., mj./god. rođenja, spol/DG Patient, sex, age/Dg	1 mj. /month	2 mj. /months	3 mj. /months	6 mj. /months	12 mj. /months	2 god. /years	3 god. /years	4 god. /years	5 god. /years
1. 2011.	M. Č., 3./1999., ž./f DKM/DCM	1A	0	0	0	0	0	0	0	0
2. 2013.	M. K., 11./1999., ž./f RKM (idiop.)/RCM (idiopathic)	0	0	1R	1R	1R	2R	0 1R	1R	
4. 2014.	B. D., 5./2009., m. RKM/RCM (NkKM)	0	0	0	0	0	0	2R		
6.	M. M., 5./1999., ž./f DKM/DCM	0	0	0	0	0	0			
7.	J. T., 2./2002., m. RKM/RCM	1R(1A)	0	1R	0	0	0			
11. 2017.	M. T., 2./2014., m. DKM/RKM, KKAVB DCM/RCM, CCAVB	1A (?)	C4d	C4d	0					

(pac. 1, 2, 4, 6, 7, 8, 10 i 11), a dvoje od njih je umrlo; jedno dijete neposredno nakon transplantacije (pac. 10), a drugo dva tjedna nakon transplantacije (pac. 8). Svi su pacijenti zadovoljili tražene kriterije srčane insuficijencije kojih smo se pridržavali (navedeno u uvodu). Četvero djece imalo je insuficijenciju sa stadijem C – status 2 i sedmero sa stadijem D – status 1A i 1B. Od 11-ero koji su zadovoljili kriterije za TS svi su imali kardiomiopatiju, od čega ih je osmero imalo dilatacijsku, a troje restriksijsku kardiomiopatiju. Dilatacijska kardiomiopatija u troje je djece bila postmiokarditična (dokazano biopsijom miokarda) (pac. 1, 3, 9), jedno je dijete imalo idiopatski KM, jedno DKM u sklopu ADVK/LV-a (Carvajalov sindrom) (pac. 5), jedno aritmogeni DKM (pac. 8) i jedno DKM s kompletnim kongenitalnim AV-blokom (postmiokarditični – aritmogeni) (pac. 11). Jedini bolesnik na listi za transplantaciju koji je imao u osnovi prirodenu srčanu grješku (HLHS) imao je također kao glavni razlog za transplantaciju dilatacijsku kardiomiopatiju desne klijetke s obrascem NkKM-a (pac. 10). Druga prema učestalosti jest restriksijska kardiomiopatija opisana u troje bolesnika, i to u dvoje kao idiopatska (pac. 2 i 7), a jedan je imao RKM u sklopu NkKM-a (pac. 4). Od dvoje umrlih prije transplantacije, jedno je dijete imalo postmiokarditični DKM, a jedno Carvajalov sindrom (ADV/LV DKM) (pac. 3 i 5). Za vrijeme transplantacije umrlo je dojenče sa sindromom hipoplastičnoga lijevog srca koje je prethodno imalo Norwoodove operacije I i II (Glennova operacija ili PCPC), a indikacija je bila teški DKM zbog i u okviru NkKM-a. U ranome postoperativnom razdoblju umro je 15-godišnji mladić zbog zatajenja desnog srca, s DKM-om uzrokovanim dugotrajnim aritmijama (aritmogeni KM), prethodno dugotrajno liječen konvencionalno antiaritmiciima i elektroterapijom. Zastupljenost djece prema spolu (ž : m) jest podjednaka, i u cijeloj skupini (5 : 6) i u skupini transplantiranih (4 : 4). Srednja dob kod transplantacije srca bila je 84,8 mjeseci (22 – 167 mj.), a srednje vrijeme čekanja donora 52,6 dana (7 – 147 dana). Prosječno vrijeme boravka u JIL-u za transplantirane bolesnike iznosilo je 39 dana (19 – 66 dana).

U radu se opisuju brojne prijetransplantacijske i poslijetransplantacijske komplikacije, imunosupresivna terapija, protokol praćenja bolesnika i kvaliteta života (tablica 2.). Jedan je pacijent prijetransplantacijski imao CVI (pac. 1), a jedan trombozu VCS-a (pac. 6). Svi su prije TS-a imali kontinuiranu primjenu inotropna, mehaničku

ventilaciju i stupanj D srčane insuficijencije sa statusom 1A i 1B ili stupanj C – status 1 i 2 (navedeno na tablici 1.). Dvoje djece zbrinjavano je pedijatrijski kardiolog od fetalne dobi, jedno s HLHS-om (pac. 10) (prethodno operirano Norwoodovim operacijama I i II), a jedno s miokarditisom i posljedičnim razvojem DKM/RKM-a s KKAVB-om. Zbog toga mu je ugrađen trajni elektrostimulator godinu dana prije stečenih indikacija za TS (pac. 11). Svi su bolesnici kompletno kardiološki obrađeni, uključujući i katekterizaciju srca s izmjerenim transpulmonalnim gradijentom i izračunanim PVR-om prema Fickovu principu. Svi su imali PVR < 6 J × m² (izraženo u hibridnim jedinicama), a transpulmonalni je gradijent čak u četiri od 6 transplantiranih (67%) bio viši od propisanoga. Najmlađi bolesnik predložen za transplantaciju imao je 8 mjeseci (r. 2015. god.), a najstariji 15 godina (r. 1999. god.). Prosječno vrijeme od postavljanja indikacije za transplantaciju do same transplantacije iznosi 63 dana (7 – 147 dana).

Posttransplantacijski dvoje je bolesnika bilo na ekstrakorporalnoj membranskoj oksigenaciji (pac. 4 i 7). Jedna je bolesnica imala posttransplantacijsku undulaciju atrija i cerebrovaskularni inzult od čega se potpuno oporavila uz dvogodišnju neuropedijatrijsku kontrolu. Sada završava gimnaziju s odličnim uspjehom (pac. 1). Dvoje je bolesnika dobilo elektrostimulator, jedna bolesnica zbog bradikardije, odnosno bolesti sinusnog čvora (pa su se počeli javljati znakovi srčane insuficijencije), a jedan bolesnik zbog kompletnog atrioventrikularnog bloka na transplantiranom srcu (pac. 1 i 7). Svi su imali imunosupresivnu terapiju posttransplantacijski: 1. antitimocitni globulin (neposredno nakon TS-a) dobili su svi bolesnici; 2. glukokortikoide: a) pulsnu dozu prednizolona pri sumnji na akutno odbacivanje (bolesnik 11), b) Decortin svim bolesnicima u propisanim dozama do godinu dana nakon TS-a; 3. trajnu imunosupresiju mikofenolat mofetilom (CellCept) (1200 mg/m²) i takrolimusom (Prograf) (uz kontrolu razine u serumu); 4. antimikrobnu terapiju aciklovirom tijekom 2 – 3 mjeseca nakon TS-a (radi zaštite od moguće aktivacije citomegalovirusa) te trimetoprim-sulfametoksazol radi zaštite od nozokomijalnih, odnosno oportunističkih infekcija (u prvom redu *Pneumocystis jirovecii*). Biopsija miokarda rađena je u svih posttransplantacijski prema protokolu nakon 1, 2, 3, 6 i 12 mjeseci, a zatim svakih 12 mjeseci. Biopstat je analiziran citološki i prema zahtjevu humoralno u našoj ustanovi (tablica 3.). Prema podacima iz tablice 3., dosad je posttransplantacij-



Grafikon 1. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja djece s transplantiranim srcem u razdoblju od 2011. do 2017.

Chart 1. Kaplan-Meier survival curve in children with heart transplantation from 2011 to 2017

ski učinjeno 39 biopsija miokarda, s pozitivnim nalazom u 13 (33%) bolesnika od čega u dvije biopsije humoralno odbacivanje, a u 11 celularno odbacivanje različita stupnja. Najviše pozitivnih nalaza na odbacivanje, pa prema tome i potrebu za revizijom posttransplantacijske terapije imaju bolesnici s izvornim RKM-om (pac. 2, 7, 11). Svi su posttransplantacijski imali ijatrogeni Cushingov sindrom, pa je stoga u terapiju kod većine bila uključena adjuvancija zbog ijatrogenih nuspojava (npr., vitamin D i kalcij zbog glukokortikoida, magnezij zbog MMF-a i Prografa). Svi su bolesnici doživjeli znatno poboljšanje kvalitete života, uz normalno podnošenje fizičkih aktivnosti i normalnu školsku dob, bez znatne razlike od vršnjaka. Četvero je djece od NYHA 4 napredovalo u NYHA 2, a dvoje od NYHA 3 u NYHA 1 (tablica 2.). Šestogodišnje preživljenje naših bolesnika jest 75% (vidi Kaplan-Meierovu analizu – grafikon 1.).

Rasprava

Transplantacija srca uključuje nekoliko velikih indikacijskih područja. Iako se inicijalno činilo da je zbog velikog broja prirodnih srčanih grješaka to i glavno indikacijsko područje, razvoj kardijalne kirurgije i intervencijske kardiologije omogućuje netransplantacijske oblike liječenja u većine djece s PSG-om. Stoga su glavna indikacijska područja kardiomiopatije, a zatim aritmije i aritmogene kardiomiopatije pa tek onda prirodne srčane grješke. Nedostatak donora osnovni je razlog da se nastoje iscrpiti sve druge metode, a onda tek na osnovi strogih kriterija pristupiti transplantaciji srca kao posljednjoj i neizbježnoj metodi koja uvelike spašava i produžava život djeci. Zbog preglednosti u raspravi odlučili smo se na prikaz osnovnih indikacijskih područja.

Transplantacija i kardiomiopatije

Kardiomiopatije su najčešća indikacija za TS. Čine 45% indikacija kod djece do godinu dana, a 65% kod djece između 11 – 17 godina, s time da se taj broj u posljednje vrijeme povećava. Najčešće je na programu DKM, rijetko RKM, a još rjeđe HKM. Neki bolesnici imaju miješane fenotipove, npr., DKM i RKM.^{2,12}

Dilatacijska kardiomiopatija (DKM):

Prema američkoj literaturi, 50% svih kardiomiopatija u djece jesu dilatacijske,¹³ a prema hrvatskoj, dilatacijske kardiomiopatije čine 45,6% od svih registriranih u razdoblju od 1989. do 1999. godine.¹⁴ Više od 66% uzroko-

vano je miokarditisom, genetski su uvjetovane ili spadaju u skupinu neuromuskularnih i metaboličkih bolesti, što smanjuje slobodu pri odlučivanju za TS. Općenito se smatra da je postmiokarditična kardiomiopatija manje rizična za TS nego DKM druge geneze.¹⁵ Rizični čimbenici za posttransplantacijsku smrt jesu crna rasa, starija dob i dulje vrijeme ishemije. Podatci iz literature pokazuju da 11% djece s DKM-om umire na listi čekanja za transplantaciju, a da mehanička ventilacija i aritmije ne povisuju rizik od transplantacije. Prema rezultatima iz iste studije, 72% djece s DKM-om preživljava razdoblje od 10 godina.¹⁶ Općenito se smatra da je krajnji ishod TS-a zbog DKM-a bolji od ishoda kod drugih oblika KM-a.^{17,18}

Hipertrofična kardiomiopatija (HKM)

Prema američkoj literaturi, HKM čini 42% od ukupnih KM-a,¹³ što je vrlo slično podacima iz hrvatske epidemiološke studije.¹⁴ Hipertrofične kardiomiopatije mogu biti nepoznata podrijetla, obiteljske sarkomiopatije, pridružene neuromuskularnim bolestima (distrofinopatije) i nekim metaboličkim bolestima, ali i u sklopu sindromnih bolesti koje se danas nazivaju RASopacijama (Noonanin sindrom – NS, NS s multiplom lentiginozom – NSML koji je prije nazivan sindrom LEOPARD, kardiofaciokutani sindrom – CFCS, Costellov sindrom – CS i sindrom sličan NS-u – NSLAH) te Beckwith-Weedemannov sindrom.¹⁹ Budući da ovi bolesnici uglavnom ne očituju srčanu insuficijenciju (dobra sistolička funkcija) i više opterećuju pedijatrijsku kardiologiju sindromom iznenadne srčane smrti (ISS), osobito kod asimetrične hipertrofične kardiomiopatije nastale zbog mutacije teškog lanca beta-miozina i srčanog troponina T, to oni čine tek 5 – 6% bolesnika s TS-om.^{17,19,20} Prema velikoj retrospektivnoj studiji PCMR-a (*Pediatric Cardiomyopathy Registry*),²⁴ koja uključuje 1085-ero djece, incidencija smrtnosti poslije transplantacije u ove je djece visoka zbog prirodnih metaboličkih bolesti (57% dvije godine od dijagnoze) i kod miješanih tipova (45% dvije godine nakon dijagnoze HKM/DKM-a i 38% dvije godine nakon dijagnoze HKM/RKM-a). Studija pokazuje da restriksijska fiziologija (definirana prema ehokardiografskim parametrima) 3,5 puta povišava rizik od hospitalizacije i 5 do 7 puta povišava rizik od iznenadne smrti ili je indikacija za transplantaciju. Osnovni rizični čimbenici za iznenadnu smrt ili indikaciju za TS jesu, dakle, hipertrofija septuma (s opstrukcijom ili bez nje), restriksijska fiziologija i sklonost teškim aritmogenim epizodama.^{21,22,23} Mortalitet na listi čekanja pacijenata s HKM-om viši je nego kod DKM-a (14 : 11%),^{16,17} a desetogodišnje posttransplantacijsko preživljenje u pacijenata s HKM-om, prema PCMR-u, iznosi 47%, što je znatno manje nego kod DKM-a (72%) i u odnosu prema skupini bez kardiomiopatije (63%).²⁴ Među našim bolesnicima s TS-om dosada nije bilo bolesnika s HKM-om.

Restriksijska kardiomiopatija (RKM)

RKM je najrjeđi KM u djece i u osnovi se očituje smanjenim volumenom obih klijetki, biatrijskom dilatacijom, zadebljanjem ventrikularnih stijenki i atrioventrikularnih zastalaka, otežanim punjenjem klijetki zbog njihove loše rastegljivosti, ali vrlo često s normalnom ili približno normalnom sistoličkom funkcijom.²⁵ Incidencija je, prema američkoj studiji, 4,5%¹³ u odnosu na druge kardiomio-

patije, a prema hrvatskoj studiji, 4,8%,¹⁴ ali postoje i druge epidemiološke studije sa sličnim rezultatima.²⁶ Prema PCMR-u, trećina bolesnika s RKM-om ima miješani tip (RKM/HKM).^{24,27} Povijesno gledajući, pacijenti s RKM-om češće umiru i teže se liječe od onih s drugim KM-om, tako da im je mortalitet 63% nakon tri godine, a 75% šest godina nakon dijagnoze.^{28,29} Sinkopalne krize i evidentna ishemija loši su prognostički znakovi, konzervativna terapija gotovo je nemoćna, a progresivni razvoj plućne hipertenzije, tromboembolijski incidenti te ISS zbog aritmogenih epizoda većinu su centara, pa tako i nas, nagnali na TS odmah nakon postavljanja dijagnoze.³⁰ Kumulativni rezultati preživljenja nakon transplantacije bolji su nego nakon konzervativnog liječenja²⁷ i iznose 58% preživljenja pet godina nakon TS-a. Smrtnost je na listi čekanja 10%-tna, a rizični su čimbenici kao i kod drugih kardiomiopatija (niska dobná skupina, ovisnost o ventilatoru, ECMO, ventrikularna pumpa, intraaortalna balonska pumpa i inotropna potpora).¹⁸ Preživljenje 10 godina nakon TS-a ima ovaj omjer: RKM – cijela skupina – DKM = 47 : 65 : 72%.^{15,17,18} S obzirom na razdoblje od 6 godina u svojoj skupini, ne možemo o tome još raspravljati, ali od troje djece s RKM-om u našoj skupini svi su preživjeli TS, premda je dvoje od njih imalo znatno viši TPG od propisanoga. Mi smo se usudili te bolesnike uputiti na TS s obrazloženjem da je PVR u okvirima preporuka, a TPG previsok zbog venookluzivne plućne hipertenzije koja uklanja sumnju o histološkim promjenama na razini arteriola (kao pri razvoju Eisenmengerova sindroma). Činjenica je, međutim, da su posttransplantacijski rezultati biopsije miokarda najlošiji upravo kod djece s prethodnim RKM-om (tablica 3.). Moguće razloge nalazimo u činjenici da se kod većine djece s RKM-om ne zna etiologija koja može biti sistemskog podrijetla, pa etiološki čimbenik ne nestaje ni nakon TS-a.²⁸⁻³⁰

Prirođene srčane grješke i transplantacija srca u djece

Ovu skupinu čine bolesnici s PSG-om koji su prethodno neoperirani ili operirani potpuno ili palijativno kod kompleksnih srčanih grješaka. Iako registar ISHLT-a pokazuje da je KM najčešći razlog za TS, mnogi centri u SAD-u prikazuju rastući broj bolesnika s PSG-om spomenutim u gore navedenim skupinama. Voeller je sa suradnicima izvijestio o 57% (173/307) TS-a sa PSG-om, od čega je 80% imalo samo jednu klijetku.¹² Iako su rane ambicije za TS kod HLHS-a bile pretjerane, pokazalo se da palijativna rješenja valja respektirati do vremena dok se ne pojave simptomi zatajivanja palijativnih operacija kao što su insuficijencija desne klijetke ili razvoj teške trikuspidalne insuficijencije.³¹⁻³⁴ Takvo stajalište poboljšalo je i odnos prema pacijentima s pulmonalnom atrezijom i intaktnim interventrikularnim septumom s problematičnom koronarnom cirkulacijom,³⁵⁻³⁷ kao i prema pacijentima s heterotaksijskim sindromom.^{38,39} Ovakav pristup nameće se i zbog lista čekanja, odnosno termina koji su nužni za izvođenje nekih palijativnih zahvata (npr., operacije prema Norwoodu). No, u ovih se pacijenata povećava broj rizičnih čimbenika kao što su sindrom gornje šuplje vene (Glennova operacija), *failing Fontan*,^{40,41} oslabljena ventrikularna funkcija,⁴² plastični bronhitis, insuficijencija jedinog atrioventrikularnog zalistka, aritmije, elektrostimulacija, sindrom gubitka bjelančevina itd.^{43,44,49}

Kod pacijenata s Fontanovom cirkulacijom još nema iznjedrenih smjernica, ali neke komplikacije iziskuju ranu odluku o transplantaciji srca, jer se čini kako je vrijeme preživljenja tih rijetkih bolesnika kratko i da je znatan rizični čimbenik.³⁴ Ti bolesnici, npr., imaju vrlo kratko vrijeme preživljenja u odnosu prema onomu poslije TS-a iako još ne postoje vjerodostojni podatci o tome. Kod bolesnika sa sindromom PLE TS dovodi do potpune rezolucije simptoma iako u dijela bolesnika naknadno dolazi do recidiva. Čini se da je odluku o TS-u potrebno donijeti prije zbog toga što se tako odgađa oštećenje jetre, odnosno ciroza jetre.⁴⁵⁻⁴⁹

Posttransplantacijski tretman

U posttransplantacijskom imunosupresivnom tretmanu za odbacivanje služili smo se smjernicama Međunarodnog društva za transplantaciju srca i pluća (ISHLT – *Task Force*) iz 2010. godine.^{50,51} Primjena tih smjernica razumijeva poznavanje triju definicija odbacivanja:

1. *Hiperakutno odbacivanje* javlja se ubrzo nakon perfuzije presatka (u nekoliko sati) zbog postojećih protutijela primatelja protiv antigena HLA I. klase na endotelu doniranog srca (molekule HLA II. klase obično nisu prisutne zbog niske ekspresije). Time se aktivira sustav komplemenata (kaskada), što uzrokuje hiperakutno odbacivanje presatka (stanična smrt – upala – agregacija trombocita – tromboza – ishemija – nekroza – smrt).^{52,53} Budući da ovaj proces dovodi do difuzne ishemije presatka i njegove nekroze, on uvijek završava fatalno. Prema nalazu patologa, uzrok smrti kod našeg bolesnika iz tablice 2. (pac. 10) jest upravo hiperakutno odbacivanje.

2. *Akutno stanično odbacivanje* (engl. *acute cellular rejection* – ACR) javlja se u prvih 6 mjeseci nakon transplantacije, a posredovano je T-limfocitima. 20 – 40% osoba s transplantiranim srcem ima barem jednu epizodu ACR-a tijekom prve posttransplantacijske godine. Smatra se da nastaje zbog migracije donorovih makrofaga u limfno tkivo primatelja gdje djeluju kao stanice koje prezentiraju antigen (engl. *antigen-presenting cells*) za donorove HLA-molekule primateljevima T-limfocitima. Time se snažno aktivira kalcineurinski put (ali i neki drugi), što rezultira oslobađanjem proupalnih interleukina (IL-2 i IL-15), kao i molekula CD-25 i CD-124. Aktivirani T-limfociti migriraju u endotel krvnih žila doniranog srca zbog čega nastaje i infiltracija plazma-stanicama, odnosno aktiviraju se B-limfociti iz makrofaga, što dovodi do imunosno posredovane stanične smrti (citoliza ili apoptoza). Imunolozi mogu danas detaljno razjasniti složene mehanizme citolize i apoptoze.^{54,55}

Ovdje je nužno razjasniti evaluaciju i gradiranje odbacivanja na osnovi endomiokardijalne biopsije (EMB). Prva uniformna histološka klasifikacija odbacivanja srčanog alopresatka na osnovi EMB-a objavljena je 1990. godine i uključivala je 7 stupnjeva: 0 = nema odbacivanja, 1A i 1B = blago odbacivanje, 2 = fokalno odbacivanje srednjeg stupnja, 3A i 3B – odbacivanje srednje teškog stupnja i 4 = odbacivanje teškog stupnja.⁵⁴ Zbog varijabilnih tumačenja stupnjeva blagog i srednje teškog odbacivanja kriteriji su revidirani 2005. godine i danas se očituju ovako (i u našem radu):⁵⁵ stupanj 0 = nema celularnog odbacivanja, označava se kao R0 („R“ je oznaka za „revidirani kriteriji“ iz 2005.); intermedijarni nalazi, prethodno označeni kao 1A i 1B, ali i 2, sada se označavaju kao 1R =

blago celularno odbacivanje (infiltracija mononuklearima – limfocitima) s jednim fokusom oštećenog miokarda ili bez njega; prethodni stupanj 3A reklasificiran je kao 2R (infiltracija mononuklearima s multifokalnim oštećenjem miokarda), što označava umjereno akutno celularno odbacivanje; prijašnji 3B i 4 reklasificirani su kao 3R (infiltracija mononuklearima uz difuzno oštećenje miokarda, s pridruženim edemom, krvarenjem i vaskulitisom),⁵⁰ što je teško odbacivanje. K tome, AMR je priznat kao klinički entitet, a označava se kao AMR1 (postoji humoralno odbacivanje) i AMR0 (nema humoralnog odbacivanja).⁵⁵ Četiri naša bolesnika (50%) imala su tijekom prve godine epizodu akutnog odbacivanja, označenu kao 1R (blago celularno odbacivanje) (pac. 1, 2, 7 i 11) i većinom u prva tri mjeseca nakon transplantacije (pac. 1, 7 i 11), dok je pacijent s teškim restriktivnim KM-om sklonost odbacivanju pokazao poslije šestog mjeseca pa sve do četvrte godine nakon TS-a (pac. 2). Umjereno odbacivanje (2R) zabilježeno je u dvoje pacijenata (pac. 2 i 4), dvije, odnosno tri godine nakon TS-a (tablica 3.).

3. *Akutno odbacivanje inducirano protutijelima* (engl. *acute macrophageal rejection* – AMR) javlja se u oko 10% simptomatskih hemodinamski nestabilnih bolesnika koji su možda prethodno bili senzibilizirani. Očituje se infiltracijom B-limfocitima i stvaranjem protutijela protiv endotelnih antigena krvnih žila doniranog srca, čime se aktivira sustav komplementa s naknadnim oštećenjem endotela i njegovom disfunkcijom (mikrovaskularna koagulacija, ishemije miokarda i disfunkcije alopresatka). U analizi bioptata očituje se kao AMR0 – nema humoralnog odbacivanja ili AMR1 – prisutno humoralno odbacivanje.⁵⁵ U 25% reakcija odbacivanja nalaze se ACR i AMR.^{55,56,57,58,59} Kod jednoga našeg pacijenta (pac. 11) našli smo AMR šest mjeseci nakon transplantacije, a klinički se očitovao rijetkim desnoventrikularnim ekstrasistolama i granično povišenim vrijednostima markera miokardijalne disfunkcije, u prvom redu povišenim vrijednostima pro-BNP-a (tablica 3.).

Simptomi odbacivanja

Kod akutnog odbacivanja upala i stanična smrt dovode do edema miokarda, smanjenja njegove rastegljivosti i dijastoličke disfunkcije s naknadnim razvojem plućnog edema. Velik broj bolesnika nema osobitih simptoma pa je stoga nužno rutinski provoditi endomiokardijalnu biopsiju prema prihvaćenom protokolu i postupiti prema smjernicama određenima histološkim nalazom. Kod druge skupine bolesnika prisutni su osjećaj umora, opća slabost, povišena tjelesna temperatura, a zatim progresivni znakovi srčane insuficijencije uz dispneju, ortopneju, pojavu edema i distenziju abdomena. Uz sinkopalne krize nalaze se i aritmogene epizode (bradiaritmija, AV-blok), a zbog smanjenja srčanog izbačaja i poremećaj svijesti, oligurija i hipotenzija, što završava kardiogenim šokom i sindromom iznenadne srčane smrti.^{60–62} Možda je i naš pacijent (pac. 8) umro zbog odbacivanja jer se njegova klinička slika razvijala upravo na opisani način. Simptomi su kod dojenčadi nespecifični (odbijanje hrane, malaksalnost, iritabilnost, povišena temperatura). Endomiokardijalnu biopsiju svojim smo bolesnicima radili nakon 1, 2, 3, 6 i 12 mjeseci, a zatim jedanput na godinu. Mi smo se kod svih bolesnika držali ovog rasporeda, premda postoje iznimke od pravila kod dojenčadi i bolesnika s povišenim

rizikom od odbacivanja alopresatka.⁶³ Na osnovi podataka iz tablice 3. kod svojih bolesnika nalazimo kasne znakove ACR-a u dvoje bolesnika (pac. 2 i 4), a da nisu imali kliničkih simptoma odbacivanja. Stoga smatramo da je nužno pridržavati se propisanog vremena biopsije miokarda i ispravne interpretacije nalaza bioptata. Nakon 5 godina biopsija se provodi samo kad postoji sumnja na odbacivanje, iako se povremeno preporučuje učiniti kateterizaciju desnog srca radi isključivanja vaskulopatije srčanog alopresatka (engl. *Cardiac allograft vasculopathy* – CAV), ali i zbog kasne pojave restriktivske fiziologije desne klijetke.^{64,65} Sama biopsija miokarda u rukama iskusnih pedijatrijskih kardiologa, neovisno o tome izvodi li se na desnoj ili lijevoj strani, nosi vrlo nizak rizik od komplikacija.^{66,67}

Neinvazivne metode kojima se služimo da bismo rano utvrdili sumnju na odbacivanje imaju različit stupanj senzitivnosti. Elektrokardiografski se mogu analizirati QRS-amplitude, varijabilnosti frekvencije i disperzije QT-intervalu, ali s negativnom prediktivnosti točnosti (97%) i prognostičke vrijednosti s obzirom na sumnju na odbacivanje.⁶⁸ Ipak, neki autori smatraju da pojava aritmija s visokim stupnjem atrijske i ventrikularne ektopije, atrijske tahikardije (osobito undulacije), ventrikularne tahikardije i razvoja AV-bloka pobuđuju sumnju na odbacivanje i indikacija su za biopsiju miokarda i mimo protokola.^{69,70}

Ehokardiografska evaluacija najvažnija je neposredno nakon transplantacije kad se može posumnjati na odbacivanje presatka ako se nalaze smanjenje frakcije skraćanja lijeve klijetke, zadebljanje srčanih stijenki, patološki nalaz indeksa ventrikularne učinkovitosti (engl. *Myocardial performance index / Tei index*) i drugi parametri (npr., mogućnost interpretacije tkivnog doplera). Ipak, interpretacija samog ultrazvuka nije dostatna za odluku o potrebi EMB-a, ali može pridonijeti ukupnim simptomima koji su mjerodavni za sumnju na odbacivanje i potrebu za EMB-om.^{3,71,72} Primjena NMR-a posttransplantacijski ograničena je iz tehničkih razloga, poglavito kod male djece, a izolirana senzitivnost gotovo je zanemariva. Neinvazivne metode, dakle, imaju nisku prediktivnu vrijednost, odnosno nizak stupanj senzitivnosti ako se promatraju izolirano, ali korisnije su ako se interpretiraju u okviru sustava bodovanja.⁷³ Biokemijski markeri srčane patnje, kao što je, npr., BNP, mogu se smatrati vrlo senzitivnima za dokaz srčane patnje, ali i dobrim indikatorom za potrebu EMB-a kod jako povišenih vrijednosti. Neke studije pokazuju da je već povišenje vrijednosti BNP > 700 pg/ml znak 100%-tne osjetljivosti i 92%-tne specifičnosti u detekciji akutnog odbacivanja ako ne postoje drugi razlozi za njegov porast.^{74,75} Čini se logičnim da troponin T ima odličnu negativnu prediktivnu vrijednost pri isključivanju teškog odbacivanja.⁷⁶ Najsuvremeniji pristup dopušta mjerenje markera koji označavaju aktivnost T-limfocita (interleukini, faktor tumorske nekroze alfa – TNF- α , interferon gama – IFN- γ , adhezijske molekule),^{77,78,79} ali se razvija i vrlo atraktivan sustav koji se zove GEP (engl. *Gene expression profiling*), a zasniva se na mogućnosti otkrivanja transkripcijskih čimbenika koji aktiviraju gene za akutno odbacivanje u imunskom procesu što rano oštećuje miokard. Nadamo se da će to u budućnosti biti *screening* za sve razvijene centre koji se bave transplantacijom srca.⁸⁰ U troje naših preživjelih bolesnika nalazimo rane simptome odbacivanja (pac. 1, 7 i 11) na osnovi kliničke slike, elektrokardiografskog nalaza i viso-

kih vrijednosti pro-BNP-a i CTT-a. U dvoje (pac. 1 i 7) sumnja je potvrđena biopsijom miokarda prije navršenoga prvog mjeseca, a u jednog pacijenta (pac. 11) pristupili smo imunosupresivnoj terapiji metilprednizolonom bez prethodne biopsije. Svi biokemijski parametri srčane patnje, uključujući i pro-BNP, naglo su se normalizirali, kao i aritmogene multifokalne atrijske i ventrikularne ekstrasistole te restriksijska funkcija desne klijetke. Čini se da smo kod jednog pacijenta (pac. 8) imali kliničke simptome odbacivanja, a biokemijskim markerima nismo posvetili dostatnu pozornost. Na zahtjev roditelja pacijent je pošteđen od obdukcije. Pacijent 10 imao je sliku hiperakutnog odbacivanja, što je i potvrđeno nalazom PHD-a.

Imunosupresivna terapija

Iako postoje različiti pristupi imunosupresivnoj terapiji od centra do centra, mi smo je provodili tako da smo neposredno nakon transplantacije svim bolesnicima davali antitimocitni globulin, trajno mikofenolat mofetil (CellCept®) i takrolimus (Prograf®), a glukokortikoidne smo davali tijekom prve godine u obliku Decortina®. Kod prepoznatog odbacivanja služili smo se pulsnom terapijom metilprednizolonom. K tome smo provodili antimikrobnu terapiju zbog moguće infekcije citomegalovirusom uz aciklovir (ganciklovir) tijekom 2 – 3 mjeseca i istodobnu primjenu trimetoprim-sulfametoksazola (radi zaštite od *Pneumocystis jirovecii* i drugih oportunističkih infekcija). Primjenjivali smo i adjuvantnu terapiju kao nadoknadu za neželjene pojave obvezatne terapije (Ca, Mg, vitamin D).

Antitimocitni globulin (ATG) monoklonsko je protutijelo koje služi kao uvod u terapiju odbacivanja nakon TS-a, zajedno s kalcineurinskim inhibitorima (MMF i takrolimus). Terapija obično traje 3 – 7 dana, a monoklonska protutijela djeluju tako da se vežu na receptor IL-2 (CD-25) pri aktivaciji T-limfocita te na taj način preveniraju njihovu klonsku ekspanziju. Primjena ATG-a navedena je u preporukama ISHLT-a.^{2,81} Neovisno o tome što monoklonska protutijela izazivaju leukopeniju i povećavaju sklonost infekcijama, izvješća iz većih studija kod transplantacije različitih organa potvrđuju njihovu korisnost.^{82,83}

Kalcineurinski inhibitori skupina su lijekova koji se u stanici vežu za specifični imunofilin i stvaraju kompleks što s intracelularnim kalcineurinom inhibira ekspresiju gena koji kodira stvaranje proupalnih citokina (npr., IL-2). Redukcijom citokina preveniraju se aktivacija T-limfocita i njihova proliferacija te time dolazi do znatnog smanjenja upalnih molekula.⁸⁴ Iako se ciklosporin počeo uspješno davati pri transplantaciji organa odraslih još 1980. godine, zbog nedovoljnog iskustva s ovim lijekom kod djece mi se zasada njime nismo koristili.^{85,86} Od kalcineurinskih inhibitora davali smo takrolimus i mikofenolat mofetil.

Takrolimus u djece se daje 2 puta na dan, uz kontrolu koncentracije u serumu koja se mjeri prije jutarnje doze. Mi smo se u svojem radu držali ovih preporučenih koncentracija u serumu: u prvim postoperativnim danima (0. – 60.) 10 – 15 ng/ml, sljedeća 3 – 6 mjeseci između 8 – 12 ng/ml, a u stabilnih pacijenata poslije šestog mjeseca 5 – 10 ng/ml. Akutni gastroenteritis s dehidracijom povisuje serumske koncentracije takrolimusa. Nalaže i nadoknadu magnezija.^{87,88}

Mikofenolat mofetil (MMF) ili mikofenolna kiselina naziva se skraćeno i mikofenolat. Mehanizam djelovanja

očituje se u inhibiciji proliferacije T i B-stanica, a time se znatno smanjuje citotoksični efekt T-limfocita i protutijela koja se stvaraju protiv alopresatka. To znači da dodatno djeluje na smanjenje humoralnog tipa odbacivanja.^{58,59} Dozira se 40 mg/kg/dan ili 1200 mg/m² uz kontrolu serumske koncentracije (koncentracija < 1,5 mg/l smatra se supertapijskom).^{89,90} S obzirom na to da MMF dramatično smanjuje resorpciju magnezija kroz probavnu cijev, magnezij se dodaje četiri sata prije i četiri sata nakon davanja lijeka. Na ovakav odabir lijekova odlučili smo se na osnovi izvješća iz literature, izbjegavajući maksimalno nuspojave imunosupresije.⁹¹

Ako usprkos opisanom protokolu dođe do odbacivanja, provodi se terapija prema vrsti odbacivanja.

Akutno stanično odbacivanje nalazi se u 20 – 40% bolesnika s TS-om tijekom prve godine, a u 60% naših bolesnika. Simptomatsko akutno stanično odbacivanje nalaže biopsiju miokarda, liječenje u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) i trenutačnu terapiju: 1. visoke doze glukokortikoida – intravenski metilprednizolon (250 – 1000 mg/d) tijekom 3 dana (nema postupnog snižavanja terapijske doze), a za manju djecu 10 – 20 mg/kg/dan tijekom 3 dana. K tome se u hemodinamski nestabilnih bolesnika daju intravenski inotropi za održavanje srčanoga minutnog volumena; 2. citolitička imunosupresivna terapija – ako 12 – 24 sata nakon uvođenja glukokortikoida nema kliničkog poboljšanja. To se provodi tako da se daju poliklonska antitimocitna protutijela (Thymoglobuline 0,75 – 1,5 mg/kg/dan tijekom 5 – 14 dana, Atgam (limfocitni imunoglobulin, antitimocitni globulin) 10 mg/kg/dan tijekom 5 – 14 dana ili monoklonska protutijela (OKT3) 5 mg/kg/dan tijekom 5 – 14 dana). Tijekom liječenja glukokortikoidima i citolitičkom imunosupresivnom terapijom potrebna je antibakterijska profilaksa protiv oportunističkih patogena. Potrebne su i promjene u temeljnoj imunosupresivnoj terapiji tako da se više ne snižavaju doze glukokortikoida (ili se ponovo uvode), koncentracije takrolimusa valja održati na gornjim granicama i povisiti dozu MMF. Uspjeh terapije treba potvrditi ponovnom biopsijom miokarda za 2 tjedna.

Zaključak

Transplantacija srca u našoj se Klinici provodi od 2011. godine. Njezina uspješnost ovisi o pravodobnom postavljanju dijagnoze i prepoznavanju terminalnog stadija bolesti s još zadovoljenim uvjetima za transplantaciju srca, sposobnosti kardiokirurškog tima i sposobnosti adekvatnog zbrinjavanja djeteta nakon TS-a.

Pokrate/Abbreviations:

TS/HT – transplantacija srca/heart transplantation; KM/CM – kardiomiopatija/cardiomyopathy; DKM/DCM – dilatacijska kardiomiopatija/dilated cardiomyopathy; HKM/HCM – hipertrofična kardiomiopatija/hypertrophic cardiomyopathy; RKM/RCM – restriksijska kardiomiopatija/restrictive cardiomyopathy; ADVK/ARVC – aritmogena kardiomiopatija desne klijetke/arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; ADVK/LV/ARVC/LV – aritmogena kardiomiopatija desne klijetke proširena na lijevu klijetku/arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy expanded to left ventricle; NkKM/NCCM – nekompaktna kardiomiopatija/non-compaction cardiomyopathy; HLHS – sindrom hipoplastičnoga lijevog srca/hypoplastic left

heart syndrome); PCPC – parcijalna kavopulmonalna anastomoza (Glennova, Norwoodova II)/partial cavopulmonary stenosis (Glenn, Norwood II); PVR – plućna vaskularna rezistencija/pulmonary vascular resistance; TPG – transpulmonalni gradijent/transpulmonary gradient; MFM/MM – mikofenolat mofetil/mycophenolate-mofetil, KKA VB/CCA VB – kompletni kongenitalni atrioventrikularni blok/complete congenital atrioventricular block; ISS/SCD – iznenadna srčana smrt/sudden cardiac death; RT-PCR – reverse transcription polymerase chain reaction; JIL/ICU – jedinica za intenzivno liječenje/intensive care unit; CVI – cerebrovaskularni inzult/cerebrovascular insult; EMB – endomiokardijalna biopsija/ endomyocardial biopsy, CAV – cardiac allograft vasculopathy; TNF- α – faktor tumorske nekroze alfa/tumor-necrosis-factor-alpha; IFN- γ – interferon gama/interferon-gamma; CTT – srčani troponin/cardiac troponin T; PHD – patohistološka dijagnoza/pathohistologic diagnosis; PSG/CHD – prirođena srčana grješka/congenital heart defect, ES/PM – elektrostimulator/pacemaker

LITERATURA

- Kantrowitz A, Haller JD, Joos H i sur. Transplantation of the heart in an infant and an adult. *Am J Cardiol* 1968;22:782–90.
- Dipchand AI, Kirk R, Edwards LB i sur. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Pediatric Heart Transplantation Report—2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:979–88.
- Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E i sur. International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23:1313–33.
- Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D i sur. Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;115:658–76.
- Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Kirklin JK (ur.). ISHLT guidelines for the management of pediatric heart failure. Birmingham, AL: University of Alabama at Birmingham; 2014.
- Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children: Part I: History, etiology, and pathophysiology. *Circ Heart Fail* 2009;2:63–70.
- Ross RD. The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age stratified revision. *Pediatr Cardiol* 2012;33:1295–300.
- Thrush PT, Hoffman TM. Pediatric heart transplantation – indications and outcomes in the current era. *J Thorac Dis* 2014;6(8):1080–96.
- Gašparović H, Ivanković S, Ljubas Maček J i sur. Pretransplant and perioperative predictors of early heart transplantation outcomes. *Croat Med J* 2014;55:553–61. doi: 0.3325/cmj.2014.55.553.
- Malčić I, Anić D, Šarić D, Belina D, Bartoniček D, Kniewald H, Dilber D, Novak M, Galić S, Cvitković M, Ivančan V, Jelašić D. Heart transplantation in children in Croatia – our first experiences. Zbornik izlaganja na 49. godišnjem kongresu AEPK-a; 2015 Svib 20–23; Prag. *Cardiol Young* 2015;25(Suppl 1):88.
- Copeland JG, Smith RG, Arabia FA i sur.; *CardioWest Total Artificial Heart Investigators*. Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:859–67.
- Voeller RK, Epstein DJ, Guthrie TJ i sur. Trends in the indications and survival in pediatric heart transplants: a 24-year single-center experience in 307 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:807–15; discussion 815–6.
- Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA i sur. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med* 2003;348:1647–55.
- Malčić I, Jelušić M, Kniewald H i sur. Epidemiology of cardiomyopathies in children and adolescents: a retrospective study over the last ten years. *Cardiol Young* 2002;12:253–9.
- Towbin JA, Lowe AM, Colan SD i sur. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;296:1867–76.
- Kirk R, Naftel D, Hoffman TM i sur. Outcome of pediatric patients with dilated cardiomyopathy listed for transplant: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1322–8.
- Gajarski R, Naftel DC, Pahl E i sur. Outcomes of pediatric patients with hypertrophic cardiomyopathy listed for transplant. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1329–34.
- Zangwill SD, Naftel D, L'Ecuyer T i sur. Outcomes of children with restrictive cardiomyopathy listed for transplant: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1335–40.
- Gelb BD, Roberts AE, Tartaglia M. Noonan Syndrome and Other RAS/MAPK Pathway Syndromes. U: Muenke M, Kruszka PS, Sable CA, Belmont JW (ur.). *Congenital Heart Disease: Molecular Genetics, Principles of Diagnosis and Treatment*. Basel: Karger; 2015, str. 122–130.
- Canter CE, Naftel DC. Recipient Characteristics. Heart transplantation. U: Fine R, Webber S, Harmon W i sur. (ur.). *Pediatric Solid Organ Transplantation*, 2. izd. Oxford (UK): Blackwell Publishing; 2007, str. 259–64.
- Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD i sur. Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Lancet* 2013; 382:1889–97.
- Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P i sur. Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation* 2005;112:1332–8.
- Maskatia SA, Decker JA, Spinner JA i sur. Restrictive physiology is associated with poor outcomes in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2012;33:141–9.
- Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM i sur. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2007; 115:773–81.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G i sur. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807–16.
- Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P i sur. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003;348:1639–46.
- Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA i sur. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2012; 126:1237–44.
- Planinc D, Buljević B. Kardiomiopatije (Restriktivne kardiomiopatije). U: Malčić I i sur. (ur.). *Prirodne srčane greške od dječje do odrasle dobi – smjernice za liječenje odraslih s prirodnim srčanim greškama (OPSG)*. Zagreb: Medicinska naklada; 2017, str. 271–345 (187–339).
- Denfield SW, Rosenthal G, Gajarski RJ i sur. Restrictive cardiomyopathies in childhood. Etiologies and natural history. *Tex Heart Inst J* 1997;24:38–44.
- Rivenes SM, Kearney DL, Smith EO i sur. Sudden death and cardiovascular collapse in children with restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000;102:876–82.
- Mahle WT, Spray TL, Wernovsky G i sur. Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome: a 15-year experience from a single institution. *Circulation* 2000;102(19 Suppl 3):III136–41.
- Tweddell JS, Hoffman GM, Mussatto KA i sur. Improved survival of patients undergoing palliation of hypoplastic left heart syndrome: lessons learned from 115 consecutive patients. *Circulation* 2002;106 (12 Suppl 1):I82–9.
- Azaki T, Merklinger SL, McCrindle BW i sur. Evolving strategies and improving outcomes of the modified Norwood procedure: a 10-year single-institution experience. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1349–53.
- Chrisant MR, Naftel DC, Drummond-Webb J i sur. Fate of infants with hypoplastic left heart syndrome listed for cardiac transplantation: a multicenter study. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:576–82.
- Guleserian KJ, Armsby LB, Thiagarajan RR i sur. Natural history of pulmonary atresia with intact ventricular septum and right-ventricle-dependent coronary circulation managed by the single-ventricle approach. *Ann Thorac Surg* 2006;81:2250–7; discussion 2258.
- Rychik J, Levy H, Gaynor JW i sur. Outcome after operations for pulmonary atresia with intact ventricular septum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:924–31.

37. Ashburn DA, Blackstone EH, Wells WJ i sur. Determinants of mortality and type of repair in neonates with pulmonary atresia and intact ventricular septum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1000–7; discussion 1007–8.
38. Larsen RL, Eguchi JH, Mulla NF i sur. Usefulness of cardiac transplantation in children with visceral heterotaxy (asplenic and polysplenic syndromes and single rightsided spleen with levocardia) and comparison of results with cardiac transplantation in children with dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;89:1275.
39. Auerbach SR, Smith JK, Gralla J i sur. Graft survival is better without prior surgery in cardiac transplantation for functionally univentricular hearts. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:987–95.
40. Marino BS. Outcomes after the Fontan procedure. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:620–6.
41. Hess J. Long-term problems after cavopulmonary anastomosis: diagnosis and management. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:98–100.
42. Freedom RM, Hamilton R, Yoo SJ i sur. The Fontan procedure: analysis of cohorts and late complications. *Cardiol Young* 2000;10:307–31.
43. Rychik J, Goldberg D, Rand E i sur. End-organ consequences of the Fontan operation: liver fibrosis, protein-losing enteropathy and plastic bronchitis. *Cardiol Young* 2013;23:831–40.
44. Lastinger L, Zaidi AN. The Adult with a Fontan: a Panacea without a Cure? Review of long-term complications. *Circ J* 2013;77:2672–81.
45. Brancaccio G, Carotti A, D'Argenio P i sur. Protein-losing enteropathy after Fontan surgery: resolution after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:484–6.
46. Backer CL, Russell HM, Pahl E i sur. Heart transplantation for the failing Fontan. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1413–9.
47. Bernstein D, Naftel D, Chin C i sur. Outcome of listing for cardiac transplantation for failed Fontan: a multi-institutional study. *Circulation* 2006;114:273–80.
48. Carlo WF, Pearce FB, Kirklin JK. Retransplantation as a successful therapy for post-transplant protein-losing enteropathy. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:472–3.
49. Malčić I, Sauer U, Greil G, Soppa Ch, Vogt M, Kirchner K i sur. Protein losing enteropathy after Fontan operation. *Paediatr Croat* 1998;42:61–68.
50. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R i sur. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:914–56.
51. Thrush PT, Hoffman TM. Pediatric heart transplantation—indications and outcomes in the current era. *J Thorac Dis* 2014;6(8):1080–96. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.06.16.
52. Delgado JF, Sánchez V, de la Calzada CS. Acute rejection after heart transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7(9):1139–49.
53. Cai J, Terasaki PI. Humoral theory of transplantation: mechanism, prevention, and treatment. *Hum Immunol* 2005;66(4):334–42.
54. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME i sur. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J Heart Transplant* 1990;9(6):587–93.
55. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC i sur. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(11):1710–1720.
56. Uber WE, Self SE, Van Bakel AB, Pereira NL. Acute antibody-mediated rejection following heart transplantation. *Am J Transplant* 2007;7(9):2064–74.
57. Reed EF, Demetris AJ, Hammond E i sur. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(2):153–159.
58. Behr TM, Feucht HE, Richter K i sur. Detection of humoral rejection in human cardiac allografts by assessing the capillary deposition of complement fragment C4d in endomyocardial biopsies. *J Heart Lung Transplant* 1999;18(9):904–12.
59. Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant* 2003;3(6):665–73.
60. Mena C, Wencker D, Krumholz HM, McNamara RL. Detection of heart transplant rejection in adults by echocardiographic diastolic indices: a systematic review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19(10):1295–300.
61. Fishbein MC, Kobashigawa J. Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy. *Curr Opin Cardiol* 2004;19(2):166–169.
62. Chantranuwat C, Blakey JD, Kobashigawa JA i sur. Sudden, unexpected death in cardiac transplant recipients: an autopsy study. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(6):683–9.
63. Boucek MM, Mathis CM, Boucek RJ Jr i sur. Prospective evaluation of echocardiography for primary rejection surveillance after infant heart transplantation: comparison with endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1994;13(1 Pt 1):66–73.
64. Kuhn MA, Deming DD, Cephus CE i sur. Moderate acute rejection detected during annual catheterization in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2003;22(3):276–80.
65. Law Y, Boyle G, Miller S i sur. Restrictive hemodynamics are present at the time of diagnosis of allograft coronary artery disease in children. *Pediatr Transplant* 2006;10(8):948–52.
66. Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(1):43–7.
67. Malčić I, Jelašić D, Šarić D i sur. Dijagnostička vrijednost biopsije miokarda i suvremena analiza biopata u dijagramu dijagnostičkog toka primarnih i drugih kardiomiopatija u djece. *Liječ Vjesn* 2004;126:227–34.
68. Schweiger M, Wasler A, Prenner G i sur. The prognostic validity of the ventricular evoked response (VER) signals in cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(11):1730–5.
69. Collins KK, Thiagarajan RR, Chin C i sur. Atrial tachyarrhythmias and permanent pacing after pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22(10):1126–33.
70. Kertesz NJ, Towbin JA, Clunie S i sur. Long-term follow-up of arrhythmias in pediatric orthotopic heart transplant recipients: incidence and correlation with rejection. *J Heart Lung Transplant* 2003;22(8):889–93.
71. Putzer GJ, Cooper D, Keehn C, Asante-Korang A, Boucek MM, Boucek RJ Jr. An improved echocardiographic rejection-surveillance strategy following pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000;19(12):1166–74.
72. Hsu DT. Can non-invasive methodology predict rejection and either dictate or obviate the need for an endomyocardial biopsy in pediatric heart transplant recipients? *Pediatr Transplant* 2005;9(6):697–9.
73. Rosenthal DN, Chin C, Nishimura K i sur. Identifying cardiac transplant rejection in children: diagnostic utility of echocardiography, right heart catheterization and endomyocardial biopsy data. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(3):323–9.
74. Geiger M, Harake D, Halnon N, Alejos JC, Levi DS. Screening for rejection in symptomatic pediatric heart transplant recipients: the sensitivity of BNP. *Pediatr Transplant* 2008;12(5):563–9.
75. Rossano JW, Denfield SW, Kim JJ i sur. B-type natriuretic peptide is a sensitive screening test for acute rejection in pediatric heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(6):649–54.
76. Dengler TJ, Zimmermann R, Braun K i sur. Elevated serum concentrations of cardiac troponin T in acute allograft rejection after human heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(2):405–12.
77. Perez-Villa F, Benito B, Llancaqueo M, Cuppoletti A, Roig E. Elevated levels of serum interleukin-6 are associated with high grade cellular rejection in patients with heart transplantation. *Transplant Proc* 2006;38(9):3012–5.
78. Azzawi M, Hasleton PS, Turner DM i sur. Tumor necrosis factor- α gene polymorphism and death due to acute cellular rejection in a subgroup of heart transplant recipients. *Hum Immunol* 2001;62(2):140–2.
79. Weigel G, Grimm M, Griesmacher A i sur. Adhesion molecule behavior during rejection and infection episodes after heart transplantation. *Clin Chem Lab Med* 2000;38(5):403–8.
80. Horwitz PA, Tsai EJ, Puit ME i sur. Detection of cardiac allograft rejection and response to immunosuppressive therapy with peripheral blood gene expression. *Circulation* 2004;110(25):3815–21.
81. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA i sur.; the International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(1):1–148.
82. Uber WE, Uber LA, VanBakel AB i sur. CD3 monitoring and thymoglobulin therapy in cardiac transplantation: clinical outcomes and pharmacoeconomic implications. *Transplant Proc* 2004;36(10):3245–9.
83. Uber PA, Mehra MR. Induction therapy in heart transplantation: is there a role? *J Heart Lung Transplant* 2007;26(3):205–9.

84. *Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF i sur.* Drug therapy in the heart transplant recipient: part II: immunosuppressive drugs. *Circulation* 2004;110(25):3858–65.
85. *Oyer P, Stinson E, Jamieson S i sur.* Cyclosporin in cardiac transplantation: a 2 and 1/2 year follow-up. *Transplant Proc* 1983;15:2546–52.
86. *Cooney GF, Jeevanandam V, Choudhury S, Feutren G, Mueller EA, Eisen HJ.* Comparative bioavailability of Neoral and Sandimmune in cardiac transplant recipients over 1 year. *Transplant Proc* 1998;30(5):1892–4.
87. *Park SI, Felipe CR, Pinheiro-Machado PG, Garcia R, Tedesco-Silva H Jr, Medina-Pestana JO.* Circadian and time-dependent variability in tacrolimus pharmacokinetics. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21(2):191–7.
88. *Langers P, Press RR, den Hartigh J i sur.* Flexible limited sampling model for monitoring tacrolimus in stable patients having undergone liver transplantation with samples 4 to 6 hours after dosing is superior to trough concentration. *Ther Drug Monit* 2008;30(4):456–61.
89. *Staatz CE, Tett SE.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(1):13–58.
90. *Tsunoda SM, Aweeka FT.* Drug concentration monitoring of immunosuppressive agents: focus on tacrolimus, mycophenolate mofetil and sirolimus. *BioDrugs* 2000;14(6):355–369.
91. *Meiser BM, Groetzner J, Kaczmarek I i sur.* Tacrolimus or cyclosporine: which is the better partner for mycophenolate mofetil in heart transplant recipients? *Transplantation* 2004;78(4):591–8.