

 GRADA®

# TRANSPLANTACE V REKONSTRUKČNÍ CHIRURGII

Edice celoživotního vzdělávání ČLK



Martin Molitor  
a kolektiv



# TRANSPLANTACE V REKONSTRUKČNÍ CHIRURGII

Martin Molitor  
a kolektiv

Edice celoživotního vzdělávání ČLK



GRADA Publishing

**Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy**

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

**MUDr. Martin Molitor, Ph.D., a kolektiv**

## **TRANSPLANTACE V REKONSTRUKČNÍ CHIRURGII**

Edice celoživotního vzdělávání ČLK

**Hlavní autor a editor:** MUDr. Martin Molitor, Ph.D.

**Kolektiv autorů:**

Muayyad Alhefzi, MBBS, Mario A. Aycart, MD, MUDr. Peter Baláž, Ph.D., FEBS, Ericka M. Bueno, PhD, Pierre Delaere, prof., MD, Yannick Diehm, Sebastian Fischer, MD, doc. MUDr. Jiří Froněk, Ph.D., FRCS, FICS, FEBS, MHA, Andrea Grosu-Bularda, MD, MUDr. Ivan Humhej, Takako Kanatani, MD, Nicco Krezdorn, MD, Marco Lanzetta, prof., MD, Stefano Lucchina, MD, doc. MUDr. Mgr. Jiří Minařík, Ph.D., MUDr. Martin Molitor, Ph.D., doc. MUDr. Martin Oliverius, Ph.D., FEBS, Pamela Petruzzo, MD, doc. MUDr. Eva Pokorná, CSc., CETC, Bohdan Pomahac, Assoc. Prof., MD, MUDr. Pavel Trunečka, CSc., Mgr. et Mgr. Marek Orko Vácha, Ph.D., MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D., Dragos Zamfirescu, MD, MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

**Recenzenti:** prof. MUDr. Pavel Pafko, DrSc., prof. MUDr. Jiří Veselý, CSc.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2017

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2017

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 6778. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Vorlová

Sazba a zlom Jakub David

Obrázky ke kapitole 19 převzaty z Delaere P, Molitor M. Tracheal allotransplantation and regeneration. Acta Chir Plast 2016; 58(1): 29–38; obr. 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 8.1, 13.1a, 13.2a, 13.3, 17.1 až 17.3, 18.1 až 18.3, 21.1, 21.2, 22.1 až 22.5, 24.1 až 24.3, 26.1 až 26.5, 31.1 a 31.2 podle podkladů autorů překreslil Jakub David, ostatní obrázky a fotografie dodali autoři.

Počet stran 304

1. vydání, Praha 2017

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

**Autoři a nakladatelství děkují společností CAROLLINUM s. r. o., IVOS Zlín, s. r. o. a Adyton s. r. o., Tescoma s. r. o. a Polytech za podporu, která umožnila vydání publikace.**

**POLYTECH**  
health & aesthetics 

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-0939-5 (ePub)

ISBN 978-80-271-0938-8 (pdf)

ISBN 978-80-247-5546-5 (print)

## Hlavní autor a editor



### **MUDr. Martin Molitor, Ph.D.**

Klinika plastické chirurgie, Nemocnice Na Bulovce  
Budínova 2, Praha 8  
Klinika maxilofaciální chirurgie VFN  
U Nemocnice 2, Praha 2  
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy  
Kateřinská 32, Praha 2  
Česká republika

## Kolektiv autorů



### **Muayyad Alhefzi, MBBS**

Plastic and Reconstructive Surgery Research Fellow  
Center for Restorative and Reconstructive Surgery Research  
Brigham and Women's Hospital  
Harvard Medical School, USA  
Resident in Plastic Surgery  
Jeddah, Saudi Arabia



### **Mario A. Aycart, MD**

Plastic and Reconstructive Surgery Research Fellow  
Center for Restorative and Reconstructive Surgery Research  
Brigham and Women's Hospital  
Harvard Medical School, USA  
Resident in Surgery  
Jeddah, Saudi Arabia



**MUDr. Peter Baláž, Ph.D., FEBS**  
Chirurgická klinika 3. LF UK a FNKV  
Šrobárova 1150/50, Praha 10  
Česká republika



**Ericka M. Bueno, PhD**  
Scientific Director of Plastic Surgery Transplantation  
Center for Restorative and Reconstructive Surgery Research  
Brigham and Women's Hospital  
Harvard Medical School, USA



**Pierre Delaere, Prof., MD**  
Department of Head and Neck Surgery  
University Hospitals Leuven  
Herestraat 49, Leuven  
Belgium



**Yannick Diehm**  
Student Trainee  
Center for Restorative and Reconstructive Surgery Research  
Brigham and Women's Hospital  
Harvard Medical School  
Resident in Surgery, UK



**Sebastian Fischer, MD**

Plastic and Reconstructive Surgery Research Fellow  
Center for Restorative and Reconstructive Surgery Research  
Brigham and Women's Hospital  
Harvard Medical School, USA  
Resident in Plastic Surgery  
BG Trauma Center Ludwigshafen, Germany



**Doc. MUDr. Jiří Froněk, Ph.D., FRCS, FICS, FEBS, MHA**

Transplantcentrum  
Klinika transplantační chirurgie  
Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM)  
Václavská 1958/9, Praha 4  
Česká republika



**Andrea Grosu-Bularda, MD**

Romanian Association of Plastic Surgeons, Clinica ZETTA  
Street Ghita Pădureanu no. 5, Sector 2, Bucharest, Romania  
Carol Davila University of Medicine, Bucharest Emergenci Hospital  
37, Dionisie Lupu Street, Bucharest, Romania



**MUDr. Ivan Humhej**

Neurochirurgická klinika Univerzity J. E. Purkyně  
Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.  
Krajská zdravotní, a.s.  
Sociální péče 3316/12A, Ústí nad Labem  
Česká republika



**Takako Kanatani, MD**

Department of Orthopedic Surgery and Hand Surgery  
Rosai Kobe Hospital  
Kobe, Japan



**Nicco Krezdorn, MD**

Plastic and Reconstructive Surgery Research Fellow  
Center for Restorative and Reconstructive Surgery Research  
Brigham and Women's Hospital  
Harvard Medical School, USA  
Resident in Plastic Surgery  
Hannover Medical School, Germany



**Marco Lanzetta, Prof., MD**

Italian Institute of Hand Surgery  
Monza, Italy



**Stefano Lucchina, MD**

Hand Unit – Surgical Dept  
Locarno's Regional Hospital and Locarno Hand Center  
Locarno, Switzerland





**Doc. MUDr. Mgr. Jiří Minařík, Ph.D.**  
Hemato-onkologická klinika FN Olomouc  
I. P. Pavlova 6, Olomouc  
Česká republika



**MUDr. Martin Molitor, Ph.D.**  
Klinika plastické chirurgie, Nemocnice Na Bulovce  
Budínova 2, Praha 8  
Klinika maxilofaciální chirurgie VFN  
U Nemocnice 2, Praha 2  
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy  
Kateřinská 32, Praha 2  
Česká republika



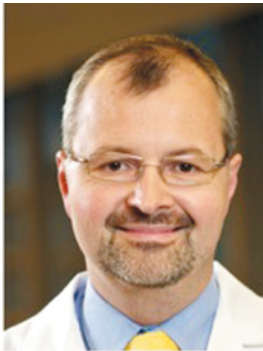
**Doc. MUDr. Martin Oliverius, Ph.D., FEBS**  
Transplantcentrum  
Klinika transplantační chirurgie  
Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM)  
Videňská 1958/9, Praha 4  
Česká republika



**Pamella Petruzzo, MD**  
Dept of Surgery, University of Cagliari  
Italy  
Dept of Transplantation, Hospital Edouard Herriot  
Lyon, France



**Doc. MUDr. Eva Pokorná, CSc., CETC**  
Transplantcentrum, Oddělení odběrů orgánů a transplan-  
tačních databází  
Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM)  
Videňská 1958/9, Praha 4  
Česká republika



**Bohdan Pomahac, Assoc. Prof., MD**  
Associate Surgeon  
Brigham and Women's Hospital  
Harvard Medical School, UK  
Principal Investigator  
Center for Restorative and Reconstructive Surgery Research



**MUDr. Pavel Trunečka, CSc.**  
Transplantcentrum  
Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM)  
Videňská 1958/9, Praha 4  
Česká republika



**Mgr. et Mgr. Marek Orko Vácha, Ph.D.**  
Ústav etiky 3. LF UK a FNKV  
Šrobárova 1150/50, Praha 10  
Česká republika



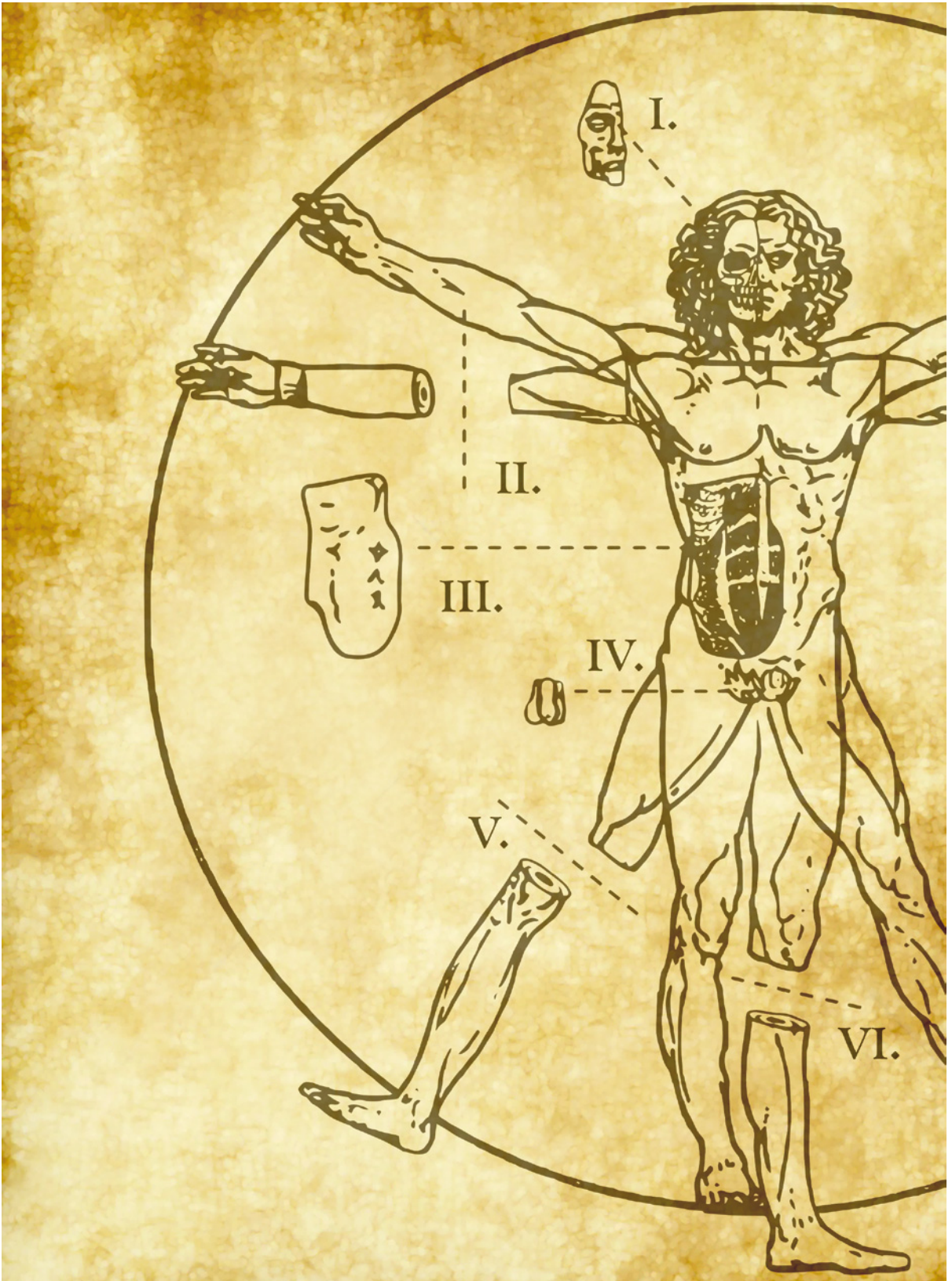
**MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D.**  
Transplantcentrum, Klinika nefrologie  
Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM)  
Václavská 1958/9, Praha 4  
Česká republika



**Dragoș Zamfirescu, MD**  
Romanian Association of Plastic Surgeons, Clinica ZETTA  
Street Ghita Pădureanu no. 5, Sector 2, Bucharest, Romania  
Carol Davila University of Medicine, Bucharest Emergenci  
Hospital  
37, Dionisie Lupu Street, Bucharest, Romania



**MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.**  
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol  
V Úvalu 84, Praha 5  
Česká republika





# Obsah

Seznam zkratk.....	XIX	3.3.2 Nepřímé rozpoznání antigenu .....	18
Předmluva .....	XXIII	3.3.3 Polopřímé rozpoznání antigenu .....	18
Úvod.....	XXV	3.4 Rejckce štěpu .....	18
<b>OBECNÁ ČÁST</b>			
<b>1 The history of composite tissue allograft transplantation (Stefano Lucchina) .....</b>			
<b>3</b>			
1.1 The ancient history, myths and legends .....	3	3.4.1 Fáze senzibilizace.....	19
1.2 The „modern“ history of composite tissue transplantation .....	5	3.4.2 Proliferace a diferenciacie T lymfocytů .....	20
Conclusion .....	11	3.4.3 Efektorová fáze alospecifické odpovědi .....	20
References.....	11	3.5 Hyperakutní rejckce.....	21
<b>2 Terminologie a klasifikace transplantací v rekonstrukční chirurgii (Martin Molitor) .....</b>			
<b>13</b>			
2.1 Terminologie přenosu tkáni v plastické chirurgii .....	13	3.6 Akutní rejckce .....	21
2.2 Terminologie jedinců podle vztahu k transplantované tkáni .....	13	3.6.1 Akutní T buňkami zprostředkovaná rejckce .....	21
2.3 Terminologie transplantací podle vztahu dárce-příjemce .....	13	3.6.2 Akutní protilátkami zprostředkovaná rejckce .....	22
2.4 Terminologie transplantace tkáňových celků užitých v rekonstrukční chirurgii.....	14	3.7 Chronická rejckce .....	22
2.5 Klasifikace vaskularizovaných kompozitních alograftů dle komplexnosti.....	14	3.8 Snižování rizika rejckce.....	22
Závěr .....	14	Závěr .....	23
Literatura .....	15	Literatura .....	23
<b>3 Transplantační imunologie (Mariana Wohlfahrtová) .....</b>			
<b>17</b>			
3.1 Druhy štěpů .....	17	<b>4 Imunosuprese po transplantaci kompozitních vaskularizovaných štěpů (Pavel Trunečka) .....</b>	
3.2 Vrozená a získaná imunita .....	17	<b>25</b>	
3.3 Antigeny HLA systému .....	17	4.1 Přehled základních imunosupresiv užívaných při transplantacích VCA.....	25
3.3.1 Přímé rozpoznání antigenu.....	18	4.1.1 Blokátory kalcineurinu .....	25
		4.1.2 Kortikosteroidy .....	26
		4.1.3 Antiproliferativní látky .....	26
		4.1.4 mTOR inhibitory .....	26
		4.1.5 Antilymfocytární protilátky .....	27
		4.1.6 Imunosupresiva blokující B buněčnou odpověď .....	27
		4.2 Strategie preventivní imunosuprese .....	27
		4.3 Léčba rejckce.....	28
		4.4 Problémy současné imunosuprese.....	29
		Závěr .....	30
		Literatura .....	30
		<b>5 Klasifikace a specifika rejckce vaskularizovaných kompozitních alotransplantátů (Martin Molitor) .....</b>	
		<b>33</b>	
		5.1 Antigenní rozdílnost tkáni.....	33

5.2 Vztah mezi objemem transplantované tkáně a rejekcí .....	34	7.5 Transplantace u nemocných s preexistujícím nádorovým onemocněním .....	67
5.3 Split tolerance .....	34	7.6 Léčba nádorů v imunosuprimovaném terénu .....	69
5.4 Vizuální a histologické známky rejekce kůže .....	34	7.7 Onkologické riziko u rekonstrukčních transplantací .....	69
5.5 Kůže jako marker rejekce jiných tkání nebo orgánů .....	39	Literatura .....	69
5.6 Akutní rejekce VCA .....	40		
5.7 Chronická rejekce VCA .....	40		
Literatura .....	41		
<b>6 Transplantation tolerance (Dragos Zamfirescu, Andreea Grosu-Bularda) .....</b>	<b>43</b>	<b>8 Etické otázky transplantální medicíny (Marek Orko Vácha) .....</b>	<b>73</b>
6.1 Definition of terms .....	43	8.1 Typy transplantátů .....	73
6.2 Key players of immune response in allotransplantation .....	44	8.2 Odběry orgánů živých dárců pro účely transplantací .....	73
6.2.1 Major histocompatibility complex .....	44	8.2.1 McFall versus Shimp .....	73
6.2.2 T-lymphocytes .....	45	8.2.2 Kompenzace žijících dárců .....	74
6.2.3 Antigen presenting cells .....	45	8.2.3 Renada Daniel-Patterson .....	74
6.2.4 Natural killers cells (NK cells) .....	45	8.2.4 Etický pohled na evropskou transplantální legislativu .....	74
6.3 Central and peripheral tolerance .....	46	8.3 Odběry orgánů z mrtvých pro účely transplantací .....	75
6.3.1 Central tolerance .....	46	8.3.1 Smrt .....	75
6.3.2 Peripheral tolerance .....	46	8.3.2 Dárci s nebijícím srdcem .....	76
6.4 Strategies for inducing transplant tolerance .....	46	8.3.3 Odběr orgánů z mrtvých .....	76
6.4.1 Strategies based on T cell depletion .....	46	8.3.3.1 Opting-in (předpokládaný nesouhlas) .....	76
6.4.1.1 The non-selective T cell-depletion .....	47	8.3.3.2 Opting-out (předpokládaný souhlas) .....	76
6.4.1.2 Selective T cell-depletion .....	47	8.3.3.3 Required request (povinná volba, povinné požádání) .....	77
6.4.2 Donor-Specific Transfusions .....	48	8.3.3.4 Routine salvaging (rutinní odběr, odběry jako běžná praxe) .....	77
6.4.3 Targeting of Co-stimulatory Pathways .....	48	8.4 Česká republika .....	77
6.4.3.1 The immunoglobulin superfamily .....	49	8.4.1 Transplantační zákon .....	77
6.4.3.2 TNF family members .....	50	8.4.2 Občanský zákoník .....	78
6.4.3.3 Adhesion molecule blockade .....	50	8.5 Náboženské perspektivy .....	78
6.5 Cell-base therapies and induction of transplant tolerance .....	51	8.5.1 Buddhismus .....	78
6.5.1 Chimerism and tolerance .....	51	8.5.2 Judaismus .....	78
6.5.2 Dendritic cells .....	53	8.5.2.1 Zemřelí dárci .....	78
6.5.3 T-regulatory cells .....	54	8.5.2.2 Žijící dárci .....	79
6.5.4 Mesenchymal stem cells .....	55	8.5.3 Katolická církev .....	79
6.6 Clinical Immunomodulatory Protocols in VCA .....	55	Literatura .....	79
Conclusions .....	56		
References .....	56		
<b>7 Imunosupresivní léčba a onkogeneze (Jiří Minařík) .....</b>	<b>65</b>	<b>9 Psychologické a sociální aspekty rekonstrukčních transplantací (Martin Molitor) .....</b>	<b>81</b>
7.1 Kalcineurinové inhibitory .....	66	9.1 Historie vnímání tělesné dokonalosti .....	81
7.2 mTOR inhibitory .....	66	9.2 Psychologická příprava před transplantací .....	82
7.3 Antimetabolity .....	67	9.3 Psychické zhodnocení benefitu a rizika .....	82
7.4 Ostatní imunosupresiva .....	67	9.4 Vnímání exponovanosti transplantovaného orgánu .....	83
		9.5 Funkce transplantovaného orgánu .....	83

9.6 Vztah veřejnosti k rekonstrukčním transplantacím .....	83	<b>11 Transplantace v dětském věku</b> ( <i>Jakub Zieg, Martin Molitor</i> ) .....	<b>103</b>
9.7 Tlak masmédií .....	83	11.1 Imunosupresivní léčba .....	103
9.8 Psychologické aspekty transplantace ruky.....	84	11.2 Růst dětí po transplantaci solidních orgánů .....	104
9.9 Psychologické aspekty transplantace obličeje .....	85	11.3 Psychosociální aspekty transplantací u dětí....	104
9.10 Psychologické otázky transplantace reprodukčních orgánů.....	86	11.4 Tranzice – přechod od pediatrické péče k dospělosti.....	104
9.11 Selhání psychologické přípravy před rekonstrukční transplantací .....	87	11.5 Tolerance po transplantaci – cíl do budoucna .....	105
Závěr .....	89	11.6 Vaskularizované kompozitní alotransplantace u dětí .....	105
Literatura .....	89	11.7 Etické aspekty transplantace VCA u dětí.....	105
<b>10 Právní aspekty vaskularizovaných kompozitních alograftů a registry</b> ( <i>Eva Pokorná, Martin Molitor</i> ).....	<b>93</b>	11.8 Anatomické aspekty VCA u dětí.....	105
10.1 Současné právní postavení VCA ve světě .....	93	11.9 Funkce VCA po transplantaci u dětí .....	106
10.2 Právní a sociální důsledky provádění VCA .....	94	11.10 Růst transplantovaných VCA.....	106
10.3 Právní normy pro odběry orgánů a transplantace v České republice.....	94	11.11 Provedené VCA u dětí .....	107
10.4 Právní předpisy upravující odběry a transplantace orgánů a tkání .....	95	Závěr .....	107
10.5 Diagnostika smrti u dárců orgánů.....	95	Literatura .....	107
10.5.1 Nevratná zástava krevního oběhu.....	95	<b>12 Vaskularizované kompozitní alotransplantáty – výhled do budoucnosti</b> ( <i>Martin Molitor</i> ).....	<b>109</b>
10.5.2 Smrt mozku.....	98	12.1 Ekonomické faktory .....	109
10.5.2.1 Podmínky a předpoklady diagnózy smrti mozku .....	98	12.2 Budování klinických center .....	109
10.5.2.2 Klinické známky smrti mozku .....	98	12.3 Výběr dárce.....	110
10.5.2.3 Instrumentální vyšetření smrti mozku.....	98	12.4 Výzkum regenerace nervů a kortikální reintegrace .....	110
10.6 Právní kontraindikace možného dárce k odběru orgánů.....	98	12.5 Rehabilitace.....	110
10.7 Sdělení předpokládaného odběru osobě blízké.....	99	12.6 Donor specifická tolerance .....	111
10.8 Odběr orgánů od zemřelého dárce, který je cizinec.....	99	12.7 Simultánní (konkomitantní) transplantace....	111
10.9 Mezinárodní spolupráce .....	99	12.8 Registr transplantací.....	112
10.10 Zákaz finančního prospěchu nebo jiných výhod a obchodování s tkáněmi a orgány.....	99	Literatura .....	112
10.11 Kontraindikace odběru orgánů z medicínských důvodů .....	100	<b>13 Odběry orgánů pro účely transplantace</b> ( <i>Peter Baláž</i> ) .....	<b>115</b>
10.12 Posuzování zdravotní způsobilosti zemřelého dárce dle právních norem.....	100	13.1 Zemřelí dárci orgánů a tkání.....	115
10.13 Právní aspekty transplantací kompozitních tkání v České republice .....	100	13.2 Kategorie dárců .....	115
10.14 Etická komise .....	101	13.3 Organizace multiorgánového odběru .....	116
Literatura .....	101	13.4 Chirurgická technika multiorgánového odběru .....	116
		13.4.1 Chirurgická technika odběru u HBD....	116
		13.4.2 Fáze odběru orgánů .....	116
		13.4.3 Chirurgická technika odběru u NHBD .....	118
		13.5 Konzervace orgánů .....	119
		Literatura .....	119
		<b>14 Experimental vascularized composite allotransplantation</b> ( <i>Dragos Zamfirescu, Takako Kanatani, Martin Molitor</i> ,	

<i>Andreea Grosu-Bularda, Mihail Climov, Andrei Stefanescu, Launa Lazarescu</i> ).....	121
14.1 Vascularised composite allotransplantation....	121
14.2 Microsurgical models for vascularized composite allotransplantation.....	122
14.3 VCA experimental models in rats .....	122
14.3.1 Hind limb transplantation in rats .....	123
14.3.2 Orthotopic hind limb allogeneic transplantation on rats .....	123
14.3.3 Heterotopic hind limb allogeneic transplantation on rats at knee level....	125
14.3.4 Heterotopic hind limb isogeneic transplantation on rats .....	126
14.3.5 Heterotopic femoral osteomyocutaneous allogeneic transplantation on rats.....	126
14.3.6 Heterotopic knee allogeneic transplantation on rats .....	127
14.3.7 Heterotopic calf osteomyocutaneous composite graft allogeneic transplantation on rats .....	128
14.3.8 Simultaneous hind limb and femur osteomyocutaneous composite graft allogeneic transplantation on rats – combined orthotopic (hind limb) and heterotopic (femur) positioning.....	128
14.3.9 Heterotopic tail allogeneic transplantation on rats .....	129
14.3.10 Heterotopic toe-to-thumb allogeneic transplantation on rats.....	131
14.3.11 Orthotopic hemiface allogeneic transplantation on rats.....	133
14.3.12 Heterotopic sternal allogeneic transplantation on rats.....	134
14.3.13 Orthotopic ear allogeneic transplantation on rats .....	135
14.4 Immunosuppressive therapy .....	136
14.5 Tolerance induction.....	136
Conclusion .....	136
References.....	136

## SPECIÁLNÍ ČÁST

<b>15 Hand transplantation – the present and the future</b> <i>(Palmina Petruzzo, Marco Lanzetta)</i> .....	<b>141</b>
15.1 History and definition .....	141
15.2 Selection of candidates .....	141
15.3 Surgical procedure and rehabilitation program.....	141
15.4 Immunosuppression.....	142
15.5 Patient and graft survival .....	143

15.6 Outcomes.....	143
Conclusions.....	144
References.....	145

<b>16 Face transplantation</b> ( <i>Nicco Krezdorn, Mario A. Aycart, Muayyad Alhefzi, Sebastian Fischer, Yannick Diehm, Ericka M. Bueno, Bohdan Pomahac</i> ).....	<b>147</b>
16.1 Indications and patient selection .....	147
16.2 Principles and procedural details.....	147
16.3 Functional outcomes .....	150
16.3.1 Immunological aspects.....	151
16.4 Complications .....	152
16.5 Revisions .....	152
16.6 Future directions.....	153
16.6.1 Graft preservation .....	153
16.6.2 Donor pool expansion .....	153
16.6.3 Optimization of immunosuppression....	153
16.6.4 Graft monitoring and diagnosis of rejection.....	153
16.6.5 Outcomes reporting.....	153
References.....	154

<b>17 Transplantace jazyka</b> ( <i>Martin Molitor</i> ) .....	<b>157</b>
17.1 Replantace jazyka.....	157
17.2 Transplantace jazyka v experimentu .....	158
17.3 Transplantace jazyka v klinické praxi .....	158
Závěr .....	160
Literatura .....	160

<b>18 Transplantace laryngu</b> ( <i>Martin Molitor</i> ).....	<b>161</b>
18.1 Transplantace laryngu v experimentu.....	161
18.2 Klinická transplantace laryngu .....	164
18.3 Výběr dárce k transplantaci laryngu.....	166
Závěr .....	167
Literatura .....	167

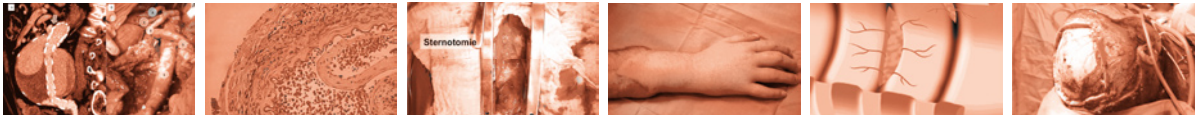
<b>19 Transplantace trachey</b> ( <i>Martin Molitor, Pierre Delaere</i> ) .....	<b>171</b>
19.1 Transplantace trachey v experimentu .....	171
19.2 Klinická transplantace trachey.....	173
19.3 Kombinace alogenní transplantace trachey a tkáňového inženýrství .....	177
Závěr .....	178
Literatura .....	178

<b>20 Transplantace v oblasti skalpu</b> <i>(Martin Molitor)</i> .....	<b>181</b>
20.1 Syngenní transplantace skalpu .....	181
20.2 Alogenní transplantace v oblasti skalpu .....	182



Závěr .....	187	25.5 Experimental human research .....	219
Literatura .....	187	25.6 Transplantation of human uterus in clinical practice.....	220
<b>21 Transplantace krku (Martin Molitor).....</b>	<b>189</b>	25.7 The Czech uterus transplant trial.....	224
Literatura .....	190	Conclusion .....	226
		Reference .....	226
<b>22 Transplantace břišní stěny (Martin Molitor, Martin Oliverius) .....</b>	<b>191</b>	<b>26 Transplantace penisu (Martin Molitor).....</b>	<b>231</b>
22.1 Anatomické poznámky .....	191	26.1 Replantace penisu .....	231
22.2 Výběr dárce břišní stěny .....	192	26.2 Anatomické poznámky .....	231
22.3 Transplantace břišní stěny v experimentu .....	192	26.3 Imunosupresivní terapie u transplantace penisu .....	233
22.4 Transplantace břišní stěny v klinické praxi .....	193	26.4 Transplantace penisu v experimentu.....	233
22.5 Rejekce břišní stěny .....	198	26.5 Klinická transplantace penisu .....	234
22.6 Syngenní transplantace oboustranného DIEP laloku .....	199	Závěr .....	236
Závěr .....	199	Literatura .....	237
Literatura .....	200		
<b>23 Transplantace kostí a kloubů (Martin Molitor) .....</b>	<b>203</b>	<b>27 Transplantace šlach (Martin Molitor) .....</b>	<b>239</b>
23.1 Transplantace kloubů a kostí v experimentu.....	203	27.1 Imunologické vlastnosti šlach .....	239
23.2 Transplantace nevaskularizovaných osteocondrálních alogenních štěpů v klinické praxi .....	204	27.2 Hojení a inkorporace šlachových alotransplantátů .....	239
23.3 Transplantace alogenních nevaskularizovaných malých kloubů v klinické praxi .....	205	27.3 Indikace ke šlachové allotransplantaci .....	240
23.4 Transplantace vaskularizovaných osteocondrálních alogenních segmentů v klinické praxi .....	206	27.4 Transplantace šlach v experimentu .....	240
23.5 Klinická transplantace kryoprezervovaných vaskularizovaných kostních segmentů.....	207	27.5 Klinické využití alogenních šlachových štěpů.....	242
Závěr .....	207	Závěr .....	243
Literatura .....	208	Literatura .....	244
<b>24 Transplantace dolní končetiny (Martin Molitor) .....</b>	<b>211</b>	<b>28 Transplantace nervů (Martin Molitor, Ivan Humhej).....</b>	<b>247</b>
24.1 Transplantace dolní končetiny v experimentu .....	211	28.1 Transplantace alogenních nervových štěpů.....	250
24.2 Transplantace dolní končetiny v klinické praxi.....	211	28.2 Odběr nervových štěpů.....	251
Závěr .....	214	28.3 Rejekce nervového alogenního štěpu .....	251
Literatura .....	214	28.4 Imunosupresivní terapie při použití alogenních nervových štěpů.....	251
<b>25 Uterus transplantation (Jiří Fronek, Martin Molitor).....</b>	<b>215</b>	28.5 Neuroregenerační efekt tacrolimu .....	251
25.1 The concept of uterus transplantation.....	216	28.6 Regenerace nervů v rámci vaskularizovaných kompozitních allotransplantátů .....	252
25.2 Ethical issues of uterus transplantation .....	216	28.7 Transplantace nervů v experimentu .....	252
25.3 The uterus transplant graft donor.....	217	28.8 Transplantace nervů v klinické praxi .....	253
25.4 Transplantation of the uterus in an experiment.....	218	28.9 Klinické využití decelularizovaných nervových štěpů.....	254
		Závěr .....	256
		Literatura .....	256
		<b>29 Transplantace cévních alogenních štěpů (Peter Baláž) .....</b>	<b>261</b>
		29.1 Indikace k použití cévních alogenních štěpů.....	261

29.2 Rozdělení cévních alograftů .....	261	Literatura .....	267
29.3 Legislativa odběru cévních alograftů.....	262		
29.4 Odběr a konzervace cévních alograftů.....	262		
29.5 Imunosupresivní léčba po implantaci cévního alograftu .....	263		
Literatura .....	263		
<b>30 Anorektální transplantace</b> <i>(Martin Molitor)</i> .....	<b>265</b>		
30.1 Experimentální animální modely anorektální transplantace .....	265		
30.2 Experimentální humánní anorektální transplantace .....	266		
30.3 Klinická transplantace anorektálního komplexu .....	266		
Závěr .....	266		
		<b>31 Komplexní raritní transplantace</b> <b>vaskularizovaných kompozitních tkání</b> <i>(Martin Molitor)</i> .....	<b>269</b>
		31.1 Transplantace horní končetiny mezi dvojčaty .....	269
		31.2 Transplantace dolní končetiny mezi siamskými dvojčaty .....	271
		Literatura .....	272
		<b>Rejstřík</b> .....	<b>273</b>
		<b>Souhrn</b> .....	<b>277</b>
		<b>Summary</b> .....	<b>278</b>



## Seznam zkratek

---

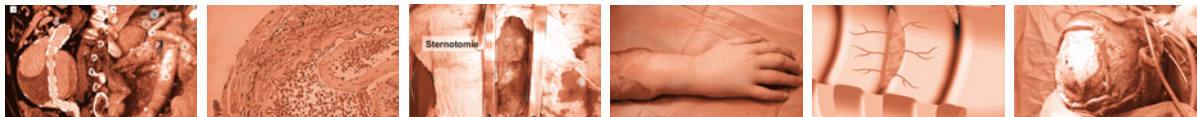
a	arteria
AD	Asystolic Donor
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrom
AMR	Antibody Mediated Rejection
AP-1	Activating Protein 1
APC	Antigen Presenting Cell
ATG A	anti-thymocyte Globulin
AUFI	Absolute Uterine Factor Infertility
BM	bone marrow
BMC	bone marrow concentrate
BMI	body mass index
BWH	Brigham and Women's Hospital
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Complement Dependent Cytotoxicity
CMV	cytomegalovirus
CNI	Calcineurin Inhibitors
CNS	Central Nervous System
COT	Clinical Operational Tolerance
CS	Cold Storage
CsA	cyklosporin A
CT	Computed Tomography
CTA	Composite Tissue Allotransplantation
CTLA	Cytotoxic T-lymphocyte Antigen
CTT	Composite Tissue Transplantation
ČSARIM	Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
ČSIM	Česká společnost intenzivní medicíny
ČTS	Česká transplantologická společnost
DASH	Disabilities of the Arm Shoulder and Hand
DBD	Donor after Brain Death
DBTL	Double-Ballon Tripple-Lumen
DC	Dendritic Cells
DCD	Donor after Cardiac Death
DHODH	dihydroorotatdehydrogenasis
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DSA	Donor Specific Antibodies
DST	Donor Specific Tolerance
DST	Donor Specific Transfusion
E-E	end-to-end

E-S	end-to-side
EBV	Epstein-Barr virus
EC	Euro-Collins
ET	embryotransfer
EU	European Union
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Federation International of Gynaecology and Obstetrics
FT	Facial Transplantation
FXCM	Flow Cytometry Cross-Match
Gdf	gene Differentiation Factor
GITR	Glucocorticoid-Induced TNF Receptor
GVHD	Graft Versus Host Disease
HBD	Heart Beating Donor
HbSAg	Hepatitis B Surface Antigen
HCV	Hepatitis C virus
HHV	Human Herpes Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HMP	Hypotermic Machine Perfusion
HPV	Human Papilloma Virus
HSV	Herpes Simplex Virus
HTK	Histidin-Tryptofan-Ketoglutarat
HTSS	Hand Transplant Score System
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
IFN	interferon
Ig	immunoglobulin
IL	interleukin
IMPDH	inosinmonophosphatdehydrogenasis
IRHCTT	International Registry of Hand and Composite Tissue Transplantation
IS	immunosupression
ISHCTAS	International Hand and Composite Tissue Allotransplantation Society
IVF	in vitro fertilisation
IVFP	in vitro fertilisation programme
JAK	Janus Kinase
JIP	jednotka intenzivní péče
KPR	kardiopulmonální resuscitace
KST	Koordinační středisko transplantací
LFA	Lymphocyte Function-Associated Antigen
MCPV	Merkell Cells Polyoma Virus
MGH	Massachusetts General Hospital
MHC	Major Histocompatibility Complex
MICA	Minor Histocompatibility Antigen
MMF	Mycophenolate mofetil
MOO	Multiorgan Obtaining Organisation
MPA	mycophenol acid
MRI	Magnetic Resonance Imaging
mRNA	mitochondric ribonucleic acid
mTOR	mammalian Target OF Rapamycine
MZ ČR	Ministerstvo zdravotnictví České republiky
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NF-κB	Nuclear Factor B

---

NFAT	Nuclear Factor Activated T-cells
NHBD	Non-Heart Beating Donor
NHS	National Health System
non-HLA	Non-Human Leukocyte Antigen
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
PI-3K	phosphoinositid 3-kinase
PN	peripheral nerve
PRA	Panel Reactive Antibody
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disease
RNA	ribonucleic acid
RTG	rentgen
SMAS	Superficial Musculo-Aponeurotic System
SOT	Solid Organs Transplantation
Tac	tacrolimus
TBI	total body irradiation
TCMR	T-cell Mediated Rejection
TCR	T-cell's Receptor
TGF	Tumor Growth Factor
TLR	Toll-like receptor
TNF	Tumor Necrosis Factor
Tregs	T-regulatory Cells
UK	United Kingdom
UNOS	United Network for Organ Sharing
USA	United States of America
USD	United States Dollar
UV	ultraviolet
UVA	ultraviolet A
UW	University of Wisconsin
v	vena
VBMT	Vascularized Bone Marrow Transplantation
VCA	Vascularized Composite tissue Allograft
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VRAM	Vertical Rectus Abdominis Muscle
WHO	World Health Organisation





# Předmluva

Vážená čtenářko, vážený čtenáři,

v ruce držíte unikátní knihu. Transplantační medicína je typickým příkladem multioborové medicíny a dát dohromady tak široký kolektiv těch nejlepších autorů z dané oblasti je malý zázrak. V případě této knihy se podařilo dát dohromady dokonce mezinárodní tým předních odborníků v oblasti transplantační medicíny.

Kniha je rozdělena do dvou částí. V první – obecné, jsou probírány nové poznatky z transplantační imunologie a z dalších souvisejících oborů. V části speciální jsou poté probírány některé nové a vzácné transplantace. O transplantacích ledvin, srdce, jater a slinivky bylo napsáno velké množství knih a je proto správné, že o těchto transplantacích autoři nepíší.

Mezi ty vzácné patří zcela jistě transplantace v oblasti hlavy, ať obličeje, nebo vlasaté části, transplantace krku, trachey, ale i břišní stěny. Dalšími příklady těchto transplantací je například transplantace dělohy, penisu či anorektální oblasti. K problematice, kterou se já zabývám, jsou nejbližší práce o použití cévních štěpů.

Myslím si, že se jedná o knihu, která by neměla scházet v knihovně žádného odborníka zabývajícího se transplantační medicínou a měla by být v každé nemocniční knihovně, protože s pacienty, u kterých by byla některá vzácnější transplantace indikována, se budou v budoucnu nepochybně setkávat i lékaři všech nemocničních zařízení.

Kniha má tak veliký seznam citací, že si neumím komplexnější ani představit.

Závěrem bych chtěl říci, že kniha je zcela jistě významným přínosem poznání pokroku v této krásné oblasti medicíny.

*prof. MUDr. Jan Pirk, DrSc.*

Kolektiv autorů plastického chirurga MUDr. Martina Molitora si předsevzal shrnout současný pohled a zkušenosti v oblasti transplantací tkáňových celků v rekonstrukční chirurgii. Dosud nebyla tato problematika v české literatuře komplexně tímto způsobem zpracována. Podrobně a přitom přehledně jsou probrány mechanismy transplantační imunologie, od kterých se odvíjí pochopení základních principů transplantací. Díky mravenčímu úsilí autorů je k dispozici přehledná historie transplantační chirurgie včetně popisů prvních klinických případů.

Z více úhlů pohledů jsou diskutované etické a psychologické otázky, které s sebou přenosy tkání z jiného těla přinášejí.

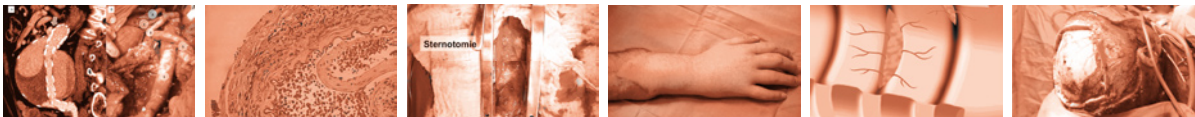
V dnešní době patří transplantace viscerálních orgánů mezi složité, ale již standardizované operace, jejichž množství rok od roku narůstá. S pacienty po transplantacích se stále častěji setkávají lékaři z jiných specializací, kteří musejí reagovat a přizpůsobovat svoji léčbu pacientů vzhledem ke specifickým jejich následné imunosupresivní terapii a s nimi souvisejícími vedlejšími zdravotními nálezy.

Kniha svým širokým záběrem je tak určena nejen specialistům podílejících se na transplantačních programech, ale i všem ostatním, kteří chtějí získat ucelený přehled v této problematice. Zkušenosti a výsledky získané z transplantací jednotlivých orgánů otevřely v poslední době nové možnosti v rekonstrukční plastické chirurgii. Transplantace obličeje, ruky, břišní stěny, penisu a dalších oblastí zatím nepatří mezi rutinní výkony, jejich výsledky ale ukazují v budoucnu směr i naději pro řadu jinak neřešitelných stavů pacientů.

*doc. MUDr. Andrej Sukop, Ph.D.*







# Úvod

„Operace, kterých cílem je napravit deformace, představují nejbrilantnější triumf chirurgie.“ (Alfred A. L. M. Velpeau, 1795–1867)

*Transplantovat křídla orlů na tělo lva s obličejem a myslí lidské bytosti není začátek chimérismu. Je to základní filozofie plastické chirurgie – kreativita.* (John M. Converse, 1980)

Nemocnému muži zbývalo pouze pár hodin života. Nemoc mu zachvátila celou pravou nohu a on už jen čekal na smrt, která pro něho bude vysvobozením, protože nesmírně trpěl. Muž byl obyčejným člověkem, kostelníkem římské baziliky zasvěcené svatému Kosmovi a Damiánovi (dvěma bratřím lékařům, kteří podstoupili mučednickou smrt stětím, jelikož se nechtěli vzdát víry a byli později prohlášeni za svaté). V posledních hodinách svého života se na ně nemocný obracel ve svých modlitbách a prosil je o pomoc. Nakonec upadl do hlubokého spánku a zdál se mu sen o svatých bratřích. Jeden držel v ruce nůž a druhý podnos s různými mastmi.

„Kde vezmeme zdravou nohu, kterou bychom mohli nahradit tuhle těžce nemocnou?“ zeptal se jeden z nich. „Na hřbitově svatého Petra byl dnes pochován jeden Etiopan,“ odpověděl druhý. „Vezmeme nohu jemu a dejme ji tomuto zbožnému trpícímu, jenž nás tolik prosil o pomoc.“ Za několik hodin se muž probudil a měl dojem, že je po smrti. Krutá bolest, která mu předtím pronikala celou končetinou, byla pryč. Ohromeně se na svou nohu podíval – byla naprosto zdravá. Byla však úplně černá, jako by ji někdo natřel smolou.

Uvedený příběh je součástí sbírky životopisů světců s názvem *Legenda Aurea*, pocházející z roku 1260 od italského dominikánského mnicha Jakuba de Voragine. Událost se měla stát 348 let po Kristu. Jen těžko lze předpokládat, že k uvedenému skutku reálně

došlo, je však vidět, že možnost náhrady nemocných či chybějících částí těla stejnou částí od jiného jedince se v myslích lidí objevuje před mnoha staletími.

Náhrada podobného podobným, obnovení vzhledu a funkce je základním kamenem rekonstrukční chirurgie. V případě, že nelze využít tkáň dostupné u stejného jedince, se logicky nabízí myšlenka využití tkání od jedinců jiných. Transplantace kompozitních tkání, nebo také vaskularizované kompozitní alotransplantace, jsou novou rozvíjející se oblastí transplantací medicíny a rekonstrukční chirurgie, která nabízí léčebnou možnost pro komplexní tkáňové defekty obnovou struktury, tvaru a funkce.

Můj zájem pro využití konceptu transplantace vaskularizovaných kompozitních alograftů se naplno rozvinul v době mého ročního působení v The Microsearch Foundation of Australia v Sydney pod vedením prof. E. Owena a prof. M. Lanzetty. Tito dva obdivuhodní lékaři, vědci a nadšenci byli členy přípravného i operačního týmu první úspěšné transplantace ruky v roce 1998 a vedli první krůčky této léčebné metody od experimentu ke klinickému využití. Bylo mi velkou ctí je osobně poznat a pracovat pod jejich vedením a zůstává to pro mě velkou inspirací pro celý zbytek života (**obr. 1**).

Možnosti rekonstrukčních transplantací jsou nesmírné. Jsou však v povědomí laické, ale i odborné veřejnosti v ústraní a povědomí o jejich indikacích, provádění i celkovému smyslu je velmi neuspořádané.

Dovolujeme si proto předložit ucelenou publikaci o této problematice. Monografie zahrnuje širokou škálu rekonstrukčních transplantací, jejichž cílem je náhrada chybějící funkce, která není nutná pro přežití organismu jako fyzické jednotky. Smyslem těchto operací je rekonstrukce funkce a/nebo tvaru s cílem zlepšit kvalitu života, navrátit životu jedince plnost a často i smysl. Samotný pojem rekonstrukční transplantace se v literatuře neobjevuje a používáme



**Obr. 1** S profesorem Earl Owenem před The Microsearch Foundation of Australia (z archivu autora)

ho zde právě z důvodu zdůraznění hlavní idey těchto operací, kterou není „záchrana života“ ale „rekonstrukce života“.

Publikace vznikla spoluprací širokého týmu autorů, kterým byl ponechán prostor pro prezentování vlastní filozofie při psaní příslušné kapitoly. Proto se členění i celkový koncept jednotlivých kapitol mohou lišit. Domníváme se však, že to odborné stránce neškodí a publikaci jako celek spíše obohacuje. Omlouváme se zde i za různou terminologii, která není jednotná v odborných publikacích ve světovém měřítku. Setkáte se zde s různými pojmy označujícími stejný výkon (alotransplantace – homotransplan-

tace, composite tissue transplantation-vascularized composite allotransplant apod.). Jsme však přesvědčeni, že lidé srozumění s problematikou se budou orientovat dobře, a pro ty, kteří se transplantacemi nezabývají, jsou pojmy v kapitolách vysvětleny a užity srozumitelným způsobem.

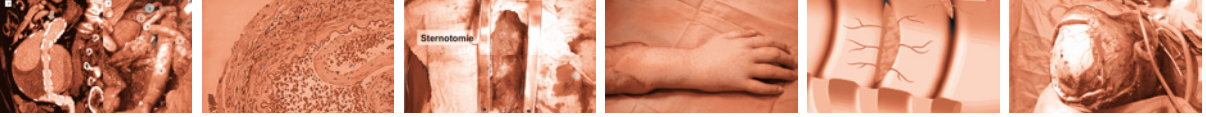
Nakonec bychom rádi upozornili na to, že čas rychle plyne. V době, kdy budete číst tuto knihu, budou už některé informace zastaralé či neúplné. Je to bohužel údělem všech publikací z oblasti medicíny, ale i z jiných, rychle se rozvíjejících oborů.

*MUDr. Martin Molitor, Ph.D.*

# Obecná část

---





# The history of composite tissue allograft transplation

Stefano Lucchina

## 1.1 The ancient history, myths and legends

Previous reports say that transplantation as a surgical procedure dates as far back into human history as cave paintings. However there is no solid evidence from the archaeological records from the Bronze Age that skulls from this time were subjected to trephination with the aim to relieve intracranial pressure (a disc of bone removed and later replaced as an orthotics autograft). And in spite of previous reports about myths and legends from Egypt, India, China, and early Christendom there is no solid evidence that ancient civilizations performed surgery on living humans and certainly nothing, mythological or otherwise, in the way of transplantation. In ancient

India as far as 3000 years BC there is description of nose reconstruction in written hymn Rig Veda. The second episode of Indian encyclopaedia Ayurveda – Sushruta Samhita reported that in 800 BC the surgeon grafted a new nose from skin flaps.

From the earliest time physicians have sought divine help in their healing endeavours. In the early Christian era there were four patron saints of medicine, all from Asia and all educated in the Greek medical tradition. They were the apostle Luke, saints Cosmas and Damian and saint Pantelemon. Through the centuries they have served as worthy role models for the physicians who have invoked their aid. The first reference of a transplanted extremity dates back to 348 AD and the sainted twins Cosmas and



**Fig. 1.1** *Sts. Cosmas and Damian (cca 1370–1375), Master of the Rinuccini Chapel (Matteo di Pacino) (Italian, active 1350–1375), tempera and gold leaf on panel. North Carolina Museum of Art, Raleigh, gift of the Samuel H. Kress Foundation*



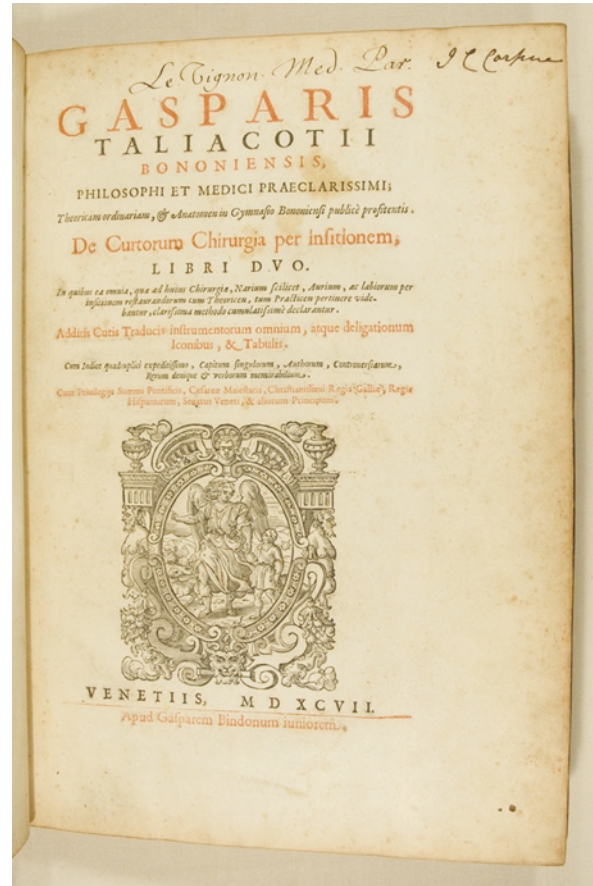
Damian. It is described in „Legenda Aurea“ – a collection of biographies of saints coming from Italian Dominican monk Jacob de Voragine. According to sources a physician, St. Cosmas, and a surgeon, St. Damian, removed the gangrenous leg of a sleeping man, and replaced it with that of a recently deceased Ethiopian Moor. While one brother removed the dead leg with a saw, the other went to the pagan gladiator graveyard on Vatican Hill at the Circus of Nero and exhumed the body of the buried Ethiopian man, harvested his legs and returned to the church. The saints joined the Ethiopian’s leg to the dying man’s stump. On awakening the man discovered that his ill-looking and very painful leg was amputated and he had a new one that was perfectly healthy, in spite of being black (Fig. 1.1). From that time on various types of „ancestral“ transplants persisted in following centuries.

In the 16<sup>th</sup> century Italian Gaspare Tagliacozzi, the father of Plastic Surgery (Fig. 1.2), took a flap of tissue of a forearm slave to reconstruct a nose of a man pre-



**Fig. 1.2** Gaspare Tagliacozzi (1545–1599), considered the father of plastic surgery

viously severed during a swordplay. The reconstructed allogeneic nose survived for 3 years until it rejected suddenly. According to the story, the slave who donated the tissue from his arm for the surgery died at the same time as the rejected graft. Tagliacozzi concluded that the allograft was rejected as a result of difficulties in „binding“ tissues together from two disparate individuals for an adequate amount of time (Fig. 1.3).



**Fig. 1.3** Gaspare Tagliacozzi in Venice in 1597 published the book „De curtorum chirurgia per insitionem“ (surgical care of mutilations with grafts), the first technical description of an operation of plastic surgery

But only a couple of centuries later successful allografts (transplants from one human individual to another) or xenografts (from animals to humans) were carried out: in 1668 van Meeneren performed the first successful bone graft, i.e. bone from a dog’s skull was used to repair a defect of in a human head.

But in reality, ancient transplantation attempts all failed and success existed only in myth and misrepresentations until 50 years ago.

## 1.2 The „modern“ history of composite tissue transplantation

At the beginning of the 20<sup>th</sup> century, advances in vascular surgery served as stimulus for early transplantation experiments. In 1906 the first corneal transplant by the Austrian ophthalmologist Dr. Edward Zim was performed, followed in 1908 by the first skin allograft by a Swiss surgeon, Dr. Jacques Louis Reverdin. In the same year Dr. Alexis Carrel described successful avascular orthotopic hind-limb transplantation in dogs and in humans Dr. H. Judet and Dr. E. Lexer described the first whole-joint transplantation. No immunosuppression was used.

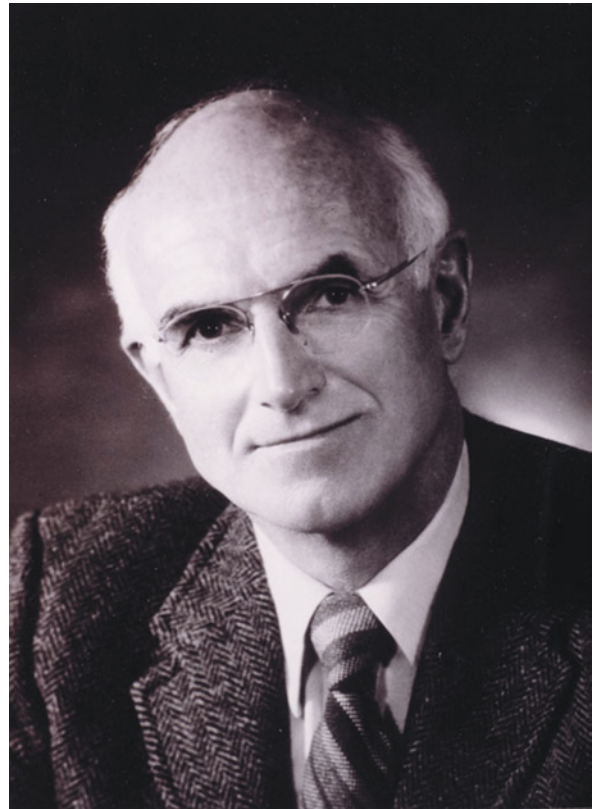
However the modern field of transplantation biology began during the Second World War, aimed at allografting skin and composite tissue for the reconstruction of severe burn deformities suffered by Allied sailors. To pursue these goals, biologist Sir Peter B. Medawar joined plastic surgeon Dr. Thomas Gibson in pioneering experiments of skin allograft immunology in Scotland where war victims were treated. Repeated failure in experimental skin allotransplantation turned the efforts towards other possibilities.

After the discovery of immunosuppressive drugs in '60s, clinical advancement of Composite Tissue Allotransplantation (CTA) transplantation seemed to be more realistic. In 1954 Dr. Joseph E. Murray in Boston performed the first successful human organ isograft, a kidney donated between identical twins. The recipient had normal kidney function for eight years.

The first successful human allograft followed 3 years later. It was also the first CTA, an „en-bloc“ digital flexor tendon mechanism made by Dr. Erle E. Peacock Jr. in 1957. His flexor tendon mechanism grafts from cadavers were done without immunosuppression and were vascularized by inosculation. The significant element transplanted was the gliding space created by the synovial membrane lining the sublimis and profundus tendons, the collagenous pulleys and sheath, the vascular vincula and the attached volar plates. The technique was later replaced by introduction of silicone rods, which allowed reconstruction by pulley autografts and silicone-rod

generated pseudosheaths followed by staged tendon autografts.

In 1959 Dr. J. E. Murray (Fig. 1.4) accomplished the first successful organ allograft, with renal grafts between fraternal twins using total body irradiation. The first successful kidney transplant from cadaver was performed in 1962 by Murray as well. The patient had normal kidney function for 21 months.



**Fig. 1.4** Joseph Murray (1919–2012). As an American surgeon in 1990 won the Nobel prize for medicine for “the discovers related to cells and organ transplantation for the treatment of human pathologies”. In December, 1954 in Boston at the Peter Pickle Bent Brigham Hospital Murray performed the first successful human organ isograft, a kidney donated between identical twins. In 1959 Murray accomplished the first successful organ allograft, with renal grafts between fraternal twins using total body irradiation. The first successful kidney transplant from cadaver was performed in 1962 by Murray as well. He died at 93 at the Boston’s hospital where the pioneering surgery was performed. He loved the word „curious“.



In 1963 the first lung transplant was performed by Dr. James Hardy at the University of Mississippi Medical Center; also in 1963 the first successful liver transplant was performed by Dr. Thomas Starzl on a 3-year-old child in Denver (U.S.A.). In 1967 the first successful heart transplant was performed by Dr. Christian Bernard at Groote Shure Hospital, South Africa. The recipient had normal heart function for 19 months. In the same year the first successful pancreas transplant was performed by Dr. Richard C. Lillehei at the University of Minnesota (U.S.A.). In 1981 the first simultaneous heart and lung transplantation was carried out by Dr. Norman Shumway at Stanford University Medical Center, Stanford, CA (U.S.A.). In 1988 Prof. E. Deltz and coworkers in Kiel, Germany, performed what is considered to be the first successful intestinal transplant.

Many investigators used immunosuppressive drugs, such as Azathioprine, 6-mercaptopurine and corticosteroids and reported successful extension of allografts survival. The toxicity related to these drugs, however, were substantial and often fatal.

During the last third of 20<sup>th</sup> century liver, heart, lung, pancreas and small bowel allotransplantation were all realized as drug regimens improved. Renal allograft success led to the first human hand transplant, reported by Dr. Robert Gilbert in Ecuador in 1964 in a bilateral amputee (Fig. 1.5).



**Fig. 1.5** First modern hand transplantation was performed in Ecuador in 1964. It was briefly reported in Medical Tribune on Monday, March the 9<sup>th</sup>, 1964 under the title „Transplant is Successful With a Cadaver Forearm“

Despite the use of systemic steroids, Azathioprine and irradiation the hand had to be amputated by 3 weeks. This outcome, plus total failures in experimental trials led all to conclude that skin and skin-bearing structures were too antigenic for transplantation. Clinical efforts were abandoned and more than 30 years passed before performing of any successful skin-bearing CTAs.

Shortly after Dr. R. Gilbert's failed hand CTA, Dr. E. Peacock and associate Dr. John W. Madden in North Carolina nearly succeeded with a hand transplant between identical twins. One sister was on life support with an irreversible brain injury, and the other had a burn equivalent of amputation at the wrist level. Skin grafts were successfully exchanged, but the recipient called off the transplant at the last moment because of psychological stress from contemplation of „wearing“ her sister's hand.

The discovery of cyclosporine A (CsA) by Dr. Jean-Francois Borel in the early '70s opened a new era in both solid organ and consequently CTA transplantation. Dr. C. W. Hewitt and Dr. K. S. Black reported initial studies with cyclosporine and limb allografts in 1980, reporting indefinite survival under chronic cyclosporine administration in rat hind-limb allografts. Clinical peripheral nerve allografting has been done since the late 19<sup>th</sup> century, with a long history largely characterized by failure. Experimental studies on nerve allografts using modern immunosuppressants were done by Dr. S. Mackinnon and co-workers in St. Louis on patients with massive peripheral nerve deficits and reporting their results in 1992.

In the same year D. J. C. Guimbertau transplanted the digital flexor tendon system based on ulnar artery in 2 cases with substantial improvement in range of motion without rejection at the price of temporary immunosuppression. No advantages were shown over Peacock's original CTA technique, or its successor, the silicone rod „pseudosheath“ and tendon autograft. In 1997 Dr. G. O. Hofmann and Dr. M. H. Kirschner performed the first clinical vascularized femoral diaphysis allotransplant by using an immunosuppression regimen similar to solid-organ transplantation. In 1998 they reported the first allogenic vascularized knee joint transplantation with partially successful technical results.

In 1998 a muscle allograft was done to cover a large defect in the scalp of a renal transplant patient without the need for additional immunosuppression.



In the same year Dr. M. Strome and co-workers performed the first total human laryngeal transplant including the thyroid gland, the parathyroids, the pharynx and 5 rings of trachea in a patient suffering traumatic laryngeal loss 20 years earlier. The patient could speak and sing but after 14 years of immunosuppression the larynx was explanted.

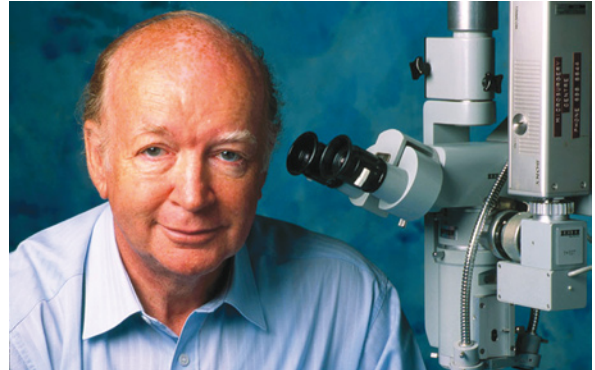
This experience has been expanded substantially by Dr. L. Tintinago and co-workers in Medellin, Colombia, who had performed more than 18 clinical laryngotracheal CTAs by late 2007. One of these also included the first oesophageal CTA as a component. Dr. L. Tintinago report high-quality functional outcomes; over 70% of recipients achieved tracheostomy closure. Two grafts were lost to rejection, one of these due to nonavailability of immunosuppressive drugs. The sum of these experiences makes laryngotracheal CTAs the most frequent indication outside the upper extremity.

Based on a detailed basic research made by two microsurgions of the team, Dr. Earl Owen from Australia (Fig. 1.6) and Dr. Marco Lanzetta from Italy (Fig. 1.7), the first hand transplantation was performed in Lyon in 1998. The procedure, performed by an International team (France, Italy, UK and Australia) led by Dr. J. M. Dubernard in Lyon went well, but the recipient prematurely left the care of his physicians against advice. He abandoned rehabilitation, and took immunosuppressive drugs in an irregular and unmonitored fashion. As a result, he never acquired more than minimal motor function or range of motion, and progressive rejection and withering over several months resulted (Fig. 1.8 a,b). Two years after transplantation, he requested amputation from members of the original team. This outcome reinforced early controversy surrounding these CTAs.

In January 2000, the first bilateral hand CTA was done also by dr. J. M. Dubernard and co-workers in Lyon (Fig. 1.9a,b). This first transplantation was followed by hand transplants performed in the United States, 5 different sites in China, Malaysia and six different countries in Europe. Over 100 clinical CTAs in 22 centres have been done since the mid 1990s, in addition to the 40 or 50 earlier flexor tendon mechanisms. For different reasons some grafts were lost in Western countries as well as in China. Several patients however died for sepsis, pulmonary oedema or cerebral anoxia.

In April 2000, a first uterine transplantation was done by Dr. W. Fageeh and co-workers in Saudi Ara-

bia on a 26-year-old female who had lost her uterus 6 years earlier due to post-partum haemorrhage. The second uterus allotransplantation was performed from a deceased donor in Turkey in 2012. The recipient was a 21-yo female with uterus aplasia. Nine Swedish women have received new wombs. In a recent article by Tzakis several live birth has been reported after uterus transplantation.



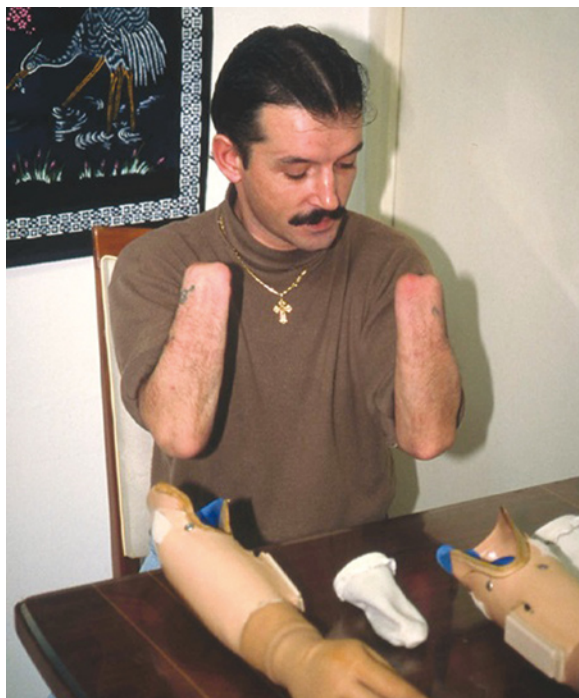
**Fig. 1.6** Earl Owen (1934–2014). One earliest and most enterprising pioneers in the field of microsurgery. He caused considerable controversy after conducting the world's first successful finger replacement on a child, and was subsequently discharged from the Sydney Children's Hospital. Later, he co-led the first successful hand transplant, trained the team that completed the first double-hand transplant, and completed the first reverse vasectomy and complete fallopian tube ligation.



**Fig. 1.7** Marco Lanzetta (1961). Hand surgeon and microsurgeon, was part of the world's first hand transplant team in 1998 in Lyon, France, first double hand transplantation in 2000 in Lyon, France and leading-team surgeon performing the first single Italian hand transplant in 2000 in Monza, Italy.



**Fig. 1.8a** *The first human hand transplantation was performed in Lyon on Sep, 23 1998 on a 48-year-old New Zealander man who had lost his hand in an accident while in prison 14 years before. After the operation, the patient wasn't comfortable with the idea of his transplanted hand and failed to follow the prescribed post-operative drug and physiotherapy (Courtesy of Prof. M. Lanzetta).*



**Fig. 1.9a** *The first bilateral human hand transplantation was performed in Lyon in 2000 on a 33-year-old French man whose hands were blown off by a homemade model rocket. a – see the amputation stumps with the uncomfortable prosthetic devices (Courtesy of Prof. P. Petruzzo)*



**Fig. 1.8b** *The transplanted hand was removed at his request by a member-team surgeon in UK on February 2, 2001 following another episode of rejection*



**Fig. 1.9b** *The first bilateral hand transplantation – immediate post-operative care. b – the functional recovery after a long-lasting and intensive hand therapy (Courtesy of Prof. P. Petruzzo)*

The first facial CTA was done by Dr. B. Devauchelle and co-workers in November 2005, in Amiens, France. The recipient suffered loss of all lip tissues, nose, and central cheeks from a severe dog bite. Lip

sensation and motor function returned over the first 6 months, with subsequent gradual improvement to produce high-quality functional and aesthetic results. The rejection of the transplanted part of face requested heavy immunosuppressive treatment but finally patient dies due to duplex cancer 11 years after surgery. A second facial CTA was done in April 2006 by Dr. G. Shuzhong and co-workers in Xian, China, for a recipient who lost the right side of his face in a bear attack. Progressive functional return over the first 6 months produced a good aesthetic result with a minor revision at 6 months. However the patient died several years later as he had stopped taking immunosuppressant drugs in favour of herbal medication. The third facial CTA was done by Prof. L. Lantieri and co-workers in Paris in January 2007 for an exceptionally deforming, advanced neurofibromatosis, which massively enlarged the lower face, and destroyed all lip and cheek function bilaterally. All soft tissues below the zygomas and inferior orbital rims were replaced, with a substantial aesthetic improvement. As of late 2008, these initial experiences have been assessed favorably, another face CTAs has been performed by Dr. M. Siemionow and co-workers in Cleveland, Dr. B. Pomahač in Boston and other centres in U.S.A. In the period 2005–2013 a total of 27 face transplantation were performed in 7 countries, being the majority of them performed in France, US and Turkey with a considerable increase since 2008. Other countries performing face transplantation were Spain, Poland and China. The mid-term outcomes following face transplantation have confirmed satisfactory restoration of both form and function. In 2012 the most extensive facial allotransplantation was performed by Dr. E. Rodriguez and co-workers at the R. Adams Cowley Shock Trauma Center at the University of Maryland Medical Center in Baltimore, Maryland that included all facial skin, mimetic muscles, the tongue, the midface and the mandible. The surgery took 36 hours. The patient was a 37-year-old male who suffered a shotgun wound to his midface. At one-year post-operatively, the patient is noted to have intelligible speech.

Abdominal wall CTAs based on the rectus abdominus myofasciocutaneous unit with a femoral/inferior epigastric vascular pedicle were introduced in 2003 by Dr. D. M. Levi and co-workers in Miami, Florida. Many recipients had substantial loss of the abdominal domain, which left exposed visceral grafts. Abdominal wall transplantation has been uti-

lized to reconstitute the abdominal domain of adult and pediatric small bowel and multivisceral organ recipients. Forty percent of patients required complex or staged closure. Abdominal wall transplantation differs from the other CTAs because it is performed as secondary procedure for coverage purposes after a life-saving transplantation, such as intestinal transplant. The primary importance is to preserve intestinal or multivisceral graft. The recipients required immunosuppression for their simultaneous intestinal or multivisceral grafts; no alteration of that drug regimen was needed. 18 abdominal wall CTAs in 17 recipients were performed in Miami and Italy; 1 graft was redone after a technical failure. 23.5% were children.

In 2003, a total tongue CTA was performed at the time of tongue carcinoma resection by Dr. R. Ewers and co-workers in Vienna, Austria. The recipient was a 42-years-old man with tongue cancer (squamous cell carcinoma). The surgical procedure started with the recipient total glossectomy, neck dissection, resection of the floor of the mouth and hemi-mandibulectomy followed by transplantation of the harvested tongue. Technical success was later followed by death from tumour recurrence and generalisation one year later.

The first successful lower extremity transplantation was performed in 2003 in Toronto (Canada) when a functioning limb for one ischiopagus twin with a lethal cardiac anomaly was transplanted to the other. The results are encouraging although the transplanted extremity is 6.5 cm shorter compared to the other one. The patient is mobilizing well and engaging in sporting activities with her peers in a mainstream school.

In 2004, bilateral ears joined by a pedicle of cephalocervical scalp skin was transplanted by Dr. H Q. Jiang and co-workers in Nanjing, China, for a recipient after surgical resection of advanced melanoma. The tumour carried a poor prognosis. The initial technical success was followed by reports of the recipient's death.

In September 2006, a penis allotransplantation was done by Dr. W. Hu and co-workers in Guangzhou, China, after traumatic amputation. The recipient was a 44-year-old man who has sustained the loss of most his penis (1 cm long stump) in an accident. Urination became difficult and a sexual intercourse impossible. His quality of life was dramatically severed. The graft harvested from a brain-dead



# Composite Tissue Allotransplantation History Timeline

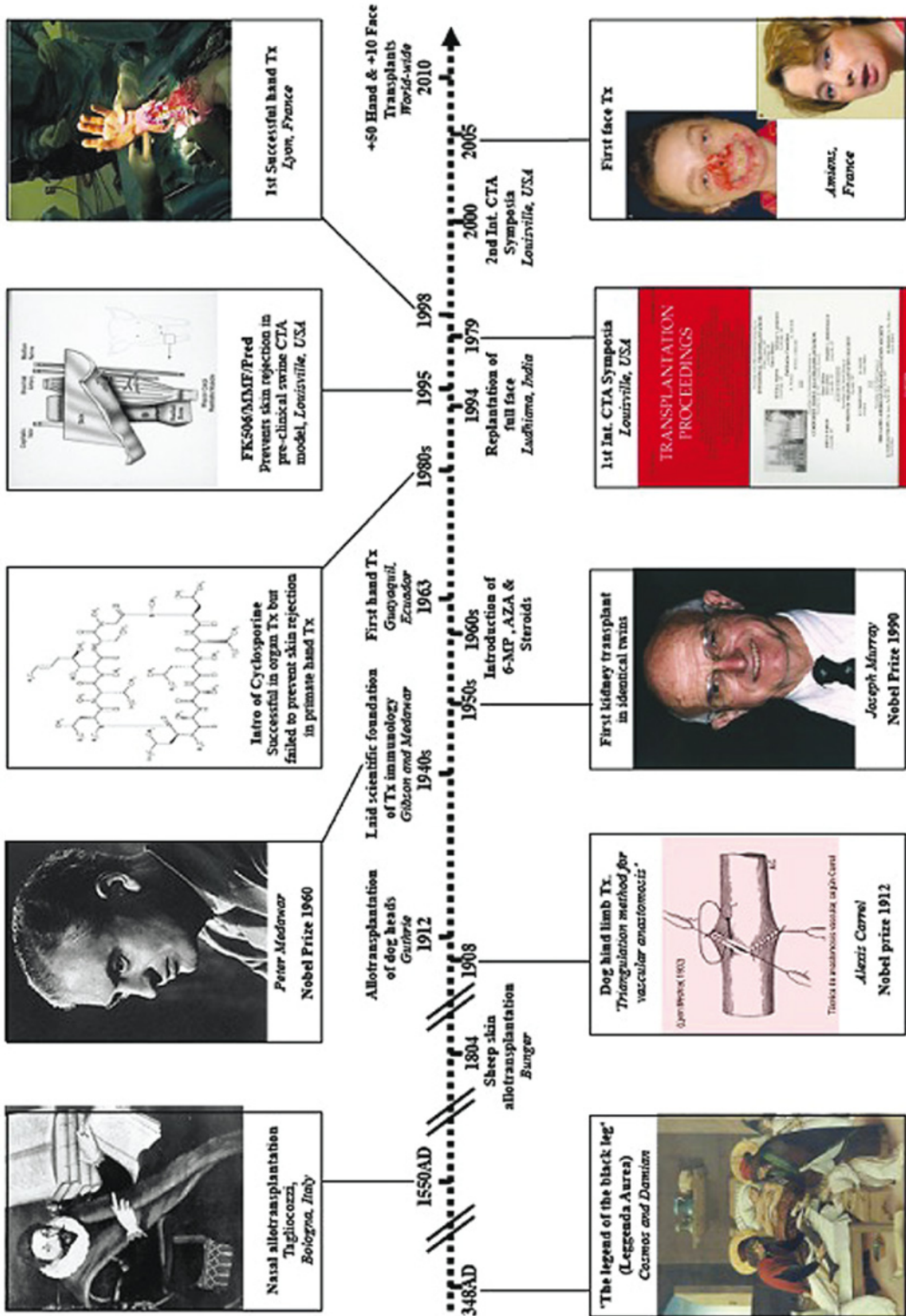


Fig. 1.10 Composite tissue transplantation history timetable

22-year-old man, was initially successful restoring normal urination, but the recipient and wife experienced severe psychological stress postoperatively, and demanded elective removal after 2 weeks.

In 2011 a bilateral lower extremity transplantation was performed in a 22 year recipient (traumatic amputation) in Valencia, Spain by Dr. P. Cavadas. At one year after transplantation the patient showed Tinel's sign at malleolar level; active knee extension and active plantar flexion; he was able to walk between parallel bars. The immunosuppression was the same used in hand allotransplantation. One episode of acute rejection occurred 3 months after transplantation. Re-amputation in February 2013 after post-transplant lymphoproliferative disease was performed.

## Conclusion

The emerging field of reconstructive transplantation offers a chance to significantly alter the current paradigm for the reconstruction of complex defects. The development of protocols and the medical infrastructure are constantly being refined as we learn from the transplants performed thus far.

While the current guidelines and ethical considerations are based on data from solid organ transplantation, new data from those patients who have undergone CTA continues to lead to refinements and alterations in strategy. While CTA is successful with current immunosuppressive therapies, the widespread application and acceptance of this emerging field will likely depend on future scientific discoveries that will allow for the reduction or elimination of chronic immunosuppression.

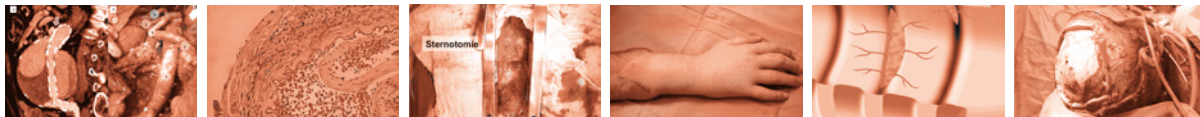
„The past was great, future will be even more exciting.“ Dr. Joseph Edward Murray, an American plastic surgeon and pioneer of modern allotransplantation (Fig. 1.10).

## References

1. available from <http://www.handregistry.com>
2. Birchall M. Tongue transplantation. *Lancet* 2004; 22; 363(9422): 1663.
3. Birchall MA, Lorenz RR, Berke GS, Genden EM, Haughey BH, Siemionow M, Strome M. Laryngeal transplantation in 2005: a review. *Am J Transplant* 2006; 6(1): 20–26.

4. Carty MJ, Hivelin M, Dumontier C, Talbot SG, Benjoar MD, Pribaz JJ, Lantieri L, Pomahac B. Lessons learned from simultaneous face and bilateral hand allotransplantation. *Plast Reconstr Surg* 2013; 132(2): 423–432.
5. Casoli V, Rousvoal A, Zirak C, Bakhach J, Guimberteau JC. Composite digital allotransplants: surgical technique and different applications. *Ann Chir Plast Esthet* 2007; 52(5): 459–466.
6. Conolly B, Benanzio M. Cosmas and Damian revisited. In Lanzetta M, Dubernard J-M, Petruzzo P. (eds.) *Hand Transplantation*. Milan: Springer 2007.
7. Devauchelle B, Badet L, Lengelé B, Morelon E, Testelin S, Michallet M, D'Hauthuille C, Dubernard JM. First human face allograft: early report. *Lancet* 2006; 368(9531): 203–209.
8. Diaz-Siso JR, Parker M, Bueno EM, Sisk GC, Pribaz JJ, Eriksson E, Annino D, Tullius SG, Pomahac B. Facial allotransplantation: a 3-year follow-up report. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013; 66(11): 1458–1463.
9. Diefenbeck M, Wagner F, Kirschner MH, Nerlich A, Mückley T, Hofmann GO. Outcome of allogeneic vascularized knee transplants. *Transpl Int* 2007; 20(5): 410–418.
10. Dubernard JM, Lengelé B, Morelon E, Testelin S, Badet L, Moure C, Beziat JL, Dakpé S, Kanitakis J, D'Hauthuille C, El Jaafari A, Petruzzo P, Lefrancois N, Taha F, Sirigu A, Di Marco G, Carmi E, Bachmann D, Cremades S, Giroux P, Burloux G, Hequet O, Parquet N, Francès C, Michallet M, Martin X, Devauchelle B. Outcomes months after the first human partial face transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357(24): 2451–2460.
11. Gordon CR, Siemionow M, Zins J. Composite tissue allotransplantation: a proposed classification system based on relative complexity. *Transplant Proc* 2009; 41(2): 481–484.
12. Gordon CR, Siemionow M, Papay F, Pryor L, Gatherwright J, Kodish E, Paradis C, Coffman K, Mathes D, Schneeberger S, Losee J, Serletti JM, Hivelin M, Lantieri L, Zins JE. The world's experience with facial transplantation: what have we learned thus far? *Ann Plast Surg* 2009; 63(5): 572–578.
13. Hofmann GO, Kirschner MH, Wagner FD, Brauns L, Gonschorek O, Bühren V. Allogeneic vascularized grafting of human knee joints un-

- der postoperative immunosuppression of the recipient. *World J Surg* 1998; 22(8): 818–823.
14. Hofmann GO, Kirschner MH, Wagner FD, Brauns L, Gonschorek O, Bühren V. Allogeneic vascularized transplantation of human femoral diaphyses and total knee joints—first clinical experiences. *Transplant Proc* 1998; 30(6): 2754–2761.
  15. Hu W, Lu J, Zhang L, Wu W, Nie H, Zhu Y, Deng Z, Zhao Y, Sheng W, Chao Q, Qiu X, Yang J, Bai Y. A preliminary report of penile transplantation. *Eur Urol* 2006; 50(4): 851–853.
  16. Hui-Chou HG, Nam AJ, Rodriguez ED. Clinical facial composite tissue allotransplantation: a review of the first four global experiences and future implications. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125(2): 538–546.
  17. Landin L, Bonastre J, Casado-Sanchez C, Diez J, Ninkovic M, Lanzetta M, del Bene M, Schneeberger S, Hautz T, Lovic A, Leyva F, Garcia-de-Lorenzo A, Casado-Perez C. Outcomes with respect to disabilities of the upper limb after hand allograft transplantation: a systematic review. *Transpl Int* 2012; 25(4): 424–432.
  18. Lanzetta M, Petruzzo P, Margreiter R, Dubernard JM, Schuind F, Breidenbach W, Lucchina S, Schneeberger S, van Holder C, Granger D, Pei G, Zhao J, Zhang X. The International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation. *Transplantation* 2005; 79(9): 1210–1214.
  19. Lanzetta M, Petruzzo P, Dubernard JM, Margreiter R, Schuind F, Breidenbach W, Noll R, Schneeberger S, van Holder C, Gorantla VS, Pei G, Zhao J, Zhang X. Second report (1998–2006) of the International Registry of Hand and Composite Tissue Transplantation. *Transpl Immunol* 2007; 18(1): 1–6.
  20. Levi DM, Tzakis AG, Kato T, Madariaga J, Mittal NK, Nery J, Nishida S, Ruiz P. Transplantation of the abdominal wall. *Lancet* 2003; 361(9376): 2173–2176.
  21. Lorenz RR, Strome M. Total laryngeal transplant explanted: 14 years of lessons learned. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 150(4): 509–511.
  22. Mackinnon SE, Doolabh VB, Novak CB, Trulock EP. Clinical outcome following nerve allograft transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107(6): 1419–1429.
  23. Petit F. Tongue, trachea, abdominal wall, uterus, and penis allografts. More details on some other clinical applications of vascularized composite tissue allotransplantation. *Ann Chir Plast Esthet* 2007; 52(5): 498–501.
  24. Petruzzo P, Lanzetta M, Dubernard JM, Landin L, Cavadas P, Margreiter R, Schneeberger S, Breidenbach W, Kaufman C, Jablecki J, Schuind F, Dumontier C. The International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation. *Transplantation* 2010; 90(12): 1590–1594.
  25. Petruzzo P, Kanitakis J, Badet L, Pialat JB, Boutroy S, Charpulat R, Mouly J, Gazarian A, Lanzetta M, Brunet M, Devauchelle B, Testelin S, Martin X, Dubernard JM, Morelon E. Long-term follow-up in composite tissue allotransplantation: in-depth study of five (hand and face) recipients. *Am J Transplant* 2011; 11(4): 808–816.
  26. Siemionow M, Ozer K. Advances in composite tissue allograft transplantation as related to the hand and upper extremity. *J Hand Surg Am* 2002; 27(4): 565–580.
  27. Siemionow M, Agaoglu G. Controversies following the report on transplantation of cephalocervical skin flap. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118(1): 268–270.
  28. Siemionow M, Bozkurt M, Kulahci Y. Current status of composite tissue allotransplantation. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2007; 39(3): 145–155.
  29. Siemionow M. Face transplantation: a leading surgeon's perspective. *Transplant Proc* 2011; 43(8): 2850–2852.
  30. Siemionow M, Ozturk C. Face transplantation: outcomes, concerns, controversies, and future directions. *J Craniofac Surg* 2012; 23(1): 254–259.
  31. Siemionow M. Impact of reconstructive transplantation on the future of plastic and reconstructive surgery. *Clin Plast Surg* 2012; 39(4): 425–434.
  32. Siemionow M, Gharb BB, Rampazzo A. Successes and lessons learned after more than a decade of upper extremity and face transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18(6): 633–639.
  33. Tobin GR, Breidenbach WC 3rd, Ildstad ST, Marvin MM, Buell JF, Ravindra KV. The history of human composite tissue allotransplantation. *Transplant Proc* 2009; 41(2): 466–471.



# Terminologie a klasifikace transplantací v rekonstrukční chirurgii

Martin Molitor

## 2.1 Terminologie přenosu tkání v plastické chirurgii

V plastické chirurgii je u tkání přenášených na jiné místo dlouhodobě uznáváno názvosloví založené na prokrvení a jeho zdroji. V zásadě jsou dvě možnosti:

1. **štěp (graft)**: Přenášená tkáň nemá vlastní cévní zásobení. Je vložena na příjmové místo jako tkáň avitální. První dny je štěp živěný difúzí a postupně do něj prorůstají cévy. U kožního štěpu lze za optimálních podmínek pozorovat napojení cév lůžka na cévy štěpu s průtokem krve jeho kapilárami 72 hodin po transplantaci. Název pochází z 16. století z dánského slova „gryft“, což znamená výhonek vložený do štěrbin v jiném kmeni s obnovením toku mízy.

2. **lalok (flap)**: Na rozdíl od štěpu má lalok zachované cévní zásobení (cirkulaci krve v cévách). Krevní oběh je zajištěn cévami ve stopce a laloku. Tímto způsobem lze přenášet větší tkáňové celky, které by bez cévního zásobení nekrotizovaly. Název pochází rovněž ze 16. století z dánského slova „flappe“, což znamená cokoliv visícího a volného, připojeného jen na jedné straně. Název lalok se v plastické chirurgii užívá převážně pro přenos kůže s přilehlými tkáněmi. Pro přenosy jiných tkání se užívá spíše názvu vaskularizovaná kost, nerv, šlachy apod.

V klasické transplantáční chirurgii je terminologie rozdílná. Transplantované tkáně mají vždy název štěp, ať už se jedná o jakoukoliv tkáň nebo orgán. Ve vztahu k alogenním transplantacím se plastická rekonstrukční chirurgie příklání spíše k nomenklatuře zaužívané v transplantáční medicíně. Název lalok užitý pro přenos například trachey, kloubu, břišní stěny apod. by byl pro většinu lékařů účastníků

se transplantáčního procesu (imunology, internisty a jiné) nesrozumitelný a vnášel by do terminologie zbytečný chaos.

## 2.2 Terminologie jedinců podle vztahu k transplantované tkáni

1. **dárce (donor)** – jedinec, od kterého jsou získány tkáně použité k transplantaci

- žijící dárce
  - příbuzný
  - nepříbuzný
- nežijící dárce
  - s bijícím srdcem (Heart Beating Donor – HBD). Synonymem užívaným hlavně ve Spojených státech amerických je dárce po smrti mozku (Donor After Brain Death – DBD)
  - s nebijícím srdcem (Non-Heart Beating Donor – NHBD). Synonymem, užívaným hlavně ve Spojených státech amerických je dárce po smrti srdce (Donor After Cardiac Death – DCD). Ve Velké Británii se NHBD někdy označuje jako asystolický dárce (Asystolic Donor – AD).

2. **příjemce (recipient)** – jedinec přijímající transplantovanou tkáň

## 2.3 Terminologie transplantací podle vztahu dárce-příjemce

Podle interakcí mezi dárce a příjemcem a jejich imunitními systémy rozlišujeme tyto typy transplantací:

1. **autotransplantace** (autogenní transplantace, autologní transplantace) – přenos tkání mezi různými



místy stejného jedince (kůže, šlachy, nervy, cévy, prst z nohy na ruku apod.)

2. **alotransplantace** (homotransplantace) – přenos tkání mezi jedinci stejného živočišného druhu (člověk – člověk)

- příbuzenské transplantace
- nepříbuzenské transplantace

3. **izotransplantace** (izogenní transplantace, syn-genní transplantace) – přenos tkání mezi geneticky identickými nebo téměř identickými jedinci (jednovaječná dvojčata, experimentální zvířata apod.)

- příbuzenské transplantace
- nepříbuzenské transplantace

4. **heterotransplantace** (heterogenní transplantace, xenotransplantace) – přenos tkání mezi jedinci různého živočišného druhu (klinicky je známá dočasná xenotransplantace prasečího kruponu při léčbě popálenin u lidí)

- konkordantní (člověk – primát)
- diskordantní (člověk – jiné)

## 2.4 Terminologie transplantace tkáňových celků užitých v rekonstrukční chirurgii

Název „kompozitní tkáň“ (Composite Tissue Transplantation – CTT) vznikl v počátcích experimentů s transplantací končetin z důvodu odlišení od transplantací orgánů. Tento název měl zdůraznit, že na rozdíl od solidních orgánů je transplantovaná část těla složena z různých druhů tkání, jako jsou kosti a kostní dřev, chrupavky, šlachy, vazy, svaly, nervy, cévy, tuk, kůže a adnexa, synovie, lymfatické tkáně, žlázy apod. Oponenti tohoto názvu zdůrazňují, že ani solidní orgány neobsahují pouze jeden typ tkáně, ale vždy obsahují vazivo, cévy, nervy a jiné.

V současnosti se název CTT kříží s názvem, který se považuje za vhodnější, a sice transplantace vaskularizovaných kompozitních alograftů (Vascularized Composite Allografts – VCA), který přesněji definuje, že se jedná o alogenní transplantaci vaskularizovaného kompozitního bloku tkání.

Ve Spojených státech amerických byly v roce 2014 tyto výkony oficiálně uznány a registrovány v United Network for Organ Sharing (UNOS) pod názvem VCA.

## 2.5 Klasifikace vaskularizovaných kompozitních alograftů dle komplexnosti

Transplantace v rekonstrukční chirurgii mají různý stupeň technické, imunologické i pooperační náročnosti. Jen těžko lze srovnávat celkovou zátěž lékařského týmu, pacienta a dosažené výsledky mezi transplantací celého obličeje a nevaskularizovaného nervového štěpu. Proto byla vytvořena klasifikace, která zohledňuje tyto faktory. Ta se s uváděním nových typů transplantací dynamicky mění. Uvádíme modifikovanou Gordonovu klasifikaci, která pracuje se čtyřmi stupni komplexnosti výkonu:

1. **nízká komplexnost:** vaskularizované a nevaskularizované šlachy a nervy, jazyk, děloha – štěpy neobsahují kůži, je redukována antigenicita, není nutná komplexnější rehabilitace

2. **střední komplexnost:** břišní stěna, část obličeje, skalp, vaskularizovaný kloub penis, larynx, trachea – štěpy obsahují kůži nebo sliznici, není nutná komplexnější rehabilitace

3. **vysoká komplexnost:** horní končetina, obličej – štěpy obsahují kůži nebo sliznici nebo obojí, výkon provádí komplexnější multidisciplinární tým, je nutná složitá a dlouhodobá rehabilitace a komplikovaná kortikální reintegrace

4. **maximální komplexnost:** konkomitantní transplantace (simultánně obličej a ruce, nebo čtyři končetiny apod.) – jako u stupně 3 s tím, že je přidružené vysoké riziko komplikací a mortality složitá a dlouhodobá

## Závěr

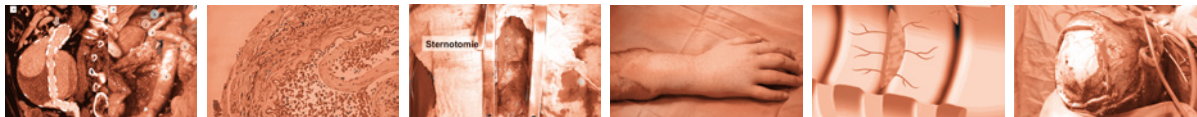
V rekonstrukční chirurgii se v současnosti transplantují orgány složité (ruka, obličej) i jednodušší a složením v podstatě identické se solidními orgány (klouby, trachea, děloha) nebo dokonce tkáně nevaskularizované (kosti, šlachy, nervy apod.). Ne na všechny tyto transplantáty lze aplikovat uznanou nomenklaturu (CTT, VCA) a termín, který by vyhovoval u všech přenášených celků, neexistuje. Je ale otázkou, zda je vůbec potřebné vymezovat pro nové druhy transplantátů novou terminologii. Nabízí se úvaha, zda není vhodnější přidržovat se všeobecného názvosloví orgán, tkáň a štěp, a je možné, že s větším rozvojem na poli rekonstrukčních transplantací se nakonec k této jednoduché a desetiletí užívané terminologii všichni přikloní.



## Literatura

1. Alcorn JB. Memorandum: Use of VCA Grafts to Reconstruct the Abdominal Wall. Dostupné na: [http://optn.transplant.hrsa.gov/media/1159/vca\\_abdominal\\_wall\\_memo.pdf](http://optn.transplant.hrsa.gov/media/1159/vca_abdominal_wall_memo.pdf)
2. Baláž P. Transplantace v experimentu. Praha: Galén 2006.
3. Gordon CR, Semionow MZ, Coffman K, Alam D, Egtesad B, Zins JE, Bernard S, Fung J, Pryor L, Papay F. The Cleveland Clinic FACES score: A preliminary assessment tool for identifying the optimal face transplant candidate. *J Craniofac Surg* 2009; 20: 1969–1974.
4. Semionow MZ, Fatih Z, Gordon CR. Face, upper extremity, and concomitant transplantation: potential concerns and challenges ahead. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126(1): 308–315.
5. Třeška V. Transplantologie pro mediky. Praha: Karolinum 2002.
6. Vokurka M, Hugo J. Praktický slovník medicíny. 6. rozšířené vydání. Praha: Maxdorf 2000.





# Transplantační imunologie

*Mariana Wohlfahrtová*

Transplantace je přenos tkáně nebo orgánů od dárce příjemci. Imunitní systém příjemce je vyzbrojen komplexními a účinnými mechanismy, kterými rozpoznává dárcovský orgán jako cizí a je vůči němu schopen navodit imunitní odpověď – **rejekci**.

## 3.1 Druhy štěpů

Rozsah imunitní odpovědi závisí na míře genetických rozdílů mezi dárce a příjemcem. Xenotransplantace představuje největší genetickou rozdílnost, vyvolává silnou imunitní odpověď a vede k rychlé a závažné rejekci. Autotransplantace, přenos štěpu z jedné části těla na jinou, nepředstavuje pro hostitelský organismus cizí tkáň, nevede k rejekci, a proto nevyžaduje imunosupresivní terapii. Podobně to platí pro izotransplantaci, tedy transplantaci mezi geneticky identickými jedinci (např. jednovaječnými dvojčaty).

Alotransplantace představuje nejčastější formu transplantací. Riziko rejekce u alotransplantací závisí na míře shody – histokompatibility – mezi dárce a příjemcem.

Stupeň a typ imunitní odpovědi také závisí na typu transplantátu. Některé orgány jako oko nebo mozek, jsou imunologicky privilegované, tj., obsahují minimální nebo nulový počet imunokompetentních buněk a dokážou tolerovat i neshodný štěp. U jiných štěpů, které nejsou iniciálně vaskularizované (např. nevaskularizovaných kožních), hrozí rejekce až po vyvinutí krevního zásobení. Po transplantaci vysoce vaskularizovaných orgánů (ruka, obličej, ledviny, srdce apod.) je imunita dárce schopna okamžitě vyvinout intenzivní odpověď a vést k rejekci.

## 3.2 Vrozená a získaná imunita

Ke správnému pochopení imunitní odpovědi je zapotřebí porozumět základům imunitní odpovědi.

Vrozená (přírozená, nespecifická) imunita je součástí staršího nespecifického imunitního systému, který zahrnuje makrofágy, neutrofilů, přírodních zabijáček (NK buňky), cytokiny, buněčné receptory a komplement. Poškození nebo infekce dokáže spustit řadu zánětlivých procesů, které nevyžadují rozpoznání specifického antigenu, a přesto dokážou indukovat silnou zánětlivou odpověď.

Získaná (adaptivní, specifická) imunita zahrnuje T a B lymfocyty, které jsou schopny rozpoznat specifický antigen a navodit imunologickou paměť. T lymfocyty rozpoznávají antigen ve formě peptidu navázaného na proteiny hlavního histokompatibilního systému (MHC). B lymfocyty mají imunoglobulinové receptory, kterými rozpoznávají antigenní částí intaktních molekul. Vrozená a získaná imunita jsou úzce propojeny. Aktivace T lymfocytů vede k produkci a sekreci cytokinů a chemokinů, které dále přitahují komponenty vrozené imunity a spouštějí specifické mechanismy: produkci protilátek a CD8+ zprostředkovanou cytotoxicitu. Obráceně, pro aktivaci T lymfocytů specifickým antigenem je nevyhnutelná lokální aktivace komplementu, nespecifické složky imunity.

## 3.3 Antigeny HLA systému

Za rejekci geneticky odlišných tkání jsou odpovědné antigeny histokompatibilního systému, převážně antigeny hlavního histokompatibilního komplexu (MHC – Major Histocompatibility Complex). U lidí se MHC antigeny nazývají antigeny HLA systému

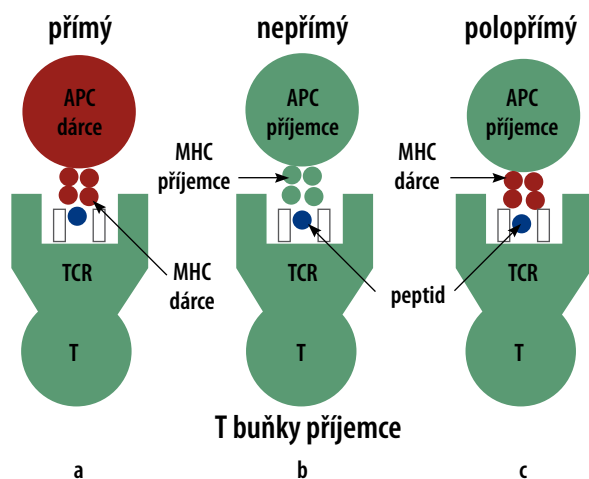
(Human Leukocyte Antigen). Ostatní antigeny (minoritní, non-HLA) způsobují obecně slabší rejekci. HLA antigeny jsou exprimovány kodominantně, což znamená, že každý jedinec exprimuje na buněčném povrchu obě rodičovské alely pro tyto geny. Dědí se v haplotypech, neboli v polovičních sadách (po jedné od každého z rodičů). Proto je člověk v MHC komplexu z poloviny identický s rodičem.

HLA antigeny se dělí do dvou skupin: Antigeny I. třídy (HLA-A, B, C) se vyskytují prakticky na všech jaderných buňkách, zatímco antigeny II. třídy (HLA-DR, DQ, DP) se za normálních okolností exprimují pouze na profesionálních antigen prezentujících buňkách (dendritické buňky, aktivované makrofágy, B lymfocyty). T lymfocyty dokážou rozpoznat antigen, pouze pokud je prezentován v komplexu s HLA molekulou na antigen prezentující buňce. HLA molekuly I. třídy jsou zodpovědné za prezentaci peptidů endogenních antigenů (např. intracelulárních virů, nádorových elementů, autoantigenů) CD8<sup>+</sup> T lymfocytům, zatímco HLA molekuly II. třídy prezentují peptidy exogenních proteinů (extracelulární bakterie) CD4<sup>+</sup> T lymfocytům.

T lymfocyty příjemce dokážou rozpoznat HLA antigeny prostřednictvím tří hlavních mechanismů (obr. 3.1).

### 3.3.1 Přímé rozpoznání antigenu

Při přímém způsobu (obr. 3.1a) rozeznávají T lymfocyty příjemce intaktní HLA antigeny exprimované



**Obr. 3.1a–c** Hlavní mechanismy rozpoznání antigenů dárce (dle Benichou et al.)

na dárcovských antigen prezentujících buňkách, převážně intersticiálních dendritických buňkách přenesených transplantovaným orgánem od dárce. HLA antigeny I. třídy jsou rozeznávány prostřednictvím receptoru (TCR) CD8<sup>+</sup> T lymfocytů, zatímco HLA antigeny II. třídy jsou rozeznávány pomocí TCR na CD4<sup>+</sup> T lymfocytech. Přímý způsob rozpoznání aloantigenů dominuje v časně aloimunitní odpovědi a je unikátní mechanismem, se kterým se setkáváme jen u transplantací. Proliferace T lymfocytů u příjemce po kontaktu s dárcovskými buňkami je enormní ve srovnání s množstvím T lymfocytů aktivovaných APC příjemce (nepřímé rozpoznání antigenu), což svědčí o důležité roli této cesty převážně v akutní rejekci štěpu.

### 3.3.2 Nepřímé rozpoznání antigenu

Při nepřímé cestě (obr. 3.1b) rozeznávají T lymfocyty příjemce aloantigeny na povrchu antigen prezentujících buněk příjemce, které migrují do štěpu. APC pak migrují ze štěpu do sekundárních (periferních) lymfatických orgánů (lymfatické uzliny, slezina), kde jsou HLA antigeny dárce intracelulárně zpracovány a v komplexu s HLA antigeny příjemce předloženy CD4<sup>+</sup> T lymfocytům. Tento způsob rozpoznání se zásadně neliší od klasické prezentace jakéhokoliv cizorodého antigenu.

Rozpoznání antigenů přímou cestou dominuje v prvních týdnech po transplantaci, kdy ve štěpu ještě přežívají dárcovské antigen prezentující buňky. S úbytkem dárcovských APC dochází k převaze nepřímé cesty rozpoznání antigenů díky neustálému přísunu antigen prezentujících buněk příjemce. I proto se tento typ imunitní odpovědi uplatní v patogenezi chronické nebo pozdní akutní rejekce a je spojen s reakcí T lymfocytů na podstatně variabilnější repertoár peptidů.

### 3.3.3 Polopřímé rozpoznání antigenu

Může se stát, že mezibuněčným kontaktem dojde k přesunu fragmentů intaktní membrány dárcovské APC na APC příjemce. Při této „polopřímé“ cestě (obr. 3.1c) rozeznává T lymfocyt dárcovský komplex aloantigen – MHC molekula na APC příjemce.

## 3.4 Rejekce štěpu

Imunitní alogenní odpověď sestává z buněčné (T lymfocyty zprostředkované) a humorální (protilátkami

zprostředkované) odpovědi. Ačkoliv se na rejekci podílejí i jiné typy imunokompetentních buněk, T lymfocyty hrají ústřední roli. Rejekce se skládá z fáze senzibilizace a efektorové fáze.

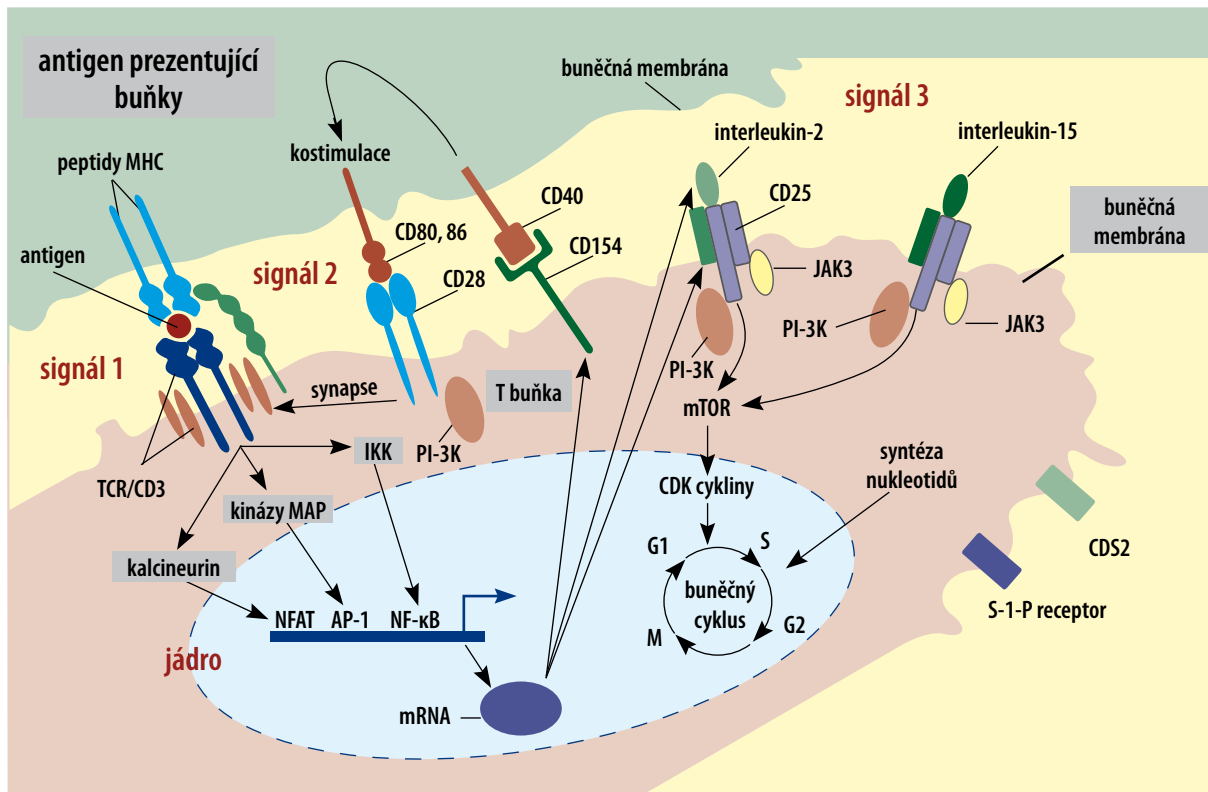
### 3.4.1 Fáze senzibilizace

Imunitní rozpoznání antigenů dárce, aktivace T lymfocytů.

V této fázi, CD4+ a CD8+ T lymfocyty rozpoznávají prostřednictvím svých receptorů aloantigeny exprimované na buňkách štetu. K rozpoznání antigenu jsou potřebné dva signály. První signál je zabezpečen interakcí mezi receptorem T lymfocytu (TCR) a antigenem prezentovaným MHC molekulou na antigen prezentující buňce. Druhý signál je zabezpečen prostřednictvím interakce mezi kostimulačním receptorem T lymfocytu a ligandem na povrchu antigen prezentující buňky (obr. 3.2). Nejznámější z kostimulačních signálů je interakce mezi CD28 na buněčném povrchu T lymfocytu a povrchovými ligandy APC buňky, B7-1 (CD80)

nebo B7-2 (CD86). Tento kostimulační signál patří mezi aktivací (posiluje imunitní rozpoznání). Naváže-li se na stejné ligandy APC buňky cytotoxický T lymfocytární antigen (CTLA-4) na T lymfocytu, vznikne inhibiční kostimulační signál. Mezi další kostimulační molekuly patří CD40 na APC a jeho ligand CD40L (CD154) na T lymfocytu. Kostimulace je důležitá jak pro aktivaci, tak pro přežití T lymfocytů. Bez dostatečné kostimulace dochází místo aktivace T lymfocytů k nastartování pochoď vedoucích k apoptóze. Na blokadě kostimulace je založen např. imunosupresivní účinek belataceptu.

Kostimulační signály aktivují tři signální transdukční dráhy: kalcium-kalcineurinovou dráhu, dráhu pro MAP kinázu a dráhu pro proteinkinázu C, které dále aktivují transkripční faktory – nukleární faktor aktivovaných T lymfocytů (NFAT), aktivací protein 1 (AP-1) a nukleární faktor B (NF- $\kappa$ B). To vede k expresi CD 154 (a další aktivaci antigen prezentujících buněk), a řetězce receptoru pro IL-2 (CD25) a interleukin-2. Receptory pro řadu cytokinů (IL-2, -4, -7, -15 a -21) mají společný  $\gamma$  řetězec,



Obr. 3.2 Tři signály potřebné k aktivaci T lymfocytů (dle Hallorana)

na který váže Janusova kináza (JAK3). IL-2 a IL-15 spouštějí signál 3, nevyhnutelný pro proliferaci T lymfocytů. Prostřednictvím dráhy pro fosfatidil inositol-3 kinázu (PI-3K) a dráhy pro mTOR dochází k iniciaci buněčného cyklu a nevyhnutelné syntéze purinových a pyrimidinových nukleotidů, kontrolované inosinmonofosfátdehydrogenázou (IMPDH) a dihydroorotátdehydrogenázou (DHODH).

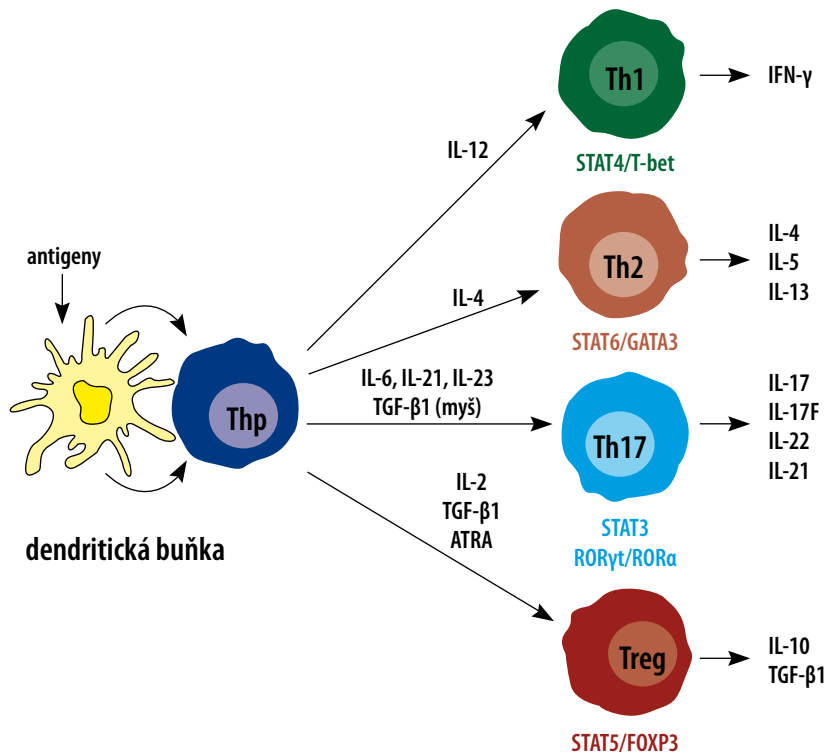
### 3.4.2 Proliferace a diferenciacie T lymfocytů

Stimulované naivní T lymfocyty produkují IL-2, autokrinní růstový faktor, který podporuje jejich proliferaci a následnou diferenciaci a získání efektorových schopností. V závislosti na přítomném cytokinovém prostředí se T lymfocyty diferencují do různých typů efektorových lymfocytů a produkují různé typy cytokinů (obr. 3.3). Aktivované T lymfocyty vystavené IL-12 se diferencují na T lymfocyty 1. typu (Th1) a produkují převážně IFN- $\gamma$ , zatímco T lymfocyty exponované IL-4 se diferencují na T lymfocyty 2. typu (Th2) a produkují IL-4, IL-5, IL-10 a IL-13. Expozice TGF- $\beta$  a IL-6 vede k diferenciaci

na Th17 lymfocyty a produkci IL-17, IL-22 a IL-21. Dojde-li k aktivaci naivních T lymfocytů v přítomnosti TGF- $\beta$  a IL-2, dochází k diferenciaci na indukované (adaptivní) T regulační lymfocyty (Tregs), které dokážou potlačit imunitní odpověď a pomoci navodit toleranci. U transplantací se akutní rejekce nejvíc spojuje s produkcí IFN- $\gamma$  1. typem T lymfocytů, i když v poslední době nabývá na významu produkce IL-17 buňkami Th17 a cytokinů Th2 buňek.

### 3.4.3 Efektorová fáze alospecifické odpovědi

Aktivované T lymfocyty přestupují z lymfatických uzlin do krevní cirkulace a infiltrují transplantovanou tkáň. Efektorové T lymfocyty aktivují získanou imunitní odpověď a ohrožují transplantovaný orgán akutní rejekcí. Dominují-li mechanismy humorální imunity, dochází ke vzniku akutní protilátkami zprostředkované rejekce (AMR, z angl. Antibody Mediated Rejection). Uplatnění mechanismů buněčné imunity vede k navození akutní T buňkami zprostředkované rejekce (TCMR – T-Cell Mediated Rejection).



**Obr. 3.3** Diferenciacie T lymfocytů v závislosti na cytokinovém prostředí (dle Jetten)