

Czy nieinwazyjne monitorowanie przeszczepionego serca może zastąpić rutynową biopsję endomiokardialną?

Can noninvasive monitoring after heart transplantation replace routine endomyocardial biopsy?

Krzysztof Kraszewski i Piotr Hoffman

Klinika Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie

Wstęp

Reakcja odrzucania przeszczepionego serca może nastąpić w różnym czasie od wykonania zabiegu operacyjnego, jej patomechanizm może być różny, a objawy kliniczne zmienne. Wśród reakcji odrzucania przeszczepionego serca można wyróżnić odrzucanie nadostre — za jego wywołanie odpowiedzialny jest mechanizm humoralny, ostre odrzucanie komórkowe, w którym najważniejszym czynnikiem efektorowym są limfocyty T oraz odrzucanie przewlekłe, obecnie nazywane chorobą naczyń wieńcowych przeszczepu. W praktyce klinicznej najczęściej występuje ostre odrzucanie komórkowe. Przyjmuje się, że niszczenie przeszczepionego narządu następuje w wyniku reakcji cytotoksycznej z udziałem limfocytów T oraz zjawiska opóźnionej nadwrażliwości. Należy jednak również uwzględnić istotną rolę krążących przeciwciał, wolnych rodników, tlenku azotu wyzwalanego przez indukowaną syntezę tlenku azotu, współistniejących infekcji wirusowych.

Biopsję endomiokardialną traktuje się jako standardowe badanie diagnostyczne, przydatne głównie w ostrym odrzucaniu komórkowym, jednak jego wysoki koszt, wymagania sprzętowe oraz ryzyko związane z jego inwazyjnym charakterem motywuje badaczy do poszukiwania alternatywnych metod. Obejmują one pomiary funkcji serca, moni-

torowanie zaburzeń elektrycznych, oznaczanie obwodowych wskaźników białkowych mikromartwicy, ocenę aktywacji immunologicznej i nieimmunologicznych zmian przy reakcji odrzucania. Mimo że wiele badań wykazuje wysoką wartość prognostyczną, swoistość tych technik wciąż pozostaje niezadowolająca.

Przewycięzenie reakcji odrzucania oraz zapobieganie powikłaniom leczenia immunosupresyjnego pozostaje głównym celem leczenia chorych po przeszczepie serca. Jego realizacja wiąże się z wczesnym wykryciem odrzucania, zanim dojdzie do rozwoju jego zaawansowanego stadium. I mimo że, jak wspomniano, biopsja endomiokardialna pozostaje standardem oceny przeszczepionego serca, warto prześledzić techniki nieinwazyjnego monitorowania (tab. 1), mogące już niedługo stanowić wartościową alternatywę.

Nowoczesne techniki obrazowania funkcji przeszczepu

Niehistologiczne metody czynnościowe oceny odrzucania przeszczepu uwzględniają głównie ocenę zmian funkcji graftu bezpośrednio lub pośrednio przez różne typy obrazowania.

Badanie echokardiograficzne jest najbardziej dostępną techniką umożliwiającą monitorowanie czynności przeszczepionego serca w sposób nieinwazyjny [1]. Nowa technika analizy ruchu ściany serca tkankową echokardiografią dopplerowską (TDI, *tissue Doppler imaging*) pozwala wykrywać nieprawidłowości funkcji rozkurczowej i skurczowej komory wcześniej niż konwencjonalne badanie echokardiograficzne [2]. Dandel i wsp. [3] analizowali przydatność tej metody wykrywającej reakcję

Adres do korespondencji: Lek. Krzysztof Kraszewski
Klinika Wad Wrodzonych Serca IK
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
tel. 027 226 44 01, e-mail: kkraszewski@ikard.waw.pl
Nadesłano: 21.10.2003 r. Przyjęto do druku: 15.12.2003 r.

Tabela 1. Nieinwazyjne metody rozpoznawania odrzucania przeszczepu serca

Table 1. Methods of noninvasive detection of heart transplant rejection

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Techniki obrazowania funkcji przeszczepu |
| — analiza kurczliwości wykorzystująca tkankową echokardiografię dopplerowską |
| — pomiary objętości metodą automatycznej detekcji wsierdza |
| — rezonans magnetyczny i spektroskopia |
| Monitorowanie czynności elektrycznej: |
| — ocena amplitudy pobudzeń wystymulowanych |
| — analiza spektralna zmienności rytmu zatokowego |
| — elektrokardiografia wysokiego wzmocnienia sygnału (późne potencjały) |
| Obwodowe wskaźniki „zdarzeń” w przeszczepie: |
| — czynniki krzepnięcia (fragmenty protrombiny i P-selektyna) |
| — dopełniacz i markery aktywacji błony leukocytów |
| — peptyd natriuretyczny |
| — ultrastrukturalne białka sercowe (troponina i CK-MB) |
| — czynniki generacji tlenu azotu (osoczowe nitraty i cGMP) |
| — prostaglandyny (tromboksan) i neurohormony (endotelina) |
| — markery zapalne (CRP, cytokina, VCAM-1 — naczyniowa cząsteczka adhezji komórkowej) |
| Określanie martwicy i apoptozy w przeszczepie: |
| — obrazowanie przeciwciałami antymiozynomymi znakowanymi Indem ¹¹¹ |
| — użycie aneksyny V do badania apoptozy w przeszczepie |

odrzucania jako alternatywy biopsji, wykorzystując pomiary ruchu podstawy ściany tylnej lewej komory. Wczesny rozkurczowy szczyt prędkości ruchu ściany i czas relaksacji izowolumetrycznej okazały się czułymi wskaźnikami klinicznie istotnego odrzucania (czułość — odpowiednio 90,0% i 93,3%) przy braku istotnej przydatności parametrów skurczowych. Pomiary te nie są czasochłonne ($3,6 \pm 1,3$ min) i cechują się niedużą zmiennością wartości pomiarów pomiędzy badaczami ($\pm 10\%$). Ograniczeniem tej metody jest brak korekcji normy czasu relaksacji z częstością rytmu serca, która wzrasta w czasie odrzucania. Większość z tych badań pochodzi z ośrodków, w których biopsję wykonuje się tylko w razie klinicznego podejrzenia odrzucania przeszczepu. Powoduje to zawyżanie pozytywnej wartości prognostycznej i zaniżanie negatywnej wartości prognostycznej badania dopplerowskiego.

Automatyczna detekcja wsierdza (AQ, *acoustic quantification*) — nowa technika echokardiograficzna umożliwiająca ciągły pomiar objętości jam oraz ich zmiany — ułatwia ocenę wczesnych skurczowych i rozkurczowych zmian wtórnych do odrzucania przeszczepu. Tym sposobem Moidl i wsp. [4] przebadali 94 pacjentów, spośród których u 19 osób wystąpiła reakcja ostrego odrzucania przeszczepionego serca. Badacze zarejestrowali znaczące obniżenie szczytowej prędkości napełniania lewej komory (PFR, *peak filling rate*) z normalizacją parametru po skutecznej

terapii (odwróceniu odrzucania). Metoda nie pozwala jednak ocenić stopnia odrzucania na podstawie uzyskanych wyników, a skuteczność tej techniki istotnie zależy od doświadczenia obserwatora.

Za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) można wykryć minimalne zmiany morfologiczne związane z odrzucaniem przeszczepu, takie jak obrzęk śródmiąższowy, niedokrwienie miokardium oraz zmiany masy, objętości, naprężenia i ruchomości. Nie są one jednak specyficzne i występują w innych stanach patologicznych, np. niedokrwieniu czy infekcji [5]. Spektroskopia MRI pozwala ocenić bezpośrednio lub pośrednio stan energetyczny graftu. Na reakcję odrzucania wskazuje spadek stężenia wysokoenergetycznych fosforanów z towarzyszącym wzrostem poziomu nieorganicznych fosforanów i monoestrów fosforanowych [6]. Techniki MRI i spektroskopia nie są jednak wystarczająco czule i specyficzne do oceny reakcji odrzucania. Walpoth i wsp. [7] ocenili przydatność MRI i spektroskopii na zwierzęcym modelu przeszczepu. Autorzy wykazali, że kombinacja tych badań daje lepsze rezultaty w wykrywaniu odrzucania, ale dotyczy to jego bardziej zaawansowanych form. Bellenger i wsp. [8] wykazali niewielką korelację pomiędzy wynikami badań echokardiograficznych i MRI. Donofrio i wsp. [9], oceniając regionalny ruch ścian i naprężenie metodą MRI, zaobserwowali związek między odrzucaniem a nieprawidłowym,

skurczowym skrętem włókien. Skrętna deformacja była niezależna od zmiany modeli hemodynamicznych.

Ostatnio Kanno i wsp. [10] oceniali nową metodę wykrycia reakcji odrzucania, wykorzystując dekstran pokryty ultramałymi, paramagnetycznymi cząsteczkami tlenku żelaza. Wiadomo, że cząsteczki te skracają czas relaksacji oceniany w MRI. Badania patologiczne wykazują, że cząsteczki te są wychwytywane przez infiltrujące makrofagi w czasie reakcji odrzucania, co w rezultacie daje charakterystyczne zmniejszenie intensywności sygnału relaksacji. Te wstępne wyniki mogą stanowić podstawy badawcze dla rozpoznania subtelných, anatomiczno-fizjologicznych zmian towarzyszących odrzucaniu. Obecnie jednak nie ma techniki MRI przygotowanej do powszechnego wykorzystania tej metody. Ponadto dostępność MRI w Polsce jest niewielka, a koszt badania wysoki.

Techniki oparte na parametrach elektrycznych

Naciek przeszczepu przez komórki układu immunologicznego i jego następstwa, tak charakterystyczne dla odrzucania przeszczepu, wiążą się ze zmianami przewodzenia elektrycznego. Stanowi to podstawę rozwoju różnych metod, których podstawą jest wewnątrzsercowy elektrokardiogram, rejestrowany za pomocą stymulatora implantowanego podczas transplantacji w celu monitorowania przeszczepu. W wieloośrodkowych badaniach analizowano korelację zmian amplitudy prowokowanych zespołów komorowych z reakcją odrzucania [11, 12]. Ujednolicone dane uzyskane z tych badań mają istotną negatywną wartość prognostyczną (*negative predictive value*) wynoszącą 98%. Praktyczne zastosowanie tych badań pozwala uniknąć wykonywania niepotrzebnych biopsji u większości pacjentów. Bourge i wsp. [11] w wieloośrodkowym badaniu ocenili 30 chorych z przeszczepionym sercem, którym implantowano podczas transplantacji stymulator o wysokiej czułości z telemetrią. Komorowy elektrogram zapisywano w czasie własnej i stymulowanej aktywności i cyfrowo przekazywano do rejestratora. Badanie wykazało wysoką ujemną wartość prognostyczną (98%) parametrów elektrycznych (RSP, *rejection sensitive parameter*), co pozwoliło uniknąć 55% interwencyjnych biopsji. Grasser i wsp. [12] badali wpływ częstości stymulacji, przejście z własnego do stymulowanego rytmu i zmiany pozycyjne elektrokardiogramu. Autorzy sugerują, że analiza wywołanej komorowej odpowiedzi powinna być prowadzona zawsze o tej samej porze dnia, przy tej samej częstości stymulacji

i u pacjentów pozostających w pozycji leżącej przez 5 min przed wykonywanymi pomiarami.

Nie wszystkie doniesienia o wewnątrzsercowym monitorowaniu EKG są tak entuzjastyczne jak cytowane wcześniej prace. Bainbridge i wsp. [13] z grupy *Papworth Hospital* poddali analizie codzienny pomiar amplitudy wywołanych załamek T u 45 pacjentów z przeszczepionym sercem. Badacze dowiedli, że w rozpoznaniu reakcji odrzucania monitorowanie EKG miało jedynie 55-procentową czułość i 62-procentową swoistość, 30-procentową pozytywną wartość prognostyczną i 83-procentową — negatywną. Nie wszystkie publikacje potwierdzają tak wysoką negatywną wartość prognostyczną. Z pewnością konieczne są dalsze badania, w których oceniono by przydatność tego sposobu monitorowania.

Kolejnymi, poddanymi ocenie parametrami elektrokardiograficznymi określającymi reakcję odrzucania były: zmienność rytmu serca (HRV, *heart rate variability*), dyspersja odstępu QT i sygnał uśredniony. I tak, Frey i wsp. [14] analizując HRV, wykazali, że wartości wszystkich parametrów, oprócz wysokiej częstotliwości, były znacząco wyższe u pacjentów z istotnym odrzucaniem przeszczepu. Mimo to czułość i swoistość wyniosły odpowiednio 77% i 76%. Analiza dyspersji QT u 65 chorych z przeszczepionym sercem, dokonana przez Richartz i wsp. [16], wykazała wydłużenie QTc wraz z wyższym stopniem odrzucania. W tym badaniu monitorowanie QTc miało 80-procentową czułość i 88-procentową swoistość.

Valentino i wsp. [17] badali 61 uśrednionych zapisów EKG, a częstotliwość poddali analizie Fourierskiej. Według autorów odrzucanie przeszczepu zwiększa komponentę wysokich częstotliwości QRS. Graceffo i O'Rourke [18] wykazali względny ubytek wysokoczęstotliwościowego składnika sygnału uśrednionego w czasie reakcji odrzucania. Późniejsze badania Morocutti i wsp. [19] wykazały przetrwałe późne potencjały w czasie odrzucania w więcej niż 70% przypadków. W łącznej analizie wyników uśrednionego sygnału i parametrów echokardiograficznych stwierdzono 100-procentową czułość, ale jedynie 60-procentową swoistość.

Badania oparte na obwodowych markerach zdarzeń w przeszczepie

Anatomopatologicznie ostra reakcja odrzucania przeszczepionego serca może być związana z patofizjologicznymi następstwami, wykraczającymi poza komórkowy naciek. Obejmują one m.in. aktywację układu krzepnięcia, układ dopełniacza, peptydy natriuretyczne, neurohormony, wskaźniki zapalenia i wskaźniki martwicy.

Segal i wsp. [20] oceniali związek pomiędzy aktywacją układu krzepnięcia i odrzucaniem przeszczepu. Badacze ci mierzyli stężenia w osoczu: fragmentu osoczowego protrombiny, P-selectyny, fibrynogenu, trombomoduliny i produktów degradacji fibrynogenu. Autorzy wykazali, że stężenia P-selectyny i fragmentu protrombiny w osoczu były istotnie skorelowane z odrzucaniem większym niż średnie. Ten model pozwolił przewidzieć odrzucanie w 85%, gdy analizowano 2 różne obwodowe wskaźniki krzepnięcia. Ponadto dane te sugerują patologiczną rolę aktywacji koagulacji w procesie odrzucania.

Aktywacja układu dopełniacza również wiąże się z procesem odrzucania. Vallhonrat i wsp. [21] u 9 pacjentów mierzyli stężenie w osoczu fragmentów C4d i SC5b, nie wykazano jednak żadnej korelacji ze stopniem odrzucania lub jego brakiem.

Peptydy natriuretyczne oceniano w stanach stresu kardiologicznego i stwierdzono, że ich stężenie wzrasta m.in. w stanach związanych z procesem zapalnym. Masters i wsp. [22] donieśli, że epizody odrzucania skojarzono ze znaczącym podwyższeniem stężenia peptydu natriuretycznego typu b (BNP, *brain natriuretic peptide*) w osoczu. Szczególnie interesujący jest fakt, że znacznie podwyższone stężenie BNP poprzedzało odrzucanie histologicznie jawne. Leczenie odrzucania przeszczepu kojarzyło się z obniżaniem stężenia peptydu natriuretycznego. Należy podkreślić, że stężenie przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*) nie korelowało ze stopniem odrzucania. U pacjentów poddawanych terapii antylimfocytarnej cytolitycznej odnotowano obniżanie stężenia peptydu natriuretycznego typu b, co sugeruje, że produkcja cytokin przez komórki T może pośrednio wybiórczo spowodować wzrost stężenia krążącego BNP.

Jeśli w reakcji odrzucania przeszczepu serca przeważa odpowiedź zapalna, rozpuszczalne mediatory produkowane w czasie tych epizodów mogą informować o początku i nasileniu odrzucania. George i wsp. [23] badali wykorzystanie pomiarów osoczowych cytokin — interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 8 (IL-8) i (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*) w połączeniu z naczyniową molekułą 1 adhezji komórkowej (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule*). Nie wykryto wprawdzie stężenia cytokin mającego wartość prognostyczną dla odrzucania przeszczepu, ale stężenie VCAM-1 wzrastało w okresie 1 tygodnia przed histologicznie potwierdzonym odrzucaniem.

Białko błonowe CD69 ludzkich leukocytów jest wcześniej aktywowanym wskaźnikiem pobudzenia komórek T i B oraz komórek typu *killer*. Zainspiro-

wało to Schowengerda i wsp. [24] do przeprowadzenia analizy ekspresji tego białka obwodowych limfocytów T u dzieci po przeszczepie serca. Badacze wykazali, że spoczynkowa ekspresja CD69 była znacząco zwiększona przy histologicznie średnim i ciężkim odrzucaniu. Z powodu mikromartwicy do krwi mogą dostawać się mikrostrukturalne białka serca, co umożliwia ich oznaczenie w formie troponiny. Vijay i wsp. [25] badali dawców z niskim lub wysokim stężeniem troponiny t podczas przeszczepu i zaobserwowali, że serca od dawców z niskim stężeniem troponiny t nigdy nie były odrzucane, podczas gdy u osób z wysokim stężeniem troponiny t rozwijała się istotna reakcja odrzucania. Dengler i wsp. [26] dowiedli, że istnieje korelacja stężenia troponiny t ze wzrostem stopnia odrzucania. Czułość i specyficzność w stosunku do średniego i ciężkiego stopnia odrzucania wynosiły odpowiednio 80% i 62%. Uwzględniając te dane, można stwierdzić, że oznaczenie troponiny umożliwi uzasadnione wykluczenie ciężkiego odrzucania, ale w niskich stopniach odrzucania ten wskaźnik nie ma istotnej wartości prognostycznej. Inni badacze donosili o braku użyteczności oznaczania troponiny. Alexis i wsp. [27] przebadali 90 pacjentów po przeszczepie serca i ocenili korelację obwodowego stężenia troponiny t z martwicą przeszczepu, nie znaleźli jednak istotnej zależności z czasem niedokrwienia, nekrozą miocytów i histologicznym odrzucaniem.

Badaniu poddano także inne wskaźniki rozpoczynającej się nekrozy — izoformy frakcji MB kinazy kreatynowej (MB2 i MB1). Anderson i wsp. [28] wykazali, że stosunek MB2/MB1 był podwyższony przed histologicznym odrzucaniem i chociaż pozytywna wartość prognostyczna wynosiła tylko 43%, jednak ujemna wartość prognostyczna — 86%. Te dane sugerują, że rozsiew do krwi białek mikrosomalnych może stanowić dobry, nieinwazyjny wskaźnik rozpoczynającej się reakcji ostrego odrzucania.

Poszukiwania obwodowych wskaźników poszerzono o wtórne przekaźniki, np. cGMP. Stobierska-Dzierżek i wsp. [29] na podstawie badania 26 pacjentów wykazali, że stężenie cGMP w surowicy powyżej 5 nmol/l identyfikuje 60% osób z ostrym i średnim odrzucaniem. Niższe stężenie wykazano u 89% chorych, u których nie nastąpiło odrzucenie. Być może więc będzie możliwe wykorzystanie tego prostego pomiaru w praktyce klinicznej.

Benvenuti i wsp. [30] metodą enzymatyczną badali stężenie nitratów w osoczu jako odbicie produkcji całkowitej tlenu azotu, zakładając, że metabolit ten będzie podwyższony w czasie reakcji odrzucania. Badacze dowiedli, że stężenie nitratu w surowicy niższe niż 20 $\mu\text{mol/l}$ było ujemne prognostycznie w 97% przypadków wczesnego odrzucania.

Tromboxan A-2 jest syntetyzowany w dużej mierze przez komórki zapalne podczas odrzucania. Ten prostaglandynowy produkt zwiększa klonalną ekspansję limfocytów T i bierze udział w ich funkcji cytotoksycznej. Wiąże się to także z dodatnią regulacją większości komórek prezentujących antygen zgodności tkankowej klasy II. Zhao i wsp. [31] porównali stężenie tromboksanu B-2 w moczu ze stopniem odrzucania w biopsji w reakcji immunologicznej. Badanie wykazało, że wydalanie prostaglandyn w moczu silnie koreluje ze stopniem ostrego odrzucania i aktywacją limfocytów krwi.

Wskaźniki neurohormonalne oraz endoteliny badano jako czynniki poprzedzające reakcję odrzucania. Dengler i wsp. [32] na podstawie badania obejmującego 79 chorych po przeszczepie serca nie potwierdzili jednak zależności między badanymi wskaźnikami a odrzucaniem. Okazało się więc, że endotelina nie pełni istotnej roli w czasie uogólnionej aktywacji immunologicznej, która towarzyszy reakcji odrzucania przeszczepionego serca.

Techniki oparte na zmianach wewnątrz przeszczepu

Proces odrzucania przeszczepionego serca jest histologicznie charakteryzowany przez nekrozę i apoptozę miocytów połączoną z infiltracją jednojądrzastych komórek śródmiąższowych. Monitorowania żadnego z tych komponentów nie można wykorzystywać do nieinwazyjnej oceny odrzucania przeszczepu. Przeciwciała przeciwmioznowe często oznaczano scyntygraficznie w celu wykrycia reakcji odrzucania. Na tej podstawie wyodrębniono 3 różne stopnie odrzucania [33]. Hesse i wsp. [34] badali scyntygraficznie fragment Fab antymiozyny znaczonej Indem¹¹¹ u 22 osób po przeszczepie serca. W tej grupie wskaźnik odrzucania wynosił jedynie 8%, a ujemna wartość prognostyczna patologicznych zmian w proporcji serce/płuca — 98%. Inne scyntygraficzne zmiany polegają na rozpoznaniu odrzucania po podaniu autologicznych limfocytów znakowanych Indem¹¹¹. Niewielkie badanie Rubina i wsp. [35] nie umożliwiło stwierdzenia przydatności tej metody ze względu na małą częstość znaczącego odrzucania w zbyt małej liczbie grupie.

Podczas apoptotycznej śmierci komórki fosfatydyloseryna, fosfolipid zwykle znajdujący się po wewnętrznej stronie podwójnej błony komórkowej, jest uwalniany na zewnątrz. W celu nieinwazyjnej identyfikacji apoptotycznej śmierci komórki, podawano dożylnie Technet-99m, pokrywający aneksynę V, endogenną białkową z wysokim powinowactwem do fosfatydyloseryny. Narula i wsp. [36] ba-

dali 18 osób, którym przeszczepiono serce. U 13 chorych stwierdzono negatywny wynik badania, zaś u 5 pacjentów — pobranie aneksyny przez mięśnie. W tej drugiej grupie wykazano umiarkowaną reakcję odrzucania i dodatnie barwienie kaspasą-3, sugerujące apoptozę w wykonanej biopsji. Badanie wykazuje bezpieczeństwo oznaczania aneksyny V i sugeruje kliniczne wykorzystanie oznaczania fosfolipidów błony komórkowej w nieinwazyjnej diagnostyce odrzucania.

Biopsja endomiokardialna — czy jest nadal metodą referencyjną?

Biopsja endomiokardialna jest powszechnie uznana inwazyjną metodą oceny histologicznej serca, w tym również stopnia odrzucania po transplantacji [38]. Wykonuje się ją wielokrotnie u pacjentów po przeszczepie serca, zgodnie z przyjętym protokołem w określonych odstępach czasu. Badanie to określa głównie ilość i jakość nacieku zapalnego dostrzegalnego w zrębie przeszczepu oraz zmiany we włóknach mięśniowych. Zaawansowanie procesu odrzucania ocenia się zgodnie z klasyfikacją *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT). Ciekawych wniosków dostarcza analiza bazy danych pacjentów po przeszczepie serca, dokonana przez Millsa i wsp. [39], którzy ocenili epizody odrzucania z towarzyszącą pogorszoną funkcją hemodynamiczną. Najgorsze rokowanie stwierdzono u chorych z biopsją „cichą”, czyli ujemną, i z objawami dysfunkcji wszczepionego serca — 2-letnie przeżycie wyniosło tylko 46%. Dane te podważają przydatność biopsji w przypadkach przebiegających bez infiltracji komórkowej. Ponadto infiltracja limfocytarna stwierdzana w biopsji może nie być jedynym kryterium rozpoznania reakcji ostrego odrzucania przeszczepu serca. Przeciwno biopsji przemawia również algorytmiczny czas jej wykonywania, co wiąże się z brakiem wglądu w procesy zachodzące w graficie w okresach między biopsjami. Wśród patologów istnieją również kontrowersje dotyczące interpretacji histologicznej biopsji [38]. Skuteczniejsza terapia immunosupresyjna zmniejszyła częstość incydentów odrzucania, co również nie uzasadnia ryzyka i kosztów częstych biopsji [40]. Ograniczenia biopsji endomiokardialnej w przeszczepionym sercu przedstawiono w tabeli 2. Jest to jednak obecnie jedyne badanie, w sposób swoisty oceniające ostre odrzucanie komórkowe, którego natężenie podawane jest w przyjętej skali.

Obecny stan wiedzy uzasadnia próby wdrożenia dodatkowych, uzupełniających technik diagnostycznych monitorowania przeszczepionego serca [41].

Tabela 2. Ograniczenia biopsji endomiokardialnej w przeszczepionym sercu

Table 2. Limitations of endomyocardial biopsy in the heart transplanted patients

Zróznicowanie ognisk nacieku prowadzi do obniżenia czułości (przy 3 próbkach ok. 5% wyników fałszywie ujemnych)

Rokowanie jest gorsze, gdy brak nacieku komórkowego przy pogorszeniu funkcji hemodynamicznej

Niemożliwość oceny zdarzeń w okresach między biopsjami

Interpretacyjne kontrowersje dotyczące standaryzacji stopni histologicznego zaawansowania (skala Billingham, skala ISHLT, *Texas Heart Institute Score*)

Inwazyjność i możliwość powikłań:

- przebiecie ściany mięśnia sercowego z tamponadą serca
- zatorowość (powietrzna, tkankowa, skrzeplina)
- zaburzenia rytmu i przewodzenia
- uszkodzenie zastawek serca lub aparatu podzastawkowego
- reakcja wazowagalna
- odma opłucnowa
- przetoka między tętnicą wieńcową a prawą komorą

Koszt badania

Podsumowanie

Poszukiwania nieinwazyjnych technik badawczych do oceny reakcji odrzucania przeszczepionego serca skupiają się na pomiarach funkcji serca, zmian czynności elektrycznej, obwodowych, białkowych wskaźnikach mikromartwicy przeszczepu, aktywacji immunologicznej i nieimmunologicznej reakcji przy odrzucaniu. Wiele badań wykazuje istotną negatywną wartość prognostyczną różnych testów, jednak ich swoistość pozostaje niska. Bardzo obiecujące wydają się być techniki scyntygraficzne, które pozwalają wykryć nekrozę i apoptozę graftu odpowiednio wcześniej z wyższą czułością i swoistością. Prawdopodobnie przy obecnym stanie wiedzy badania nieinwazyjne nie mogą zastąpić biopsji w mikroskopowej ocenie nasilenia reakcji odrzucania, jednak ich wysoka negatywna wartość prognostyczna może w istotny sposób ograniczyć liczbę wykonywanych biopsji. Dopóki dobrze zaprojektowane badania nie wykażą klinicznej przydatności wyników technik nieinwazyjnych, biopsja miokardium, pomimo swoich ograniczeń i możliwości powikłań, pozostanie referencyjną metodą oceny stopnia reakcji odrzucania przeszczepionego serca.

Piśmiennictwo

1. Stobierska B., Piwowarska W. Znaczenie badania echokardiograficznego w kontroli czynności przeszczepionego serca. *Pol. Tyg. Lek.* 1994; 49: 589–592.
2. Sutherland G.R., Stewart M.J., Groundstroem K.W.E. i wsp. Color doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1994; 7: 441–458.
3. Dandel M., Hummel M., Muller J. i wsp. Reliability of tissue Doppler wall motion monitoring after heart transplantation for replacement of invasive routine screenings by optimally timed cardiac biopsies and catheterizations. *Circulation* 2001; 104 (supl. 1): I-184–I-191.
4. Moidl R., Chevtchik O., Simon P. i wsp. Noninvasive monitoring of peak filling rate with acoustic quantification echocardiography accurately detects acute cardiac allograft rejection. *J. Heart Lung Transplant.* 1999; 18: 194–201.
5. Marie P.Y., Angioi M., Carreaux J.P. i wsp. Detection and prediction of acute heart transplant rejection with the myocardial T2 determination provided by a black-blood magnetic resonance imaging sequence. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 825–831.
6. Buchthal S.D., Noreuil T.O., den Hollander J.A. i wsp. ³¹P-magnetic resonance spectroscopy studies of cardiac transplant patients at rest. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2000; 2: 51–56.
7. Walpoth B.H., Lazeyras F., Tschoep A. i wsp. Assessment of cardiac rejection and immunosuppression by magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Transplant. Proc.* 1995; 27: 2088–2091.
8. Bellenger N.G., Marcus N.J., Davies C. i wsp. Left ventricular function and mass after orthotopic heart transplantation: a comparison of cardiovascular magnetic resonance with echocardiography. *J. Heart Lung Transplant.* 2000; 19: 444–452.
9. Donofrio M.T., Clark B.J., Ramaciotti C. i wsp. Regional wall motion and strain of transplanted hearts in pediatric patients using magnetic resonance tagging. *Am. J. Physiol.* 1999; 277: R1481–R1487.

10. Kanno S., Wu Y.J., Lee P.C. i wsp. Macrophage accumulation associated with rat cardiac allograft rejection detected by magnetic resonance imaging with ultrasmall superparamagnetic iron-oxide particles. *Circulation* 2001; 104: 934–938.
11. Bourge R., Eisen H., Hershberger R. i wsp. Noninvasive rejection monitoring of cardiac transplants using high resolution intramyocardial electrograms: initial US multicenter experience. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1998; 21: 2338–2344.
12. Grasser B., Iberer F., Schreier G. i wsp. Intramyocardial elektrogram variability in the monitoring of graft rejection after heart transplantation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1998; 21: 2345–2349.
13. Bainbridge A.D., Cave M., Newell S. i wsp. The utility of pacemaker evoked T wave amplitude for the noninvasive diagnosis of cardiac allograft rejection. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1999; 22: 942–946.
14. Frey A.W., Uberfuhr P., Achakri H., Fuchs A., Reichart B., Theisen K. Detecting acute graft rejection in patients after orthotopic heart transplantation: analysis of heart rate variability in the frequency domain. *J. Heart Lung Transplant.* 1998; 17: 578–585.
15. Ali A., Mehra M.R., Malik F.S., Uber P.A., Ventura H.O. Insights into ventricular repolarisation abnormalities in cardiac allograft vasculopathy. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 367–368.
16. Richartz B.M., Radovancevic B., Bologna M.T., Frazier O.H. Usefulness of the QTc interval in predicting acute allograft rejection. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998; 46: 217–221.
17. Valentino V.A., Ventura H.O., Abi-Samra F.M., Van Meter C.H., Price H.L. The signal-averaged electrocardiogram in cardiac transplantation: a non-invasive marker of acute allograft rejection. *Transplantation* 1992; 53: 124–127.
18. Graceffo M.A., O'Rourke R.A. Cardiac transplant rejection is associated with a decrease in the high-frequency components of the high-resolution, signal-averaged electrocardiogram. *Am. Heart J.* 1996; 132: 820–826.
19. Morocutti G., Di Chiara A., Proclemer A. i wsp. Signal averaged electrocardiography and doppler echocardiographic study in predicting acute rejection in heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1995; 14: 1065–1072.
20. Segal J.B., Kasper E.K., Rohde C. i wsp. Coagulation markers predicting cardiac transplant rejection. *Transplantation* 2001; 72: 233–237.
21. Vallhonrat H., Williams W.W., Dec G.W. i wsp. Complement activation products in plasma after heart transplantation in humans. *Transplantation* 2001; 71: 1308–1311.
22. Masters R.G., Davies R.A., Veinot J.P. i wsp. Discordant modulation of natriuretic peptides during acute cardiac allograft rejection in humans. *Circulation* 1999; 100: 287–291.
23. George J.F., Kirklin J.K., Naftel D.C. i wsp. Serial measurements of interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor-alpha, and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in the peripheral blood plasma of human cardiac allograft recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 1997; 16: 1046–1053.
24. Schowengerdt K.O., Fricker F.J., Bahjat K.S., Kuntz S.T. Increased expression of the lymphocyte early activation marker CD69 in peripheral blood correlates with histologic evidence of cardiac allograft rejection. *Transplantation* 2000; 69: 2102–2107.
25. Vijay P., Scavo V.A., Morelock R.J., Sharp T.G., Brown J.W. Donor cardiac troponin T: a marker to predict heart transplant rejection. *Am. Thorac. Surg.* 1998; 66: 1934–1939.
26. Dengler T.J., Zimmermann R., Braun K. i wsp. Elevated serum concentrations of cardiac troponin T in acute allograft rejection after human heart transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 405–412.
27. Alexis J.D., Lao C.D., Selter J.G. i wsp. Cardiac troponin T: a noninvasive marker for heart transplant rejection? *J. Heart Lung Transplant.* 1998; 17: 395–398.
28. Anderson J.R., Hossein-Nia M., Brown P.A. i wsp. Creatine kinase MB isoforms: a potential predictor of acute cardiac allograft rejection. *J. Heart Lung Transplant.* 1995; 14: 666–670.
29. Stobierska-Dzierżek B., Surdacki A., Frasiak W. i wsp. Evaluation of plasma cyclic GMP assay as a screening test for detection of acute cardiac allograft rejection. *J. Heart Lung Transplant.* 1998; 17: 969–971.
30. Benvenuti C., Bories P.N., Loisanche D. Increased serum nitrate concentration in cardiac transplant patients: a marker for acute allograft cellular rejection. *Transplantation* 1996; 61: 745–749.
31. Zhao Y., Katz N.M., Lefrak E.A., Foegh M.L. Urinary thromboxane B2 in cardiac transplant patients as a screening method of rejection. *Prostaglandins* 1997; 54: 881–889.
32. Dengler T.J., Zimmermann R., Tiefenbacher C.P., Braun K., Sack F.U., Kubler W. Endothelin plasma levels in acute graft rejection after heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1995; 14: 1057–1064.
33. Allen M.D., Tsuboi H., Togo T. i wsp. Detection of cardiac allograft rejection and myocyte necrosis by monoclonal antibody to cardiac myosin. *Transplantation* 1989; 48: 923–928.
34. Hesse B., Mortensen S.A., Folke M. i wsp. Ability of antimyosin scintigraphy monitoring to exclude acute

- rejection during the first year after heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1995; 14: 23–31.
35. Rubin P.J., Hartman J.J., Hasapes J.P., Bakke J.E., Bergmann S.R. Detection of cardiac transplant rejection with ¹¹¹In-labeled lymphocytes and gamma scintigraphy. *Circulation* 1996; 94 (supl. 9): I1-298–I1-303.
 36. Narula J., Acio E.R., Narula N. i wsp. Annexin-V imaging for noninvasive detection of cardiac allograft rejection. *Nat. Med.* 2001; 7: 1347–1352.
 37. Kubo S.H., Naftel D.C., Mills R.M. i wsp. Risk factors for late recurrent rejection after heart transplantation: a multiinstitutional, multivariable analysis. Cardiac Transplant Research Database Group. *J. Heart Lung Transplant.* 1995; 14: 409–418.
 38. Winters G.L., Marboe C.C., Billingham M.E. The International Society for Heart and Lung Transplantation grading system for heart transplant biopsy specimens: clarification and commentary. *J. Heart Lung Transplant.* 1998; 17: 754–760.
 39. Mills R.M., Naftel D.C., Kirklin J.K. i wsp. Heart transplant rejection with hemodynamic compromise: a multiinstitutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate. Cardiac Transplant Research Database. *J. Heart Lung Transplant.* 1997; 16: 813–821.
 40. Pophal S.G., Sigfusson G., Booth K.L. i wsp. Complications of endomyocardial biopsy in children. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 2105–2110.
 41. Mehra M.R., Uber P.A., Uber W.E., Park M.H., Scott R.L. Anything but a biopsy: noninvasive monitoring for cardiac allograft rejection. *Curr. Opin. Cardiol.* 2002; 17: 131–136.