

Milloin epäillä akuuttia rejektiota?

JYRI LOMMI

JUSSI MERENMIES

KAISA SALMENKIVI

MARKKU KUPARI

Tiivistelmä

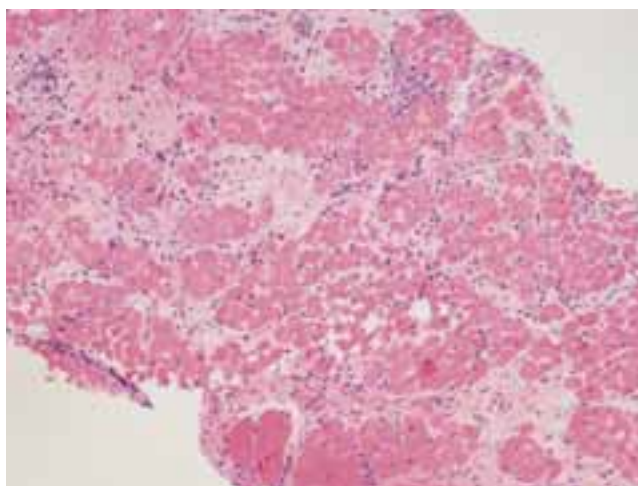
Moderni immunosuppressiivinen lääkehoito tarjoaa tehokkaan suojan akuuttia hyljintää vastaan. Ensimmäisten kuukausien aikana siirron jälkeen nähdään kuitenkin melko usein eri vaikeusasteisia akuutteja hyljintäreaktioita. Pitkäaikaisseurannassa akuutti hyljintä sitä vastoin on harvinaisempi ja siksi kliinikolle haastava tunnistaa ja hoitaa.

Hyljintätaipumus on yksilöllinen. Siihen vaikuttavat mm. potilaan immunokompetenssi, mahdollinen aikaisempi HLA-vasta-aineiden kehittyminen sekä hyljinnänestolääkitys. Hoitamattomana hyljintäreaktio voi edetä hallitsemattomasti ja uhata akuutisti siirteen toimintaa ja potilaan henkeä. Vaikeat tai toistuvat hyljinnät voivat myös myötävaikuttaa siirteen sepelvaltimotaudin syntyyn ja heikentää siirteen toimintaa pitkällä aikavälillä.

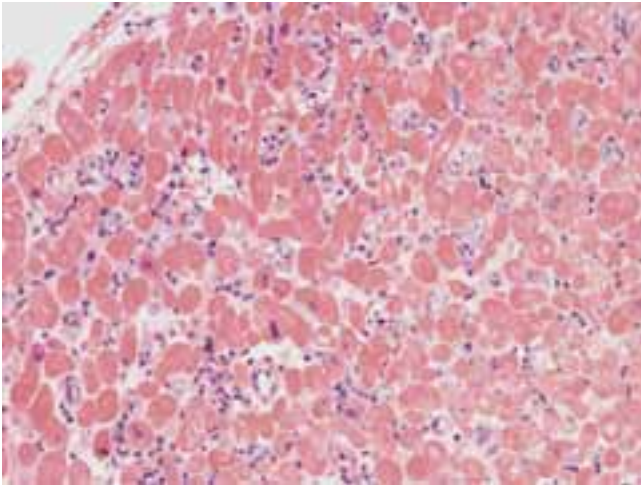
Hyljinnän ajankohta ja hyljintämekanismi

Akuuttihoitoa vaativa sydänsiirteen hyljintäreaktio on mahdollinen missä vaiheessa tahansa siirron jälkeen. Todennäköisyys on suurin ensimmäisen puolen vuoden aikana. Useimmiten kyseessä on soluvälitteinen hyljintämekanismi, missä vastaanottajan immunokompetentit T-solut tunnistavat siirteen HLA-antigeeneja pinnallaan ilmentävät solut vieraisiksi. Alloantigeeni sitoutuu T-solujen pinnalla olevaan reseptorikompleksiin, mikä käynnistää T-solujen aktivaation johtaen useiden vaiheiden jälkeen sytokiinien, mm. interleukiini-2 (IL-2) tuotannon lisääntymiseen. Soluista vapautuva IL-2 aktivoi T-solujen pinnalla olevan spesifin IL-2 reseptorin, joka puolestaan aktivoi TOR-reitin ja käynnistää T-solujen klonaalisen lisääntymisen. Auttaja T-solut aktivoivat muita immuunipuolustuksen soluja jotka lopulta osallistuvat myösyttien tuhoamiseen (kuva 1).

Akuutissa vasta-ainevälitteisessä hyljinnässä (humoraalinen tai vaskulaarinen hyljintä) aikaisemman alloimmunisaation seurauksena syntyneet vasta-aineet suuntautuvat luovuttajan HLA- tai endoteelisolujen antigeenejä vastaan. Syntyneet immuunikompleksit aikaansaavat komplementin aktivaation, mikä johtaa siirännäisen verisuonten endoteelisolujen vaurioon. Histologiaa luonnehtii kapillaarivaurio, endoteelisolu-



Kuva 1. Akuutissa soluvälitteisessä hyljinnässä nähdään verisuonten ympärille keskittyvää lymfosyyttillistä sekä välikudoksen ödeemaa.



Kuva 2. Vasta-ainevälitteisessä hyljinnässä pienet kapillaarit korostuvat, niiden endoteeli turpoaa ja lisäksi suonien sisällä tulee esiin lisääntyntä solukkuutta (makrofaageja).

jen turpoaminen ja intravaskulaaristen makrofaagien kertymä (kuva 2). Hyljinnän edetessä sepelvaltiomoiden intima paksuuntuu ja pienet hiussuonet saattavat tukkeutua kokonaan. Vasta-ainevälitteisen hyljinnän käynnistävät vasta-aineet voivat muodostua myös siirron jälkeen, jolloin siirännäisen mukana saatujen alloan-

tigeenien tunnistus käynnistää potilaan B-solujen aktivaation ja niiden klonaalisen lisääntymisen sekä erilaisumisen alloantigeenejä vastaan spesifejä vasta-aineita tuottaviksi plasmasoluiksi. Vasta-ainevälitteinen hyljintä ilmenee tavallisesti pian siirron jälkeen, yleensä päivien tai korkeintaan ensimmäisten kuukausien kuluessa siirrosta. Kuitenkin on mahdollista, että vasta-ainevälitteinen hyljintä voi kehittyä myöhemminkin. Vasta-ainevälitteisen hyljinnän insidenssi vaihtelee 3 ja 15 %:n välillä sen mukaan mitä diagnostisista kriteereitä käytetään.

Akuutti soluvälitteinen ja vasta-ainevälitteinen hyljintämekanismi voivat esiintyä samanaikaisesti.

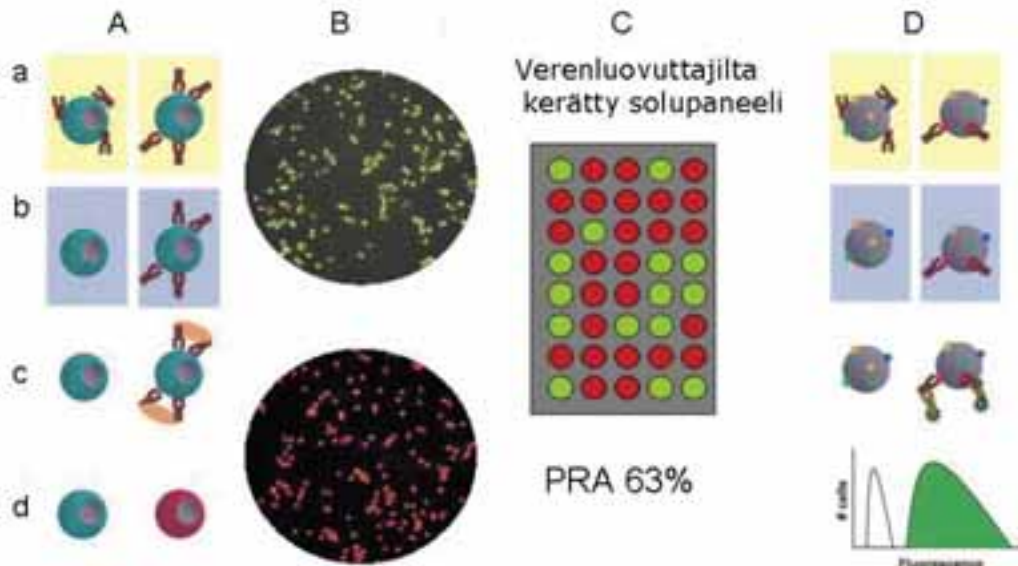
Hyljinnän histologista vaikeusastetta kuvataan kansainvälisellä ISHLT:n luokituksella (taulukko 1), mihin myös hoitoratkaisut ja hoidon tehon seuranta tukeutuvat. Vasta-ainevälitteisen hyljinnän osalta nykyinen luokitus ei kerro hyljinnän vaikeusasteesta, vaan jaottelu tapahtuu ainoastaan sen mukaan onko hyljintää todettavissa vai ei.

Hyljinnän immunologia

Sydänsiirteen sopivuutta arvioitaessa huomioidaan potilaan veriryhmä sekä siirteen koko. HLA-järjestelmän monimuotoisuuden vuoksi ei kudossopivuutta voida sydämensiirroissa ottaa huomioon. Tieto potilaan HLA-vasta-aineista on kuitenkin tärkeä siirtoa suunniteltaessa. Käytetystä tutkimusmenetelmästä riippuen todetaan noin 10–30 %:lla siirtoa odottavista potilaista HLA-vasta-aineita. Raskaudet, verensiirrot ja sydämen apupumppuhoito lisäävät riskiä muodostaa HLA-vasta-aineita. Perinteisesti HLA-vasta-aineiden määrää on arvioitu PRA-testillä (Panel reactive antibodies), joka on perustunut komplementista riippuvaan sytotoksisiteettianalyysiin. Testissä mitataan kuinka suuren %-osuuden testimallilla olevista erilaisista, tunnetun HLA-tyypin omaavista lymfosyyteistä potilaan seerumi pystyy tuhoamaan komplementin läsnä ollessa (kuva 3). Mitä suurempi prosenttiosuus on, sitä todennäköisempää on, että potilaalta löytyy leukosyyttivasta-aineita, jotka tunnistavat luovuttajan HLA-antigeenit aiheuttaen vaikean vasta-ainevälitteisen hyljinnän. Lymfocyttotoksinen PRA-testi on melko epäherkkä ja epäspesifinen ja sen vuoksi on viime vuosina pyritty kehittämään testimenetelmiä, jotka ovat herkempiä ja HLA-antigeeneille spesifejä. Herkin menetelmä perustuu virtausytometriseen Luminex-tekniikkaan. Menetelmä on käytössä Suomen Punaisen Ristin Veripalvelun Kudossopeutuslaboratoriossa. Sillä pystytään lymfocyttotoksista menetelmää herkemmin määrittämään siirtopotilaiden HLA-vasta-aineet ja selvittämään myös niiden tarkat antigeenispesifiteetit (kuva 4).

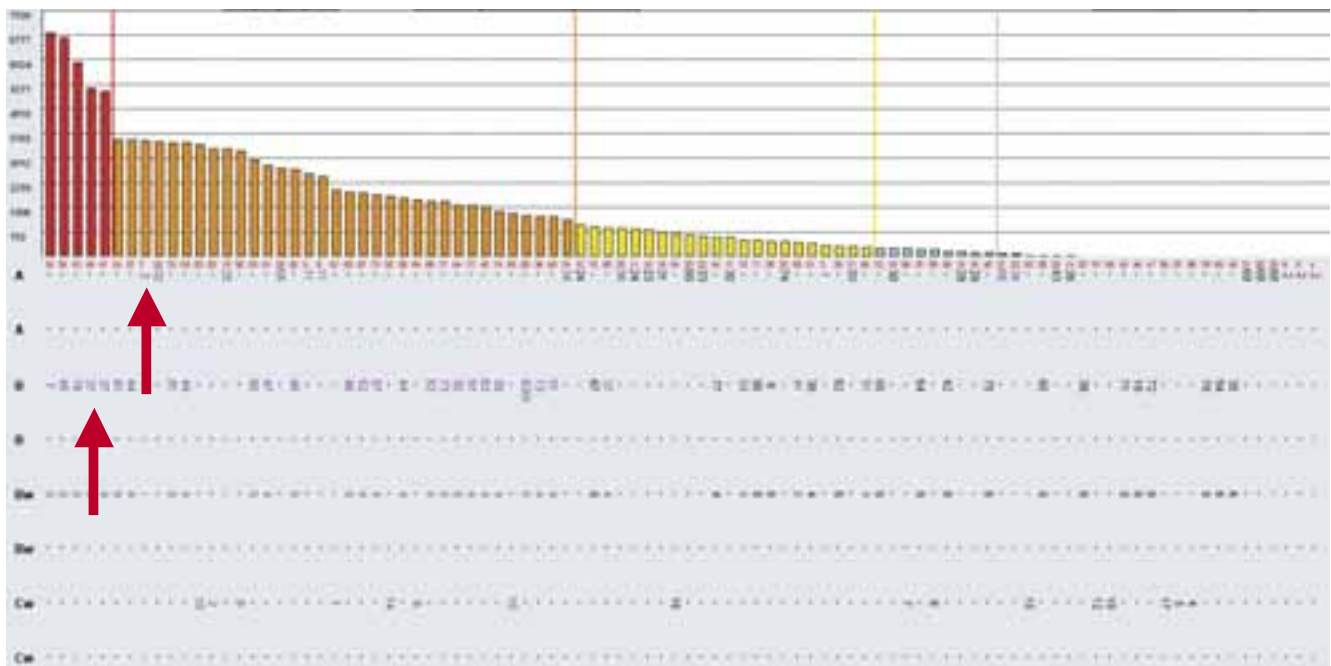
Luokka 0 R	ei hyljintää
Luokka 1 R	lievä hyljintäreaktio interstitiaalinen ja/tai perivaskulaarinen tulehdus- soluinfiltraatti yhdessä fokuksessa
Luokka 2 R	keskivaikea hyljintäreaktio kaksi tai useampia infiltraatteja ja merkkejä myo- syyttivaurioista.
Luokka 3 R	vaikea hyljintäreaktio diffuusit infiltraatit ja myosyyttivaurioita useam- massa fokuksessa ± edemaa ± hemorragiaa ± vaskuliittia
AMR 0 R	ei akuuttia vasta-ainevälitteistä hyljintää <ul style="list-style-type: none"> • ei histologisia tai immunopatologisia vasta-ainevälitteisen hyljinnän piirteitä
AMR 1 R	vasta-ainevälitteinen hyljintä <ul style="list-style-type: none"> • histologinen löydös viittaa vasta-ainevälitteiseen hyljintään • positiivinen immunofluoresenssi tai immunoperoksidaasi -värjäys (positiivinen värjäystulos CD68/CD31, C4d)

Taulukko 1. Hyljinnän histologista vaikeusastetta kuvaava ISHLT:n luokitus.



Kuva 3. HLA-vasta-aineiden seulonta lymfositotoksisella ja virtausytometrillä menetelmällä. Sovellettu artikkelista Tinckam & Chandraker Clin J Am Soc Nephrol 1: 404–414, 2006

- A) Komplementistä riippuvan lymfositotoksisen menetelmän toimintaperiaate. a-b) Vasta-aine sitoutuu solupinnalla olevaan HLA-antigeeniin. c) Komplementin sitoutuminen saa aikaan solukuoleman. d) Kuolleet solut voidaan tunnistaa värjäämällä.
- B) Mikroskooppikuva värjätystä soluista. Kellanvihreät ovat eläviä lymfosyyttejä, punertavat kuolleita.
- C) PRA-tutkimuksen solupaneeli, jossa osa solukuoppien soluista on kuolleita antaen arvion vasta-aineiden laajakirjoisuudesta (PRA%).
- D) Virtausytometrinen tunnistusmenetelmä.



Kuva 4.

Luovuttajaspesifien leukosyyttivasta-aineiden toteaminen sydämensiirtopotilaalla Luminex-analysilla. Potilaalla ei ollut ennen sydämensiirtoa leukosyyttivasta-aineita. 10 vrk sydämensiirron jälkeen todettiin ultraäänitutkimuksessa alentunut vasemman kammion supistusvireys. EMB:ssä näkyi kapillaarien endoteelisoluissa ödeemiä ja immunohistokemiallisessa tutkimuksessa C4d-positiivisuutta. Seeruminäytteessä todettiin HLA-vasta-aineita, jotka tunnistivat useita eri HLA-antigeneja mukaan lukien elinluovuttajan HLA-antigeenit A3 ja B27 (nuolet).



Suomessa kaikilta sydämensiirtopotilailta pyritään lymfocyttiristikokeella selvittämään ennen siirtoa mahdollisten luovuttajaspesifisten vasta-aineiden olemassaolo. Tämä on erityisen tärkeää potilailla, joilla tiedetään olevan runsaasti HLA-vasta-aineita. Testi tehdään vastaavalla menetelmällä kuin PRA-testi, mutta käyttäen luovuttajakandidaatin lymfosyyttejä. Jos ristikoe on positiivinen ja potilaalla tiedetään olevan HLA-vasta-aineita, on hyperakuutin soluvälitteisen tai vaikean vasta-ainevälitteisen hyljinnän riski erittäin suuri. Potilaan kliinisen tilanteen mukaan on tällöin harkittava siirron lykkäämistä siihen kunnes tarjolla on elinluovuttaja, jota vastaan potilaalla ei ole vasta-aineita. Vasta-aineita voidaan myös lääkityksellä vähentää. Esimerkiksi mykofenolaatilla on saatu aikaan suotuisia tuloksia.

Hyljinnän syitä

Myöhäisen, yli vuoden kuluttua siirrosta ilmaantuvan akuutin hyljinnän taustalla on usein eri syistä syntynyt immunosuppression riittämättömyys. Lääkehoito on voinut keskeytyä äkillisen sairauden takia (gastrointestinaaliset sairaudet kuten gastroenteriitti, peptinen ulkus, koliitti, appendisiitti ym.). Lääkkeiden unohtaminen tai yllättävät, huomiotta jätetyt lääkeaineinteraktiot tai ravintoaineiden aiheuttamat muutokset immunosuppressiivisen lääkkeen tehossa voivat johtaa akuuttiin hyljintään.

Immunosuppression lisäksi potilaat tarvitsevat lääkkeitä mm. kohonneen verenpaineen sekä hyperlipidemian vuoksi, ja joskus lääkitystä myös sokeritautiin ja osteoporoosiin. Siksi voidaan tarvita useita eri lääkkeitä eikä polyfarmasialta aina vältytä. Lääkevalmisteet,

jotka indusoivat tai estävät sytokromi P-450 -entsyymejä, aiheuttavat suurella todennäköisyydellä muutoksia siklosporiinin ja takrolimuusin pitoisuuksiin. Myös rohdosvalmisteissa esiintyvä mäkikuismauute (*Hypericum perforatum*) indusoi CYP-450 -entsyymejä, millä voi olla hyljintälääkityksen tehoa heikentävää vaikutusta.

Lääkkeiden annosteluajankohtien muuttaminen voi myös vaikuttaa hyljintälääkityksen tehoon. Takrolimuusin ottaminen aterian yhteydessä vähentää lääkkeen absorboitumista. Siklosporiinin absorptio puolestaan paranee aterian vaikutuksesta.

Yllättäviltä lääkeshoidon tehon muutoksilta voidaan välttyä, mikäli turhia lääkityksiä vältetään ja käytetään valmisteita, jotka eivät vaikuta hyljinnänestolääkkeiden metaboliaan.

Oireet

Mikään yksittäinen oire (taulukko 2) tai kliininen löydös ei ole hyljinnälle spesifinen. Hyljinnän kliiniset oireet muistuttavat jossain määrin myokardiitin oireita. Rintakipua ei kuitenkaan esiinny. Siirtosydämen perussyketaajuus on denervaation takia normaalia tiheämpi, tavallisesti noin 80–90 lyöntiä minuutissa. Hyljinnän aikana se voi nopeutua selvästi aikaisemmasta.

Mitä laajempi ja vaikeampi hyljintäreaktio on, sitä selvemmin potilaalla todetaan sydämen vajaatoimintaan liittyviä löydöksiä. Voimattomuus, raskausväsyvyys ja hengästyminen ovat tavallisia potilaan kuvaamia oireita. Kuumeilua voi myös esiintyä. Hyljinnän edetessä oirekuvaa luonnehtivat myös lepoahdistus, erilaiset rytmihäiriötuntemukset sekä vatsakivut.

Diagnostiikka

Tärkein päivystystutkimus on sydämen ultraäänitutkimus. Vaikeaan hyljintään viittaavat aikaisempaan verrattuna vasemman kammion seinämien paksuntuminen, turpeus ja jäykistyminen sekä alentunut supistuvuus. Vasen kammio voi laajentua ja sydänpussissa voi olla lisääntynyt määrä nestettä. Diastolista toimintahäiriön merkinä voidaan todeta korkea E-aalto ja lyhentynyt isovolyyminen relaksaatioaika sekä alentunut hiippaläppärenkaan diastolinen liikenopeus (Em).

EKG:ssä hyljintä voi ilmetä matalavoltisuusena ja eteis- sekä kammiooperäisinä rytmihäiriöinä. Leposykkeen nousu aikaisemmasta voi viitata hyljintäreaktioon.

Vaikeassa hyljinnässä verenkiertoon vapautuu troponiinia (Tn-T ja Tn-I) sekä kreatiinikinaasia (CK-MB-

- väsymys, hengenahdistus, raskausväsyvyys
- kuume, flunssan kaltaiset oireet
- tihentynyt leposyke
- eteis- ja kammiooperäiset rytmihäiriöt
- verenpaineen lasku
- turvotukset ja painonnousu
- yleistilan lasku
- ruokahaluttomuus

Taulukko 2. Hyljintäreaktion aiheuttamia oireita ja löydöksiä.

isoentsyymi). On syytä muistaa, että nämä ovat koholla myös siirtoleikkauksen jälkeen ja normalistuvat tavallisesti 2–3 kuukauden kuluessa siirtoleikkauksen jälkeen. Lievässä hyljinnässä arvot voivat olla normaalit.

Hyljintäepäilyn herättyä diagnoosi tulee varmistaa pikaisesti sydänlihaskoepalan (EMB) avulla. Mikäli kliinisin perustein on syytä epäillä vakavaa hyljintäreaktiota, tulee hyljinnän hoito aloittaa jo ennen koepalavastauksen saamista.

Akuutin hyljinnän histologinen kuva on moninainen. Näytepalojen määrä ja laatu vaikuttavat löydöksiin. ISHLT uudisti akuutin hyljinnän luokituksen vuonna 2005. Tässä soluvälitteisen hyljinnän kriteerejä selkeytettiin ja luokkia vähennettiin. Luokitukseen lisättiin myös vasta-ainevälitteinen hyljintä (taulukko 1).

Histologista lausuntoa arvioitaessa on tärkeää huomioida hyljinnän luokituksen lisäksi arviot sydänlihassolujen kunnosta, välikudoksen määrästä ja fibroosista sekä verisuonimuutoksista ja immunohistokemiallisista värjäystuloksista.

Immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttöä voidaan arvioida kalsineuriini-inhibiittorien jäännöspitoisuuksien (B-CyA tai B-takrolimuusi) avulla. Pitoisuudet tulee määrittää näytteestä, joka otetaan juuri ennen seuraavan lääkeannoksen ottamista.

Immunosuppression tasoa voidaan arvioida myös mittaamalla kokoverestä stimuloitujen CD4 -lymfosyyttien ATP:n muodostusta (ImmuKnow-testi). Testin toimivuudesta sydämensiirtopotilailla on toistaiseksi vain rajoitetusti tietoa eikä kyseessä ole päivystystutkimus.

Muilla laboratoriotutkimuksilla pyritään muiden tilojen poissulkuun (taulukko 3).

- Sydämen ultraäänitutkimus
- Endomyokardiaalibiopsia (EMB)
- Täydellinen verenkuva
- B-La, P-CRP
- P-Krea
- P-TnT tai P-TnI, P-CK-MBm
- B-CyA tai B-Takro, P-MyPa
- P-proBNP
- Sytomegalovirus, suora antigeenin osoitus verestä tai PCR (B-CMVea-TX)
- EKG ja thoraxröntgenkuva

Taulukko 3. Hyljintäreaktion diagnostiikassa käytettyjä tutkimuksia.

Erotusdiagnostiikka

Siirtosydämen sepelvaltimotauti (krooninen hyljintä, vaskulopatia) voi kliinisiltä oireiltaan muistuttaa hyljintää. Oireet ovat tavallisesti kuitenkin kestäneet pidempään ja ilmenevät ennen muuta rasituksessa. Angiografiassa sepelvaltimot ovat diffuusisti kaventuneet ja perifeerinen suonipuusto on niukkaa. Varjoaineen puhdistuma voi olla hidastunut.

Akuutti sepelvaltimotautikohtaus on myös siirtosydämessä mahdollinen. Rintakipuoireet lähes aina puuttuvat. EKG-löydös ja sydänlihassaurion merkkiainepäästöt ovat samanlaisia kuin muillakin sepelvaltimotautipotilailla. Perussairauden uusiutuminen siirteessä on myös mahdollista. Esimerkiksi jättisolomyokardiitista sairastavilla tulehduksen uusiutumista sydänsiirteessä on kuvattu 10–25 %:lla.

Geenisirutekniikka hyljinnän tunnistamisessa

Immuunipuolustukseen, inflammaatioon ja apoptoosiin liittyvien signaalipeptidien geenien ilmentymisprofiilin määrittämisestä verestä on toivottu kliinisesti toimivaa menetelmää hyljintäriskin arvioimisessa. Kaukallisia sovellutuksia on ollut käytettävissä 2000-luvun alusta. Positiivinen testitulos ei yksiselitteisesti kuitenkaan kerro hyljintäreaktion voimakkuudesta ja tulos on varmistettava biopsialla. Toistaiseksi nämä menetelmät eivät ole saavuttaneet laajaa suosiota Euroopassa.

Hoito

Hyljinnän hoitoratkaisuun vaikuttavat potilaan hemodynaaminen tilanne sekä histologinen arvio reaktion vaikeusasteesta. Immunosuppression taso, aikaisemmat hyljintäepäisodit, niiden kesto ja ajoittuminen siirron jälkeen kuin myös mahdollinen samanaikainen CMV-infektio vaikuttavat hoitopäätöksiin.

Epäiltäessä vaikeaa soluvälitteistä hyljintää, voidaan potilaalle antaa pulssisteroidihoito (suonensisäisesti metyyliprednisoloni 0,5–1 g/vrk 3 vuorokauden ajan) ennen sydänlihaskoepalan valmistumista.

Samanaikaisesti pulssisteroidihoidon kanssa aloitetaan p.o. prednisoloni 1 mg/kg/vrk (maksimiannos 70 mg/vrk) vähentäen annosta 5 mg/vrk 2 vuorokauden välein. Rejektiohoidon aikana annetaan myös CMV- ja Pneumocystis infektioita vastaan profylaktinen lääkehoito.

Jos biopsiassa on ISHLT:n luokan 3R hyljintä ja ultraäänitutkimuksessa todetaan siirteen dysfunktio tai



jos potilaan tila huononee pulssisteroidihoidosta huolimatta, annetaan myös antitymosyyttiglobuliinia. Hoitovaste arvioidaan uudella biopsialla 3–7 vuorokauden kuluttua.

Keskivaikeassa hyljinnässä (luokka 2R) potilasta voidaan hoitaa peroraalisesti prednisolonilla (alkaan 1 mg/kg/vrk annoksella), edellyttäen että siirteen toiminta on ultraäänellä arvioituna normaali. Prednisolon-annosta vähennetään 5 mg:lla 2 vuorokauden välein ylläpitoannokseen. Mikäli siirrosta on kulunut alle 6 kk, annetaan prednisolonin lisäksi kolmena perättäisenä päivänä myös metyyliprednisolonia 0,5–1 g suunensisäisesti. Hoitovaste varmistetaan kontrollibiopsialla 7–14 päivän kuluttua.

Lievä soluvälitteinen hyljintäreaktio (luokka 1R) voi olla täysin oireeton ja se todetaan sattumalta sydänlihaskoeopallassa. Yleensä lievä hyljintäreaktio on itsestään rajoittuva eikä edellytä lääkehoidon muutoksia. Lievään hyljintäreaktioon on kuitenkin puututtava aktiivisesti ja immunosuppressiota tehostettava missä vaiheessa siirron jälkeen hyvänsä, mikäli hyljinnän aikana todetaan vasemman kammion toiminnan heikkenemistä. Jatkuvasti toistuva lievä hyljintäreaktio on myös aihe immunosuppression uudelleen arvioimiselle.

Vasta-ainevälitteinen hyljintä (ISHLT:n luokka AMR 1) voi edetä myrskyisästi ja johtaa nopeasti siirteen palautumattomaan toimintahäiriöön (hyperakuutti rejektio). Sen varhainen tunnistaminen on ennusteen kannalta tärkeää. Nopein tapa poistaa vasta-aineita verenkierrosta on plasmafereesi. Hoidossa on käytetty myös vasta-aineita (mm. OKT3, daklitsumabi ja rituksimabi).

Kirjallisuutta

Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF ym. Drug therapy in the heart transplant recipient: Cardiac rejection and immunosuppressive drugs. *Circulation* 2004; 110: 3734–40.

Stewart S, Winters GL, ym. Revision of the 1990 Working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transpl* 2005;24:1710–20.

Bernstein D, Williams GE, ym. Gene expression profiling distinguishes a molecular signature for grade 1B mild acute cellular rejection in cardiac allograft recipients. *J Heart Lung Transpl* 2007;26:1270–80.

Reed EF, Demetris AJ, ym. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *J Heart Lung Transpl* 2006;25:153–9. ■

Jyri Lommi
erikoislääkäri, dosentti
Kardiologian klinikka
HYKS

Jussi Merenmies
apulaisyliääkäri, dosentti
SPR Veripalvelu

Kaisa Salmenkivi
erikoislääkäri, LKT
Patologian keskuslaboratorio
HUSLAB

Markku Kupari
ylilääkäri, professori
Kardiologian klinikka
HYKS

Yhteyshenkilö

Jyri Lommi
Kardiologian klinikka
Meilahden sairaala
Haartmaninkatu 4
PL 340
00029 HUS