

lekarz Arkadiusz Wierzyk

# Echokardiograficzna próba oceny odrzucania przeszczepu serca w grupie pediatrycznej

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Małgorzata Szkutnik

Oddział Kliniczny Wrodzonych Wad Serca i Kardiologii Dziecięcej

Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus

Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Zabrze rok 2017

## **Echokardiograficzna próba oceny odrzucania przeszczepu serca w grupie pediatrycznej.**

Arkadiusz Wierzyk

### **Wstęp:**

Transplantacja serca jest uznaną metodą leczenia skrajnej niewydolności serca u dzieci. Przeznaczyniowa biopsja endomiokardialna (EMB) połączona z badaniem histopatologicznym nadal pozostaje „złotym standardem” rozpoznawania odrzucania przeszczepionego serca. Dotychczas nie udało się ustalić pojedynczego parametru echokardiograficznego lub grupy parametrów, które mogłyby zastąpić EBM w rozpoznaniu odrzucania przeszczepu serca. Celem pracy była ocena wybranych parametrów echokardiograficznych i ich przydatności w rozpoznawaniu odrzucania przeszczepu serca u dzieci.

### **Metody:**

Do analizy włączono 23 dzieci w wieku od 6 do 17 lat, u których w latach 2011-2016 wykonano ortotopowy przeszczep serca. Wskazaniem do zabiegu była skrajna niewydolność serca w przebiegu kardiomiopatii rozstrzeniowej, przerostowej, lub restrykcyjnej oraz załamującego się krążenia typu Fontana. U każdego dziecka wykonano w ciągu 24 godzin od EBM badanie echokardiograficzne przezklatkowe (TTE). Na podstawie uzyskanych wyników TTE oznaczono 46 parametrów i określono ich relację do wyniku EBM.

### **Wyniki:**

Badanie TTE (n=113) i EBM (n=113) wykonano u wszystkich pacjentów (n=23). Parametry klasycznej echokardiografii oraz TDE wyznaczono dla wszystkich badań. Odształcenie podłużne (GLS) oznaczono dla n=91/113 (80,53%) badań, a odształcenie okrężne (GCS) dla n=83/113 (73,45%). Pozostałe badania z przyczyn technicznych odrzucono. Nie wykazano związku wyniku EBM z wynikiem grupy krwi, stosowanym wspomaganie mechanicznym, parametrami klasycznej echokardiografii (LVEF, LVFS, MAPSE, prędkość fali A i E zastawki trójdzielnej i mitralnej). Wśród parametrów klasycznych wykazano związek wyniku EBM jedynie z wartością TAPSE ( $p < 0,005$ ). Wśród parametrów TDE nie wykazano związku EBM z prędkością fali S med, S lat, S troj, E' lat, E' troj, A' med oraz A' troj. Prędkości fali A' lat oraz E' med wykazały związek z wynikiem EBM ( $p < 0,05$ ). Wartości GCS nie wykazały związku z wynikiem

EBM. Wartości GLS wykazały wysoka korelację z wynikiem EBM ( $r=0,709$ ;  $p<0,001$ ), podobnie jak wartość RV MPI ( $r=0,804$ ;  $p<0,001$ ). Na podstawie analizy „*random forest*” określono punkt odcięcia dla RV MPI jako  $<0,776$  klasyfikujący wyniki EBM na dodatnie i ujemne (czułość 88,57%, swoistość 96,15%; NPV=94,93%;  $p<0,001$ ) oraz GLS  $\leq -20,05$  (czułość 96,55%, swoistość 96,77%; NPV=98,36%;  $p<0,001$ ). U pacjentów po transplantacji serca obserwowano zaburzenia funkcji skurczowo-rozkurczowej (wysokie wartości stosunku E/E' med i E/E' troj oraz wysokie wartości RV MPI i LV MPI).

#### **Wnioski:**

- Klasyczne parametry echokardiograficzne jak frakcja wyrzutowa, frakcja skracania, prędkości fali E i A zastawki mitralnej i trójdzielnej a także MAPSE nie korelują z wynikiem EBM.
- Wśród klasycznych parametrów echokardiograficznych tylko wartości TAPSE wykazują istotną statystycznie zależność od wyniku EBM.
- Wskaźnik wydolności miokardium prawej komory (RV MPI) oraz całkowite odkształcenie podłużne lewej komory (GLS) wykazały dużą korelację z wynikiem EBM i mogą być posłużyc, jako markery echokardiograficzne odrzucania przeszczepu, charakteryzujące się wysoką czułością i specyficznością.
- Wysokie wartości parametru E/E' med i E/E' troj sugerują występowanie zaburzenia relaksacji lewej i prawej komory u pacjentów po transplantacji serca.
- Wysokie wartości LV MPI i RV MPI sugerują występowanie zaburzeń funkcji skurczowo-rozkurczowej zarówno lewej jak i prawej komory serca u pacjentów po transplantacji serca.
- Brak dużej ilości dodatnich wyników EBM uniemożliwia dokładna ocenę zachodzących związków pomiędzy wynikiem EMB, a wynikiem badania echokardiograficznego.

#### **Słowa kluczowe:**

transplantacja serca, dzieci, odrzucanie, echokardiografia, biopsja endomiokardialna,

## **Echocardiography attempt to evaluate heart transplantation rejection in pediatric population.**

Arkadiusz Wierzyk

### **Introduction:**

Heart transplantation is the method of choice for treatment of severe heart failure in the pediatric population. Endomyocardial biopsy (EMB) combined with histopathological examination remains the "gold standard" for detection of heart transplant rejection. Currently there is no single echocardiographic parameter, which could replace the EMB in the diagnosis of cardiac transplant rejection. The aim of the study was to evaluate selected echocardiographic parameters and their usefulness in the diagnosis of heart transplant rejection in children.

### **Methods:**

The analysis included 23 children aged 6 to 17 years, in whom in 2011-2016 orthotopic heart transplant (HT) was performed. The indication for HT was severe heart failure caused by dilated, hypertrophic and restrictive cardiomyopathy or failing Fontan circulation. Transthoracic echocardiography (TTE) was performed in each child within 24 hours of the performance of EMB. Based on the TTE study, 46 parameters were selected and determined their relationship with the result of EMB.

### **Results:**

113 TTE and EMB studies was performed in all 23 patients. The parameters of classical echocardiography and tissue doppler (TDE) were determined for all TTE studies. Longitudinal strain (GLS) was determined for  $n=91/113$  (80.53%) studies. Circumferential strain (GCS) was determined for  $n = 83/113$  (73,45%) studies. There was no statistical correlation with the result of EMB and blood group, used mechanical circulatory support and parameters of classical echocardiography except TAPSE ( $p<0,05$ ). Tissue Doppler velocity wave A' lat and E' med showed statistically significant correlation with the result of EMB ( $p <0,05$ ). GCS values did not show statistically significant correlation with the result of EMB. GLS values showed high correlation with the result of EMB ( $r = 0,709$ ;  $p <0,001$ ). Right ventricular performance index (RV MPI) also shown high correlation with the result of EMB ( $r = 0,804$ ;  $p <0,001$ ). Based on the "random forest" analysis, the cut-off point was determined for RV MPI as  $<0,776$  classifying the results of of EMB to positive and negative with sensitivity 88,57%, and

specificity 96,15% (NPV = 94,93%; p <0,001). For GLS cut-off point was set at <-20,05, with sensitivity of 96,55% and specificity of 96,77% (NPV = 98,36%; p <0,001). In most HT patients impaired systolic and diastolic function of transplanted heart was observed (high values of the ratio E/E' med and E/E' troj as well as high RV MPI and LV MPI).

### **Conclusions:**

- Classic echocardiographic parameters as ejection fraction, fractional shortening, mitral and tricuspid E and A velocity, and MAPSE does not correlate with the result of EBM.
- Among the classical echocardiographic parameters only the TAPSE show statistically significant correlation on the result of EBM.
- Right ventricular performance index (RV MPI) and the global left ventricular longitudinal strain (GLS) showed high correlation with the result of EBM and could be used as echocardiography marker of graft rejection, with high sensitivity and specificity.
- High values of the ratio E/E' med and E/E' troj suggest an impaired relaxation of the left and right ventricle in patients after heart transplantation.
- High LV MPI and RV MPI suggest systolic and diastolic dysfunction of both left and right ventricle in patients after heart transplantation.
- A limitation of the study is the lack of a large number of positive results of EBM prevents accurate assessment of ongoing relationships between the result of the EMB and echocardiography.

### **Key words:**

pediatric heart transplantation, rejection, strain echocardiography, endomyocardial biopsy,