

Νευροπαθολογοανατομικές αλλοιώσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος σε μεταμοσχευμένους ασθενείς

Ν.Α. Φλάρης*, Α.Δ. Κωνσταντινίδου**

* Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Washington, St Louis, MO, USA.

** Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Washington, St Louis, MO, USA.

Η εργασία χρησίμευσε ως βάση για την ανάπτυξη του ομώνυμου θέματος στα πλαίσια των μετεκπαιδευτικών μαθημάτων του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου του Ιπποκράτειου το Μάρτιο του 1995.

Περίληψη: Οι επιπλοκές του νευρικού συστήματος, καθώς και η νοσηρότητα και θνησιμότητα, που προκύπτουν από αυτές, είναι ιδιαίτερα συχνές σε ασθενείς με μεταμόσχευση, παρά την ολοένα αυξανόμενη επιβίωση των ασθενών αυτών, την καλύτερη τεχνική της χειρουργικής των μεταμοσχεύσεων και την καλύτερη και άμεση αντιμετώπιση της απόρριψης του μοσχεύματος. Στην εργασία αυτή παρουσιάζεται η ιστοπαθολογική μελέτη των νευροπαθολογοανατομικών βλαβών του κεντρικού νευρικού συστήματος σε 38 ασθενείς με μοσχεύματα. Από αυτούς, 33 ασθενείς (17 γυναίκες και 16 άνδρες, με μέση ηλικία 32,3 έτη) κατέληξαν και έγινε αυτοψία και νευροπαθολογοανατομική εξέταση του εγκεφάλου, ενώ οι υπόλοιποι 5 ασθενείς (3 άνδρες και 2 γυναίκες, με μέση ηλικία 27,4 έτη) παρουσίασαν εστιακές βλάβες του ΚΝΣ και υποβλήθηκαν σε βιοψία εγκεφάλου. Νευροπαθολογοανατομικές βλάβες παρατηρήθηκαν σε 21/33 ασθενείς με αυτοψία (63%) και ήταν υπεύθυνες ή συνυπεύθυνες για το θάνατο του ασθενούς σε

9/33 (27%). Βλάβες αγγειακής αιτιολογίας παρουσίασαν οι 14/33 (42%) και λοιμώξεις του ΚΝΣ 6/33 (18%). Η συχνότερη ιστολογική εικόνα στους ασθενείς με λοιμώξεις ήταν η εγκεφαλίτιδα. Η νευροπαθολογοανατομική διάγνωση στους 5 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε βιοψία, ήταν διαφορετική σε καθένα από αυτούς. Συνολικά, σε 3 ασθενείς (2 από τους οποίους είχαν λάβει μόσχευμα μυελού των οστών) τέθηκε διάγνωση λευκοεγκεφαλοπάθειας, στον 1 κατόπιν βιοψίας και στους 2 με αυτοψία. Σ' αυτούς οι βλάβες ήταν πολυεστιακές, περιαγγειακές με συνοδό ήπια περιαγγειακή φλεγμονή, χωρίς άλλα ιστολογικά ευρήματα εγκεφαλίτιδας, και μάλλον πρέπει να θεωρηθούν ως εκδήλωση νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστού. Γίνεται συνεπώς εμφανές ότι οι ασθενείς με μεταμόσχευση μπορεί να παρουσιάσουν μια ευρύτατη ποικιλία αλλοιώσεων στο ΚΝΣ με πολυσύνθετη αιτιοπαθογένεση. Οι αγγειακές βλάβες και οι λοιμώξεις του ΚΝΣ είναι οι συχνότερες επιπλοκές.

Ιπποκράτεια 1997, 1: 189-199.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επιβίωση ασθενών με μεταμόσχευση (νεφρού, ήπατος, πνευμόνων, καρδιάς, μυελού των οστών, παγκρέατος) ολοένα παρατείνεται και έτσι δημιουργείται ένας διαρκώς αυξανόμενος πληθυσμός ασθενών με ιδιαίτερα κλινικά προβλήματα, που προκύπτουν από τη μεταμόσχευση. Στους ασθενείς αυτούς, η προσοχή των κλινικών αλλά και των παθολογοανατόμων εκ των πραγμάτων επικεντρώνεται στον έλεγχο και τη μελέτη της απόρριψης του οργάνου. Ωστόσο, οι συγκεκρι-

μενόμενοι ασθενείς υφίστανται μία χρόνια μεταβολή της ομοιοστασίας του οργανισμού τους, αρχικά από τη συγκεκριμένη πρωτογενή πάθησή τους, που οδήγησε στη μεταμόσχευση, και κατά δεύτερο λόγο από τη διαδικασία της μεταμόσχευσης. Έχουν έτσι μεγάλα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας λόγω επιπλοκών και από άλλα όργανα, εκτός από τη διαταραχή της λειτουργίας του μοσχεύματος. Επομένως, η βιοσιμότητα και η ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών εξαρτάται και από την αναγνώριση και αντιμετώπιση αυτών

των επιπλοκών.

Το νευρικό σύστημα, κεντρικό και περιφερικό, είναι το πλέον ευαίσθητο όργανο σε μεταβολές της ομοιοστασίας του οργανισμού και επομένως είναι συχνή η νοσηρότητα αλλά και η θνητότητα των ασθενών αυτών από επιπλοκές του νευρικού συστήματος κατά την άμεση αλλά και την απώτερη μετεγχειρητική περίοδο¹⁻⁷. Νευρολογικές επιπλοκές παρατηρήθηκαν στο 50% των ασθενών με μόσχευμα καρδιάς¹. Πολλοί από τους ασθενείς, που λαμβάνουν μόσχευμα μυελού των οστών, αναπτύσσουν νευρολογικά προβλήματα (59-70%) και η θνησιμότητα από τις νευρολογικές επιπλοκές αγγίζει το 6%³. Σε μία μεγάλη κλινική σειρά ασθενών με μόσχευμα νεφρού, νευρολογικές επιπλοκές, κεντρικές και περιφερικές, το παρουσίασε 30% των ασθενών, ένα τρίτο των οποίων οφείλονταν σε αγγειακές επιπλοκές και ένα τρίτο σε λοιμώξεις του περιφερικού και κεντρικού νευρικού συστήματος^{4,5}. Οι πλέον συχνές επιπλοκές του κεντρικού νευρικού συστήματος είναι τα αγγειακά επεισόδια και οι λοιμώξεις. Ποσοστό 5-10% των ασθενών με διαφόρους τύπους μοσχεύματος αναπτύσσουν λοίμωξη του ΚΝΣ κάποιο χρονικό διάστημα μετά τη μεταμόσχευση⁸. Επίσης, οι ασθενείς αυτοί μπορεί να έχουν περισσότερες από μία επιπλοκές του νευρικού συστήματος σε μία δεδομένη στιγμή. Η αιτιοπαθογένεια αυτών των αλλοιώσεων είναι ιδιαίτερα περίπλοκη, αν ληφθεί υπόψη η πολυπλοκότητα των παθοφυσιολογικών προβλημάτων τους. Σ' αυτό το πλαίσιο, η ανάλυση των παθολογοανατομικών αλλοιώσεων του νευρικού συστήματος είναι σημαντική για την κατανόηση της παθογένειας της συμπτωματολογίας των ασθενών. Στην εργασία αυτή αναλύονται οι αλλοιώσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με μεταμόσχευση, οι οποίοι είτε κατέληξαν και έγινε αυτοψία, είτε λήφθηκε βιοψία εν ζωή από τη βλάβη του εγκεφάλου. Τονίζεται η συχνότητα, η πολλαπλότητα, και η πολυπλοκότητα των βλαβών αυτών και γίνεται παρουσίαση ενδεικτικών περιπτώσεων με συγκεκριμένους προβληματισμούς, καθώς και ανάλυση των δεδομένων της σχετικής βιβλιογραφίας.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν οι φάκελοι αυτοψίας και τα ιστολογικά παρασκευάσματα των ασθενών με μεταμόσχευση στο Παθολογοανατομικό εργαστήριο της Ιατρικής Σχολής του Πανεπι-

στημίου Washington (Saint Louis, ΗΠΑ), οι οποίοι είτε κατέληξαν και έγινε νευροπαθολογική εξέταση του εγκεφάλου, είτε υποβλήθηκαν σε βιοψία του εγκεφάλου σε διάστημα 2,5 ετών (1990-1992). Έγιναν 43 αυτοψίες σε ασθενείς με μεταμόσχευση και από αυτούς έγινε νευροπαθολογική εξέταση του νευρικού συστήματος σε 33. Στον πίνακα 1 αναφέρονται η ηλικία, το γένος, ο τύπος μοσχεύματος και ο χρόνος επιβίωσης, η κύρια πάθηση για την οποία έγινε η μεταμόσχευση, οι νευροπαθολογικές βλάβες, που παρατηρήθηκαν, και το κατά πόσον οι επιπλοκές του νευρικού συστήματος ήταν υπεύθυνες ή συνυπεύθυνες σε σημαντικό βαθμό για το θάνατο του ασθενούς. Από αυτούς 17, ήταν γυναίκες και 16 άνδρες, η ηλικία κυμαίνονταν από 1 έως 64 έτη και ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 32,3 έτη. Επίσης στην ίδια περίοδο, 5 ασθενείς με μεταμόσχευση υποβλήθηκαν σε βιοψία εγκεφάλου για βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Στον πίνακα 2 αναφέρονται η ηλικία, το γένος, ο τύπος μοσχεύματος, η κύρια πάθηση για την οποία έγινε η μεταμόσχευση, και η νευροπαθολογική διάγνωση. Ένας από τους ασθενείς που υποβλήθηκε σε βιοψία αργότερα κατέληξε και ακολούθησε νευροπαθολογική εξέταση του εγκεφάλου. Από αυτούς, 3 ήταν άνδρες και 2 γυναίκες, η ηλικία κυμαίνονταν από 3 έως 54 έτη και ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 27,4 έτη.

Οι εγκέφαλοι, μετά την αυτοψία, μονιμοποιήθηκαν σε 10% φορμόλη για διάστημα 10-15 ημερών, μετά από έγχυση στις έσω καρωτίδες. Μετά τη μονιμοποίησή τους, έγινε μακροσκοπική εξέταση με λεπτές εγκάρσιες στεφανιαίες τομές των ημισφαιρίων και εγκάρσιες τομές του στελέχους, της παρεγκεφαλίδος και του νωτιαίου μυελού. Μικροσκοπικές τομές εξετάστηκαν συστηματικά, από την άνω μετωπιαία αύλακα, τα βασικά γάγγλια, τον ιππόκαμπο, τον διεγκέφαλο, τον οπτικό φλοιό, το μεσεγέφαλο, τη γέφυρα, τον προμήκη μυελό, την παρεγκεφαλίδα, και το νωτιαίο μυελό. Στις περιπτώσεις με μακροσκοπικές αλλοιώσεις λήφθηκαν ικανές τομές από τις βλάβες. Οι τομές εμποτίστηκαν και εγκλεισθηκαν σε παραφίνη και λήφθηκαν τομές μικροτόμου πάχους 8 μικρών, οι οποίες χρώστηκαν με αιματοξυλίνη εωσίνη. Συγκεκριμένες τομές χρώστηκαν με Luxol fast blue με αντίχρωση PAS για μελίνη και Bielschowski για άξονες. Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις έγινε ανοσοϊστοχημική χρώση με αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης S100 και όξινης γλοιοϊνιδιακής πρωτεΐνης για αστροκύτταρα, λευκοκυτταρικού κοινού αντιγόνου για λεμφοκύτταρα και μικρογλοιακά κύτταρα, CD20 (L26) για Β λεμφοκύτταρα και CD43RO (UCHL-1) για Τ λεμφοκύτταρα. Σε ειδικές περιπτώσεις έγιναν ειδικές χρώσεις για μικροοργανισμούς: Grocott's methenamine silver για μύκητες, Gram κατά Brown-Hopps και Warthin Starry για βακτηρίδια, Ziehl-Nielsen για οξείαντοχους μικροοργανισμούς, ανοσοϊστοχημικός έλεγχος για CMV, ιούς έρπητος 1 και 2, αδενοϊό, και υβριδισμός in situ για ιό Epstein Barr.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 33 ασθενείς στους οποίους έγινε νευροπαθολογική εξέταση του εγκεφάλου (Πίν. 1), 13 έλαβαν μόσχευμα πνευμόνων (απλό ή διπλό), 6 νεφρού, 5 μυελού των οστών (ένας αυτομεταμόσχευση), 3 καρδιάς, 1 νεφρού και ήπατος ταυτόχρονα, και 1 ήπατος και παγκρεατικών κυτ-

Πίνακας 1. Κύριες νευροπαθολογικές αλλοιώσεις αυτοψιών και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με μεταμόσχευση

a.a	Ηλικία	Γένος	Μόσχευμα, Επιβίωση	Κύρια πάθηση	Νευροπαθολογικές αλλοιώσεις	Προκάλεσαν το θάνατο;
1	7	Θ	Μυελός οστών, 6 μήνες	Απλαστική αναιμία	Αιμορραγία, Λευκοεγκεφαλοπάθεια	Ναι
2	53	A	Νεφρός X4, 11 έτη	Χρόνια νεφρίτιδα, από παλινδρόμηση	Γλοίωση, απώλεια νευρώνων	Ναι
3	49	Θ	Καρδιά, 4,5 έτη	Ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια	Αιμορραγία	Ναι
4	20	A	Ήπαρ X2, 20 μήνες	Αυτοάνοση χρόνια ενεργός ηπατίτιδα	Κανένα	
5	51	A	Νεφρός X2, 5 έτη	Μεμβρανοϋπερπλαστική νεφρίτιδα	Κανένα	
6	36	Θ	Πνεύμονες X2, 3 έτη	Έλλειψη α-1-αντιθρυψίνης	Κανένα	
7	51	Θ	Ήπαρ, 1 μήνας	Αλκοολική ηπατίτιδα	Έμφρακτο	
8	31	A	Πνεύμονες, 7 μήνες	Κυστική ίνωση	Μηνιγγίτιδα από <i>Listeria m.</i> , Υδροκέφαλος	Ναι
9	1	A	Ήπαρ, Νεφρός, 2 ημέρες	Πρωτοπαθής υπεροξαλουρία τύπου I	Κανένα	
10	48	Θ	Πνεύμονες, 1 ημέρα	Εμφύσημα	Κανένα	
11	37	Θ	Νεφρός, 7 έτη	Σακχαρώδης διαβήτης, Υπέρταση	Έμφρακτο	
12	43	Θ	Μυελός οστών (αυτόλογος), 1 μήνα	Καρκίνωμα μαστού	Κανένα	
13	41	Θ	Νεφρός X2 5 έτη	Σακχαρώδης διαβήτης	Έμφρακτα	Ναι
14	22	A	Πνεύμονες, 10 ημέρες	Κυστική ίνωση	Έμφρακτα	
15	13	Θ	Πνεύμονες, 8 ημέρες	Χρόνια εωσινοφιλική πνευμονία	Κανένα	
16	24	Θ	Ήπαρ, 11 ημέρες	Οξεία ηπατική ανεπάρκεια αγνώστου αιτιολογίας	Αιμορραγία, Έμφρακτο, Γλοίωση (Alzheimer τύπου II)	Ναι
17	54	A	Πνεύμονες, 6 μήνες	Έλλειψη α-1-αντιθρυψίνης	Κανένα	
18	64	A	Ήπαρ, πάγκρεας, 8,5 μήνες	Νευροενδοκρινικό καρκίνωμα παγκρέατος με ηπατικές μεταστάσεις	Κανένα	
19	18	Θ	Πνεύμονες, 3,5 μήνες	Κυστική ίνωση	Οξεία μηνιγγίτιδα	
20	27	A	Ήπαρ, 1 μήνα	v. Wilson	v. Wilson	
21	14	A	Νεφρός X3, 12 έτη	Δυσπλαστικοί νεφροί	Λευκοεγκεφαλοπάθεια, Εγκεφαλίτιδα	
22	47	Θ	Πνεύμων, 2 μήνες	Πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση	Κανένα	
23	17	Θ	Πνεύμονες, 2 μήνες	Κυστική ίνωση	Υπαρανοειδής αιμορραγία, Απόστημα (<i>Candida</i>)	Ναι
24	13	A	Πνεύμονες, 3,5 μήνες	Κυστική ίνωση	Έμφρακτα, Εγκεφαλίτιδα	
25	24	Θ	Νεφρός, 6 μήνες	Νεφρική ανεπάρκεια, αγνώστου αιτιολογίας	Αιμορραγία, Εγκεφαλίτιδα	Ναι
26	56	A	Καρδιά, 4,5 έτη	Καρδιομυοπάθεια	Υποσκληρίδια αιματώματα	

Πίνακας 1 (Συνέχεια)

27	12	A	Πνεύμων Χ2, 1 έτος	Σύνδρομο Eisenmenger	Οίδημα Aspergillus	Ναι
28	45	A	Πνεύμον, 8 μήνες	Σύνδρομο Eisenmenger	Καθολική ισχαιμία, γλοιώση	
29	1	A	Πνεύμονες, 1 μήνας	Πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση	Αιμορραγία	
30	30	Θ	Μυελός οστών, 3 μήνες	Λέμφωμα, μεγαλοκυτταρικό	Νέκρωση μαστίων	
31	55	Θ	Μυελός οστών, 6 έτη	Λέμφωμα, μεγαλοκυτταρικό εκ Τ κυττάρων	Κανένα	
32	36	Θ	Μυελός οστών Χ2, 10 μήνες	Οξεία μυελογενής λευχαιμία	Κανένα	
33	26	A	Καρδιά, 2,5 έτη	Καρδιομυοπάθεια	Καθολική ισχαιμία	

τάρων. Μερικοί ασθενείς έλαβαν πολλαπλά μοσχεύματα. Η πλέον συχνή πρωτοπαθής αιτιολογία για λήψη μοσχεύματος ήταν η κυστική ίνωση (5 ασθενείς). Στη σειρά αυτή, περισσότεροι ήταν οι ασθενείς με μόσχευμα πνευμόνων, επειδή στο ιατρικό κέντρο υπήρχε εξειδίκευση σε αυτού του είδους τη μεταμόσχευση και επιπλέον επιτυγχάνονταν μεγαλύτερο ποσοστό συγκατάθεσης για αυτοψία σε αυτούς τους ασθενείς, όταν κατέληγαν. Παρατηρήθηκαν νευροπαθολογικές αλλοιώσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος σε 21/33 (63%). Οι αλλοιώσεις ήταν σημαντικές, ώστε να προκαλέσουν αιτιολογικώς το θάνατο σε 9/33 ασθενείς (27%). Βλάβες αγγειακής αιτιολογίας παρατηρήθηκαν σε 14/33 (42%) [αιμορραγία 7 (Εικ. 1), έμφρακτα 5, καθολική ισχαιμία 2] λοιμογόνου αιτιολογίας σε 6/33 ασθενείς (18%) (*Listeria* 1, οξεία μηνιγγίτιδα 1, εγκεφαλίτιδα 3, απόστημα από *Candida* 1, απόστημα από *Aspergillus* 1), λευκοεγκεφαλοπάθεια σε 2 από τους 33 ασθενείς (6%), μη ειδική γλοιώση με συνοδό διάχυτη απώλεια νευρώνων σε 1, αστροκυττάρωση Alzheimer τύπου II σε 1, νόσος του Wilson σε 1, νέκρωση των μαστίων σε 1, και αποφρακτικός υδροκέφαλος από μηνιγγίτιδα σε 1. 6 από τους 33 ασθενείς (18%) παρουσίαζαν περισσότερες από μία βλάβη. Ασθενείς, με διαφορετικό τύπο μοσχεύματος, παρουσίασαν διαφορετικού βαθμού συχνότητα επιπλοκών από το ΚΝΣ, αλλά λόγω του μικρού αριθμού των περιπτώσεων για μερικά μοσχεύματα δεν ήταν δυνατό να γίνει σύγκριση με βεβαιότητα (Πίν. 3).

Πέντε ασθενείς με μόσχευμα οργάνου παρουσιάστηκαν με προεξάρχουσα συμπτωματολογία από το ΚΝΣ: λήθαργο, κόμα, ή εμμένουσες επιληπτικές κρίσεις. Ακτινολογικά διαπιστώθη-



Εικ. 1. Μεγάλη πρόσφατη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία στο μετωπιαίο λοβό ασθενούς 7 ετών με μεταμόσχευση μυελού των οστών.

καν σε αυτούς εστιακές βλάβες στο ΚΝΣ: ογκομορφος εξεργασία ή απομυελινωτικές διάσπαρτες βλάβες της λευκής ουσίας, και λήφθηκαν ανοικτές ή στερεοτακτικές δια βελόνης βιοψίες από τις βλάβες (Πίν. 2). Και οι 5 παρουσίασαν διαφορετικές διαγνώσεις: λέμφωμα (Εικ. 2), έμφρακτο, απόστημα από *Aspergillus* (Εικ. 3), εγκεφαλίτιδα, και λευκοεγκεφαλοπάθεια (Εικ. 4). Το λέμφωμα ήταν μεγαλοκυτταρικό υψηλού βαθμού κακοηθείας (Εικ. 2α) εκ Β κυττάρων (Εικ. 2β) και εμφανίστηκε σε ασθενή με ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού (άγνωστης αιτιολογίας), η οποία έλαβε τρία επανειλημμένα μοσχεύματα. Σε έλεγχο με *in situ* υβριδισμό βρέθηκε ότι τα νεοπλασματικά κύτταρα εξέφραζαν ιό EBV και τα αποτελέσματα ανακοινώθηκαν σε προηγούμενη εργασία⁹. Ο ασθενής με το απόστημα από *Aspergillus* υπέκυψε εντός 24ώρου μετά τη διαγνωστική επέμβαση και δεν υποβλήθηκε σε αυτοψία. Ο

Πίνακας 2. Νευροπαθολογικές διαγνώσεις σε ασθενείς με μεταμόσχευση που υποβλήθηκαν σε βιοψίες βλαβών του νευρικού συστήματος

α.α.	Ηλικία	Γένος	Μόσχευμα	Κύρια πάθηση	Νευροπαθολογική διάγνωση
1	54	Α	Καρδιά	Καρδιομυοπάθεια	Aspergillus
2	3	Α	Ήπαρ	Ηπατοβλάστωμα	Έμφρακτο
3	36	Θ	Νεφρός Χ3	;	Λέμφωμα
4	30	Θ	Μυελός οστών	Χρόνια μυελογενής λευχαιμία	Λευκοεγκεφαλοπάθεια
5	14	Α	Νεφρός	Δυσπλαστικοί νεφροί	Εγκεφαλίτιδα

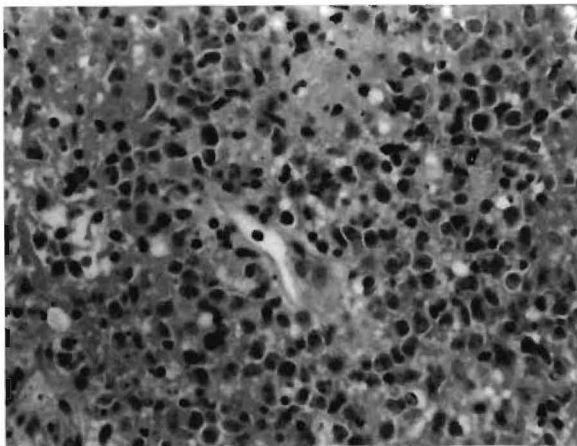
Ο ασθενής Ν°5 κατέληξε και ακολούθησε νευροπαθολογική εξέταση του εγκεφάλου. Ο ίδιος ασθενής είναι καταχωρημένος και στον πίνακα των ασθενών με αυτοψία (Ν° 21)

Πίνακας 3. Κατανομή κυρίων ομάδων νευροπαθολογικών αλλοιώσεων ανά τύπο οργάνου σε 33 ασθενείς που κατέληξαν και υποβλήθηκαν σε αυτοψία

Μόσχευμα (αρ. ασθενών)	Πνεύμονες (13)	Νεφρός* (7)	Ήπαρ* (6)	Μυελός των οστών (5)	Καρδιά (3)
Αγγειακές επιπλοκές	6 (46%)	3 (42%)	2 (33%)	1 (20%)	3 (100%)
Λοιμώξεις	5 (38%)	2 (28%)			
Λευκοεγκεφαλοπάθεια		1 (14%)		1 (20%)	
Άλλες επιπλοκές	2 (15%)	1 (14%)	1 (14%)	2 (33%)	1 (20%)
Σύνολο**	8 (61%)	5 (71%)	3 (50%)	2 (40%)	3 (100%)

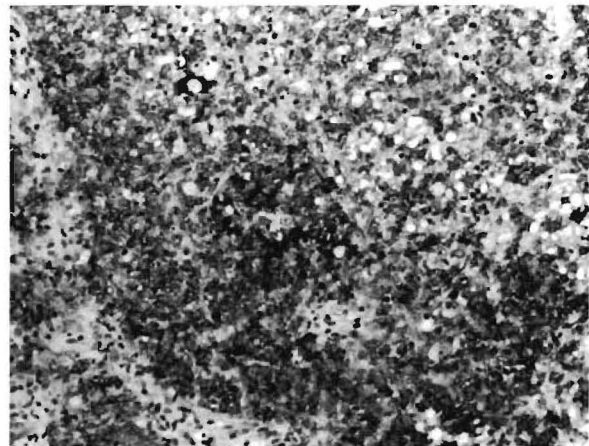
* Ένας ασθενής με ταυτόχρονη μεταμόσχευση νεφρού και ήπατος δεν παρουσίαζε νευροπαθολογικές βλάβες

** Το σύνολο αφορά τον συνολικό αριθμό των ασθενών που μπορεί όμως να παρουσιάζουν περισσότερες του ενός τύπου νευροπαθολογικής βλάβης



Εικ. 2α. Λέμφωμα (Αιματοξυλίνη-εωσίνη, X400). Βιοψία δια βελόνης βλάβης του βρεγματικού λοβού σε ασθενή με μόσχευμα νεφρού. Διάχυτη διήθηση παρεγχύματος από μεγάλα άτυπα λεμφοκύτταρα με λίγο κυτταρόπλασμα και εκτεταμένη νέκρωση.

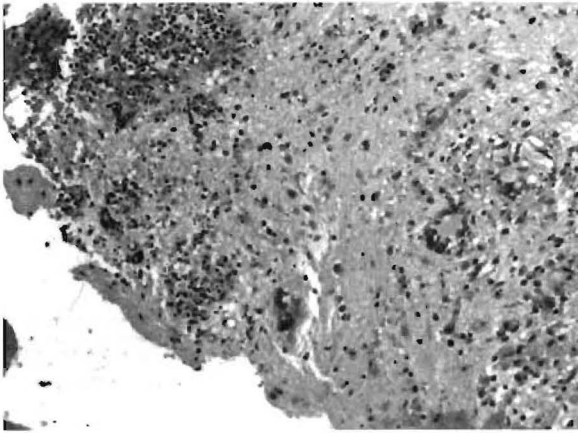
ασθενής με την εγκεφαλίτιδα υπέκυψε σε διάστημα 6 μηνών μετά από διαγνωστική επέμβαση, υποβλήθηκε σε αυτοψία και η νευροπαθολογική εξέταση του εγκεφάλου έδειξε ευρήματα εγκεφα-



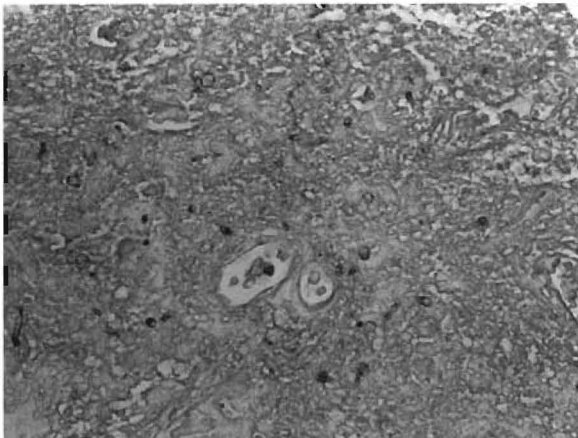
Εικ. 2β. Ανοσοϊστοχημική χρώση για CD20 (L26), X200. Τα νεοπλασματικά κύτταρα παρουσιάζουν έντονη μεμβρανική χρώση με αντίσωμα έναντι CD20 (B κύτταρα), ακόμη και σε περιοχές νέκρωσης.

λίτιδος και λευκοεγκεφαλοπάθειας. Η μακροπρόθεσμη πορεία των υπολοίπων ασθενών δεν είναι γνωστή.

Στους ασθενείς με βλάβες λοιμογόνου αιτιολογίας, μικροοργανισμοί δεν ήταν δυνατόν να

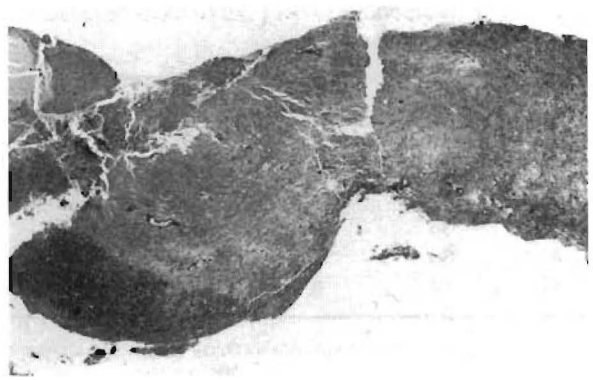


Εικ. 3α. Απόστημα από *Aspergillus* (Αιματοξυλίνη-εωσίνη, X400). Βιοψία εγκεφάλου από βλάβη μεταπαιού λοβού σε ασθενή με μόσχευμα καρδιάς. Έντονη χρόνια και οξεία φλεγμονή με παρουσία διάσπαρτων πολυπύρηνων μακροφάγων.

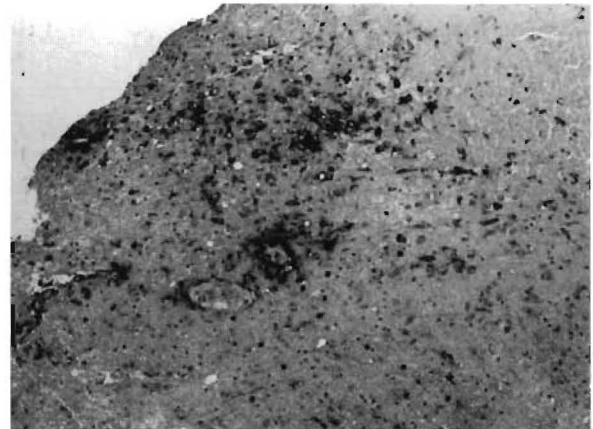


Εικ. 3β. GMS, X400. Ανάμεσα στα φλεγμονώδη κύτταρα παρατηρήθηκαν διάσπαρτες ύφες μύκητος με διαφραγμάτια. Ο μύκητας ταυτοποιήθηκε ως *Aspergillus*.

αποδειχθούν ιστολογικά. Οι τρεις ασθενείς με αλλοιώσεις εγκεφαλίτιδας χαρακτηρίζονταν από την παρουσία διάσπαρτων μικρογλοιακών οξιδίων (μικροσκοπικές συναθροίσεις μικρογλοιακών κυττάρων και μακροφάγων με ή χωρίς λεμφοκύτταρα) στη λευκή και φαιά ουσία και εστιακών περιαγγειακών λεμφοκυτταρικών αθροίσεων, κυρίως από T-λεμφοκύτταρα. Οι δύο από αυτούς έπασχαν από συστηματική λοίμωξη από CMV. Δεν παρατηρήθηκαν όμως χαρακτηριστικά ενδοπυρηνικά έγκλειστα ή ανοσοϊστοχημική έκφραση πρωτεϊνών του ιού στον εγκέφαλο. Ο ασθενής με οξεία μηνιγγίτιδα παρουσίαζε συστηματική λοίμωξη με *Aspergillus*, αλλά μικροοργανισμοί δεν



Εικ. 4α. Λευκοεγκεφαλοπάθεια (Luxol fast blue-PAS, X4). Βιοψία δια βελόνης βλαβών ημισφαιρικής λευκής ουσίας σε ασθενή με μεταμόσχευση μυελού των οστών. Παρατηρήθηκε έντονη διάχυτη ελάττωση της χρώσης για μυελίνη (σύγκριση με έντονα χρωσμένα ερυθρά αιμοσφαίρια στην άκρη της βιοψίας) και απώλεια μυελίνης περιαγγειακά.



Εικ. 4β. Ανοσοϊστοχημική χρώση για CD43RO (UCHL-1) X200. Περιαγγειακή και ενδοπαρεγχυματική διήθηση από CD43RO θετικά T λεμφοκύτταρα.

ταυτοποιήθηκαν στο υλικό που εξετάστηκε από τον εγκέφαλο.

Λευκοεγκεφαλοπάθεια παρατηρήθηκε συνολικά σε 3 ασθενείς. Δύο από αυτούς είχαν λάβει μόσχευμα μυελού των οστών, ενώ ο τρίτος παρουσίαζε συνοδές βλάβες εγκεφαλίτιδας και συστηματική λοίμωξη από CMV. Η μία από τους ασθενείς με λευκοεγκεφαλοπάθεια παρουσίαζε έντονη νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστού (graft vs host disease) σε πολλαπλά όργανα. Οι βλάβες των ασθενών με μεταμόσχευση μυελού των οστών και λευκοεγκεφαλοπάθεια χαρακτηρίζονταν από πολυεστιακή περιαγγειακή απώλεια μυελίνης, σχετική διατήρηση των αξόνων, γλοιώση

της λευκής ουσίας, με συνοδό αύξηση λεμφοκυττάρων και μακροφάγων γύρω από τα αγγεία και διάχυτη ενεργοποίηση της μικρογλοίας στη λευκή ουσία (Εικ. 4β). Αντίθετα, η λευκοεγκεφαλοπάθεια του ασθενούς με τη συνοδό εγκεφαλίτιδα χαρακτηρίζονταν από διάχυτη απώλεια της μυελίνης της λευκής ουσίας των ημισφαιρίων με διατήρηση της μυελίνης των υποφλοιωδών ινών δικη U.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το νευρικό σύστημα είναι όργανο ιδιαίτερα ευαίσθητο σε μεταβολές της ομοιοστασίας του οργανισμού και οι επιπλοκές του, καθώς και οι επακόλουθες νοσηρότητα και θνησιμότητα, είναι ιδιαίτερα συχνές σε ασθενείς με μεταμόσχευση. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να παρουσιάσουν στην άμεση ή στην απώτερη μετεγχειρητική περίοδο κώμα, λήθαργο, επιληπτικές κρίσεις, εστιακή νευρολογική συμπτωματολογία, κεφαλαλγία ή εγκεφαλοπάθεια¹⁻⁷. Ακτινολογικά μπορεί να παρατηρηθούν αλλοιώσεις της λευκής ουσίας, αιμορραγίες, ογκόμορφες εξεργασίες, οίδημα, ή έμφρακτα. Η προσεκτική νευροπαθολογοανατομική εξέταση δίνει ευρήματα που σχετίζονται καλά με την κλινική σημειολογία και βοηθά στην ανάλυση της χρονικής αλληλουχίας των κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων. Αν και η παθογένεια των νευροπαθολογικών επιπλοκών είναι πολυσύνθετη, αυτές θα μπορούσαν να χωρισθούν σε τρεις μεγάλες ομάδες με βάση τη συχνότητα που παρατηρούνται: εγκεφαλικά επεισόδια (αιμορραγίες, έμφρακτα, καθολική ισχαιμία του εγκεφάλου), λοιμώξεις, και άλλες λιγότερο συχνές όπως λευκοεγκεφαλοπάθεια διαφόρου αιτιολογίας, μη ειδική γλοίωση με ή χωρίς συνοδό απώλεια νευρώνων, εκφυλιστικές αλλοιώσεις μεταβολικής αιτιολογίας (αστροκυττάρωση Alzheimer τύπου II, κεντρική γεφυρική μυελινόλυση, αξονικά σφαιροειδή των ραχιαίων πυρήνων του προμήκου) και λέμφωμα.

Η παθογένεια των νευροπαθολογικών αλλοιώσεων του ΚΝΣ σε αυτούς τους ασθενείς είναι περίπλοκη και σε μερικές περιπτώσεις δύσκολα κατανοητή. Οι αλλοιώσεις αυτές μπορεί να οφείλονται στην αρχική πάθηση (π.χ. υπέρταση, ν. Wilson, σακχαρώδης διαβήτης, αθηροσκληρυνση), στην επέμβαση (εξωσωματική παράκαμψη, υποτασικά επεισόδια), στη συστηματική ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων με διαταραχή του μεταβολισμού, στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία,

σε φαρμακολογικές τοξικές δράσεις (κυκλοσπορίνη, FK 506, μεθοτρεξάτη, κυταραβίνη σε υψηλές δόσεις, κορτικοστεροειδή, ΟΚΤ3)¹⁰, στην ακτινοθεραπεία (μεταμόσχευση μυελού των οστών), ή στη νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστού, στην περίπτωση μεταμόσχευσης του μυελού των οστών. Η πλέον πολύπλοκη αλλοίωση από πλευράς αιτιοπαθογένειας και μορφολογίας, αλλά και η λιγότερο καλά χαρακτηρισμένη νευροπαθολογοανατομικά, είναι η λευκοεγκεφαλοπάθεια.

Τα ευρήματα από τη παρούσα σειρά των ασθενών συμφωνούν, με μικρές διαφορές, με τα μέχρι τώρα δεδομένα της βιβλιογραφίας, όσον αφορά τον τύπο και τη συχνότητα των διαφορετικών νευροπαθολογικών αλλοιώσεων. Οι Martinez και Ahbab-Barmada¹¹ μελέτησαν και συνέκριναν τα νευροπαθολογοανατομικά ευρήματα σε 68 παιδιά και 132 ενήλικες με μόσχευμα ήπατος σε μία δεκαετία. Παρατήρησαν ότι τα παιδιά παρουσίαζαν συχνότερα αγγειακές επιπλοκές του ΚΝΣ: 27% των παιδιών και 20% των ενηλίκων παρουσίασαν ενδοκρανιακή αιμορραγία, 32% των παιδιών και 18% των ενηλίκων εστιακά έμφρακτα, και 49% των παιδιών και 20% των ενηλίκων καθολική ισχαιμία του εγκεφάλου. Λοιμώξεις παρατηρήθηκαν σε 29% των παιδιών και 29% των ενηλίκων. Η συχνότερη ιστολογική εικόνα ήταν της εγκεφαλίτιδας με τη μορφή διάσπαρτων μικρογλοιακών οζιδίων, ενώ ο συχνότερος αιτιολογικός παράγοντας ήταν ο *Aspergillus*. Οι ασθενείς με την εικόνα της εγκεφαλίτιδας είχαν συστηματική μυκητιασική ή ιογενή λοίμωξη και θεωρήθηκε ότι η ιστολογική εικόνα ήταν ενδεικτική ιογενούς ή αρχόμενης μυκητιασικής προσβολής του ΚΝΣ. Λέμφωμα παρατηρήθηκε σε 2 παιδιά και έναν ενήλικα. Ιδιαίτερα συχνές ήταν οι αλλοιώσεις μεταβολικής αιτιολογίας: αστροκυττάρωση Alzheimer τύπου II (83% όλων των ασθενών), κεντρική γεφυρική μυελινόλυση (7% όλων των ασθενών) και αξονικά σφαιροειδή στους ραχιαίους προμηκικούς πυρήνες του ισχνού και σφηνοειδούς δερματίου (47% όλων των ασθενών) χωρίς διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Αυτές οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις έχουν σχέση με το επίπεδο της ηπατικής λειτουργίας των ασθενών και η διαφορά που παρατηρήθηκε ανάμεσα στα ευρήματα της παρούσης εργασίας, στην οποία παρατηρήθηκε μόνο μία περίπτωση με αστροκυττάρωση Alzheimer τύπου II, και των ευρημάτων των Martinez και Ahbab-Barmada, μπορεί να οφείλεται σε διαφορές στο επίπεδο της

ηπατικής δυσλειτουργίας ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών.

Οι Mohrman και συν.¹² μελέτησαν τις νευροπαθολογικές επιπλοκές σε 109 ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού των οστών. Παρατήρησαν αγγειακές επιπλοκές σε 26% των ασθενών, λοιμώξεις σε 12%, και λευκοεγκεφαλοπάθειες σε 7%. Ο συχνότερος αιτιολογικός λοιμογόνος παράγων ήταν επίσης ο *Aspergillus*. Αν και παρατηρήθηκε ενδοκρανιακή υποτροπή αιματολογικής κακοήθειας σε 5 ασθενείς, πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ δεν παρατηρήθηκε στη σειρά αυτή των ασθενών. Την εποχή που έγινε η μελέτη, αν και ετέθη από τους συγγραφείς το ερώτημα της ύπαρξης νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστού στον εγκέφαλο, οι συγγραφείς δε διαπίστωσαν χαρακτηριστική αυτής της νόσου βλάβη στον εγκέφαλο στη σειρά αυτή των ασθενών. Οι Ang και συν.¹³, οι Martinez και Puglia¹⁴, και οι Montero και Martinez¹⁵ μελέτησαν τις νευροπαθολογικές αλλοιώσεις σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς. Συνολικά στις τρεις εργασίες μελετήθηκαν 72 ασθενείς. Παρατηρήθηκαν αγγειακές επιπλοκές σε 77% των ασθενών, λοιμώξεις σε 26%, λευκοεγκεφαλοπάθεια σε έναν ασθενή και λέμφωμα σε δύο ασθενείς.

Από τη σύγκριση των βλαβών σε ασθενείς με διαφορετικό τύπο μοσχεύματος φαίνεται ότι η σειρά συχνότητας των διαφορετικών επιπλοκών είναι παρόμοια, αλλά υπάρχουν μερικές ειδοποιό διαφορές. Σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς είναι ιδιαίτερα συχνές οι αγγειακές επιπλοκές και είναι κατανοητό, ότι σε αυτό συμβάλλει η πρωτοπαθής πάθηση και η εξωσωματική παράκαμψη της κυκλοφορίας κατά τη διαδικασία της μεταμόσχευσης. Σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος είναι ιδιαίτερα συχνές οι επιπλοκές μεταβολικής αιτιολογίας, ενώ σε ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού των οστών παρατηρείται σε μεγαλύτερο βαθμό λευκοεγκεφαλοπάθεια, η οποία στους ασθενείς αυτούς μπορεί να σχετίζεται και με προεγχειρητική χορήγηση ακτινοβολίας, ενδοραχιαίας έγχυσης κυτταροτοξικών παραγόντων σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία ή νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστού.

Ένα ενδιαφέρον στοιχείο προκύπτει από τη σύγκριση των νευροπαθολογικών αλλοιώσεων, που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς προ της εισαγωγής της κυκλοσπορίνης ως ανοσοκατασταλτικού (1981) και μετά από την εισαγωγή της. Οι Schober και Herman το 1973¹⁶ σε 31 ασθενείς παρατήρησαν 12 με λοιμώ-

ξεις του ΚΝΣ, 5 με αγγειακές βλάβες και λέμφωμα σε έναν από αυτούς. Οι Hotson και Pedley¹ το 1976 μελέτησαν τις νευρολογικές επιπλοκές σε 83 ασθενείς (περιλαμβανομένων και των προαναφερθέντων 31 ασθενών με αυτοψία) και παρατήρησαν νευρολογικές βλάβες στο 50% των ασθενών. Οι λοιμώξεις ήταν υπεύθυνες για το ένα τρίτο των επιπλοκών, ενώ τα αγγειακά επεισόδια για μόνο το 9% των επιπλοκών. Την περίοδο αυτή χορηγούνταν αζαθειοπρίνη και υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών για ανοσοκαταστολή. Προτάθηκε ότι η χορήγηση της κυκλοσπορίνης επιτρέπει τη χορήγηση μικροτέρων δόσεων κορτικοστεροειδών και έτσι αποφυγή των επιπλοκών των υψηλών δόσεων των τελευταίων¹⁷. Αν και η συχνότητα των λοιμώξεων μεταξύ των διαφορετικών φαρμακευτικών σχημάτων ανοσοκαταστολής δε διαφέρει σημαντικά, οι ασθενείς, στους οποίους χορηγείται κυκλοσπορίνη, έχουν μικρότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα και τούτο γίνεται εμφανές στις σειρές ασθενών με αυτοψία. Ειδοποιός διαφορά μεταξύ των δύο σχημάτων είναι η απουσία επιπλοκών του ΚΝΣ με λοίμωξη από ιούς έρπητος σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται κυκλοσπορίνη. Οι λοιμώξεις του ΚΝΣ μυκητιασικής αιτιολογίας έχουν παρόμοια συχνότητα και με τα δύο θεραπευτικά σχήματα. Επιπλέον, ασθενείς στους οποίους χορηγείται κυκλοσπορίνη ή FK506, έχουν μεγαλύτερη συχνότητα αγγειακών επιπλοκών λόγω της υπέρτασης και της δράσης των φαρμάκων στα αγγεία¹⁸.

Ασθενείς με λοιμώξεις του ΚΝΣ μπορεί να παρουσιαστούν με σύνδρομο οξείας μηνιγγίτιδας (συχνότερη αιτία *Listeria m.*), υποξείας / χρόνιας μηνιγγίτιδας (συχνότερη αιτία *Cryptococcus n.*, *mycobacterium*, λιγότερο συχνά *Listeria*, *Coccidioides i.*, *Histoplasma c.*, *Strongyloides s.*), εγκεφαλίτιδας (συχνότερα από ιούς της ομάδος έρπητος, *Listeria*, *Toxoplasma g.*, λιγότερο συχνά *JC papovirus*, *Strongyloides*) ή αποστήματος (συχνότερα *Aspergillus*, *Candida*, *Toxoplasma*, *Nocardia* και λιγότερο συχνά *Listeria*, *Cryptococcus*, *Mucorales*)⁸. Γενικά, ο συχνότερος αιτιολογικός παράγοντας σε ασθενείς που καταλήγουν είναι ο *Aspergillus*, ανεξαρτήτως του τύπου μοσχεύματος.

Στην παρούσα εργασία, λευκοεγκεφαλοπάθεια παρατηρήθηκε σε 2/33 ασθενείς (6%) που υποβλήθηκαν σε αυτοψία και σε 3 συνολικά, δύο δε από αυτούς είχαν λάβει μόσχευμα μυελού. Η λευκοεγκεφαλοπάθεια επομένως δεν είναι ιδιαίτερα σπάνιο σύνδρομο σε ασθενείς με μοσχεύμα-

τα οργάνων, ιδιαίτερα με μόσχευμα μυελού των οστών. Οι ασθενείς με λευκοεγκεφαλοπάθεια μπορεί να παρουσιασθούν με επίληπτικές κρίσεις, λήθαργο, εγκεφαλοπάθεια ή εστιακή σημειολογία. Οι βλάβες αναγνωρίζονται εν ζωή ακτινολογικά ως περιοχές εξάλειψης ή ελάττωσης του σήματος της μυελίνης σε MRI του εγκεφάλου και μπορούν να ληφθούν στερεοτακτικές βιοψίες δια βελόνης από τις βλάβες, εφόσον υπάρχει πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης και αντιμετώπισης (Πίν. 4). Η παθογένεια του συνδρόμου είναι πολλαπλή και η ταυτοποίηση της βλάβης πρέπει να γίνει με όσον το δυνατό μεγαλύτερη ακρίβεια για την ορθή αντιμετώπιση των ασθενών. Στους ασθενείς της εργασίας, οι οποίοι είχαν λάβει μόσχευμα μυελού των οστών και παρουσίαζαν αλλοιώσεις λευκοεγκεφαλοπάθειας, οι βλάβες ιστολογικά χαρακτηρίζονταν από πολυεστιακή απώλεια μυελίνης, γλοίωση της λευκής ουσίας, ήπια περιαγγειακή φλεγμονή, ενεργοποίηση της μικρογλοίας και παρουσία λίγων αφρωδών μακροφάγων, και προσομοίαζαν προς τις βλάβες της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Πρόσφατα αποδείχθηκε, σε παρόμοια περίπτωση ασθενούς, ότι αυτές μάλλον οφείλονται σε νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστού στον εγκέφαλο¹⁹. Η ταυτοποίηση της αλλογενούς προέλευσης των φλεγμονωδών κυττάρων και της μικρογλοίας στον εγκέφαλο θηλέων ασθενών, που έχουν λάβει αλλομόσχευμα από άρρενα δότη, έχει επιβεβαιωθεί με θετικό σήμα *in situ* υβριδισμού έναντι του χρωμοσώματος Y στα κύτταρα αυτά¹⁹⁻²¹. Επειδή το σύνδρομο αυτό έχει αναγνωρισθεί πρόσφατα δεν υπάρχουν δεδομένα ως προς την πρόγνωσή του. Η λευκοεγκεφαλοπάθεια, σε ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού για αιματολογική νεοπλασία, μπορεί να οφείλεται επίσης στη χημειοθεραπεία και στην ακτινοβολία του νευρικού συστήματος.

Πίνακας 4. Αιτίες λευκοεγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς με μεταμόσχευση

Οπίσθια, αναστρέψιμη λευκοεγκεφαλοπάθεια (Κυκλοσπορίνη και FK506)
 Κεντρική Γεφυρική Μυελινόλυση (μεταβολικής αιτιολογίας)
 Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστού (Μυελός των οστών)
 Διάσπαρτη νεκρωτική λευκοεγκεφαλοπάθεια (Μυελός των οστών – ακτινοβολία, κυτταροστατικά)
 Προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML-JC parovirus)
 Διάχυτος απώλεια μυελίνης ημισφαιρίων, απροσδιόριστης αιτιολογίας

Στην περίπτωση αυτή χαρακτηρίζεται από νεκρωτική βλάβη με απώλεια αξόνων (διάσπαρτη νεκρωτική λευκοεγκεφαλοπάθεια - disseminated necrotizing leukoencephalopathy)²². Αλλοιώσεις διάσπαρτης νεκρωτικής λευκοεγκεφαλοπάθειας δεν παρατηρήθηκαν στους ασθενείς αυτής της εργασίας.

Επιπλέον, σε ασθενείς με ή χωρίς μοσχεύματα οργάνων, στους οποίους χορηγείται κυκλοσπορίνη ή FK 506 (tacrolimus), έχει περιγραφεί ακτινολογικά ένα αναστρέψιμο σύνδρομο λευκοεγκεφαλοπάθειας των οπισθίων εγκεφαλικών ημισφαιρίων, το οποίο έχει παρατηρηθεί και σε μη ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με υπέρταση (εκλαμψία, σπειραματονεφρίτιδα) και το οποίο οφείλεται σε οίδημα της λευκής ουσίας²³. Στην περίπτωση αυτή δεν είναι απαραίτητη βιοψία του εγκεφάλου, και επειδή η διάγνωση είναι ακτινολογική, δεν αναφέρονται ασθενείς με το σύνδρομο αυτό στην εργασία αυτή. Στα πλαίσια αυτά πρέπει να αναφερθεί ότι είναι γνωστή η νευροτοξικότητα της κυκλοσπορίνης και του FK506 και έχουν αναφερθεί πολλά νευρολογικά σύνδρομα από τη χορήγησή τους^{24,25,26}.

Πιο σπάνιες είναι οι περιπτώσεις λευκοεγκεφαλοπάθειας, που χαρακτηρίζονται από κεντρική γεφυρική μυελινόλυση. Αυτές είναι μεταβολικής αιτιολογίας, έχουν αναφερθεί συχνότερα σε ασθενείς με μόσχευμα ήπατος¹⁰ και είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε ασθενείς χωρίς μεταμόσχευση²⁷. Κεντρική γεφυρική μυελινόλυση δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς αυτής της εργασίας. Επίσης, πρέπει να αναφερθεί και η παρουσία της λευκοεγκεφαλοπάθειας στα πλαίσια λοίμωξης του εγκεφάλου ως PML (προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια - progressive multifocal leukoencephalopathy από JC parovirus)²⁹, η οποία είναι απ' ό,τι φαίνεται σπανιότερη επιπλοκή σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή λόγω μεταμόσχευσης σε σύγκριση με ασθενείς σε ανοσοκαταστολή λόγω λοίμωξης από HIV. Προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς αυτής της εργασίας. Τέλος, υπάρχουν και περιπτώσεις λευκοεγκεφαλοπάθειας, η παθογένεια των οποίων είναι δύσκολα κατανοητή και η αιτιολογία τους ασαφής, όπως στην περίπτωση του ασθενούς αυτής της εργασίας, ο οποίος παρουσίασε εγκεφαλίτιδα και συστηματική λοίμωξη από CMV, ή όπως σε ασθενείς με χορήγηση κυταροτοξικών²⁹.

Η ανάπτυξη πρωτοπαθούς λεμφώματος στο

ΚΝΣ των ασθενών με μόσχευμα οργάνων είναι σπάνια επιπλοκή. Λέμφωμα δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν από τους ασθενείς της εργασίας, που έγινε αυτοψία, ενώ παρατηρήθηκε σε μία από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βιοψία. Η ασθενής αυτή είχε ιστορικό επανειλημμένων μεταμοσχεύσεων. Τα λεμφώματα, που αναπτύσσονται στο ΚΝΣ ασθενών με ανοσοκαταστολή, είναι από Β λεμφοκύτταρα, μεγαλοκυτταρικού ή ανοσοβλαστικού τύπου, υψηλού βαθμού κακοηθείας και με *in situ* υβριδισμό αποδεικνύεται η παρουσία EBV στα νεοπλασματικά κύτταρα⁸. Η πρόγνωσή τους είναι πολύ βαριά.

Από τα ευρήματα αυτής της σειράς των ασθενών και από τα μέχρι τώρα δημοσιευμένα στοιχεία προκύπτουν μερικά συμπεράσματα:

- Σε μεγαλύτερη συχνότητα παρατηρούνται εγκεφαλικά επεισόδια και λοιμώξεις: περισσότερο συχνά είναι τα εγκεφαλικά επεισόδια μετά την εφαρμογή ανοσοκαταστολής με κυκλοσπορίνη.

- Οι ασθενείς αυτοί δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερη νευροπαθολογική επιπλοκή με πιθανή εξαίρεση μια μορφή λευκοεγκεφαλοπάθειας.

- Δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά στην συχνότητα επιπλοκών μεταξύ ασθενών με διαφορετικό τύπο μοσχευμάτων με μερικές εξαιρέσεις: είναι συχνότερη η λευκοεγκεφαλοπάθεια σε ασθενείς με μόσχευμα μυελού των οστών, οι αλλοιώσεις μεταβολικής αιτιολογίας σε ασθενείς με μόσχευμα ήπατος και οι αγγειακές επιπλοκές σε ασθενείς με μόσχευμα καρδιάς.

- Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι η νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστού μπορεί να εκδηλωθεί και στον εγκέφαλο με τη μορφή λευκοεγκεφαλοπάθειας¹⁹.

Από την παραπάνω ανάλυση γίνεται εμφανές ότι ασθενείς με μεταμόσχευση μπορούν να παρουσιάσουν μια ευρύτατη ποικιλία αλλοιώσεων στο ΚΝΣ και ενδεικτικό αυτής της ποικιλίας είναι το γεγονός ότι και οι 5 ασθενείς της εργασίας, που υποβλήθηκαν σε βιοψία, είχαν διαφορετικές διαγνώσεις. Σε αυτούς που παρουσιάζονται με κλινικά σημαντική εστιακή βλάβη του ΚΝΣ υπεισέρχεται σοβαρό πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης, αντιμετώπισης και πρόγνωσης. Επειδή η κλινικοακτινολογική εικόνα σε πολλές από αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να είναι μη ειδική ή άτυπη, (με εξαίρεση το σύνδρομο της οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας, που παρατηρείται από τη χορήγηση κυκλοσπορίνης ή FK506), χρειάζεται να ληφθεί ανοικτή ή στερεοτακτική βιοψία από τη βλάβη, ώστε να επιτευχθεί η έγκαιρη διάγνωση

ση μιας δυνητικά θεραπεύσιμης επιπλοκής.

ABSTRACT

Flaris NA, Konstantinidou AD. Neuropathologic findings of the central nervous system in patients with transplantation. Hippokratia 1997, 1: 189-199.

Neurological complications resulting in considerable morbidity and mortality are still frequently seen in transplant patients, despite the gradually prolonged survival rate, improved transplantation techniques and finer control of transplant rejection. Lesions in the central nervous system of 38 transplant patients were studied histopathologically. 33 patients (17 women and 16 men, mean age 32,3 years) underwent autopsy with neuropathologic examination of the CNS. Lesions of the CNS were seen in 21 of 33 of them (63%) and they were the cause of death of the patient in 9 of the 33 (27%). 14 of 33 (42%) showed cerebrovascular lesions and 6 of 33 (18%) infections of the CNS. Encephalitis was most commonly seen histologically in patients with infection. 5 patients (3 men and 2 women, mean age 27,4 years) developed focal lesions of the CNS and underwent brain biopsy. Each of them had different diagnoses. Leukoencephalopathy was noted in 3 patients (2 with autopsy and 1 with biopsy). Two of these patients had received a bone marrow transplant and their lesions were multifocal, perivascular in location, accompanied by mild perivascular inflammation with no other histologic findings of encephalitis and could probably be attributed to graft vs host disease. From the aforementioned data, it is evident that transplant patients can present with a wide spectrum of CNS lesions, which have complex pathogenesis. Cerebrovascular events and infections are the complications most commonly seen.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hotson JR, Pedley TA. The neurological complications of cardiac transplantation. *Brain* 1976; 99: 673-694.
2. Witznitzer M, Packer RJ, August CS, et al. Neurological complications of bone marrow transplantation in childhood. *Ann Neurol* 1984; 16: 569-576.
3. Patchell RA, White CL, Clark AW, et al. Neurological complications of bone marrow transplantation. *Neurology* 1985; 35: 300-306.
4. Adams HP, Dawson G, Coffman TJ, Corry RJ. Stroke in renal transplant recipients. *Arch Neurol* 1986; 43: 113-115.
5. Bruno A, Adams HP. Neurologic problems in renal transplant recipients. In Patchell RA ed. *Neurologic complications of transplants. Neurol Clin* 1988; 6: 305-326.

6. *Estol CJ, Lopez O, Brenner RP, et al.* Seizures after liver transplantation: a clinicopathologic study. *Neurology* 1989; 39: 1297-1301.
7. *Stein DP, Lederman RJ, Vogt DP, et al.* Neurological complications following liver transplantation. *Ann Neurol* 1992; 31: 644-649.
8. *Conti DJ, Rubin RH.* Infection in the central nervous system in organ transplant recipients. In Patchell RA ed. *Neurologic complications of transplants.* *Neurol Clin* 1988; 6: 241-260.
9. *Chang KL, Flaris NA, Hickey WF, et al.* Brain Lymphomas of immunocompetent and immunocompromised patients: study of the association with the Epstein-Barr virus. *Mod Pathol* 1993; 6: 427-432.
10. *Walker RW, Brochstein JA.* Neurologic complications of immunosuppressive agents. In Patchell RA ed. *Neurologic complications of transplants.* *Neurol Clin* 1988; 6: 261-278.
11. *Martinez AJ, Ahdab-Barmada M.* The neuropathology of liver transplantation: comparison of main complications in children and adults. *Mod Pathol* 1993; 6: 25-32.
12. *Mohrmann RL, Mah V, Vinters HV.* Neuropathologic findings after bone marrow transplantation. *Hum Pathol* 1990; 21: 630-639.
13. *Ang LC, Gillet JM, Kaufmann JCE.* Neuropathology of heart transplantation. *Can J Neurol Sci* 1989; 16: 291-298.
14. *Martinez AJ, Puglia J.* The neuropathology of liver, heart, and heart-lung transplantation. *Transplant Proc* 1988; 20: 806-809.
15. *Montero CG, Martinez AJ.* Neuropathology of heart transplantation. *Neurology* 1986; 36: 1149-1154.
16. *Schober R, Herman MN.* Neuropathology in cardiac transplantation: survey of 31 cases. *Lancet* 1973; 1: 962-994.
17. *Cohen DJ, Loertcher R, Rubin DF, et al.* Cyclosporin. A new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann Intern Med* 1984; 101: 667-682.
18. *Laupacis A.* Complications of cyclosporin therapy - A comparison to Azathioprine. *Transplant Proc* 1983; 5 Suppl 1: 2748-2753.
19. *Kelly P, Staunton H, Lawler M, et al.* Multifocal remitting-relapsing cerebral demyelination twenty years following allogeneic bone marrow transplantation. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 992-998.
20. *Unger ER, Sung JH, Manivel JC, et al.* Male donor-derived cells in the brains of female sex-mismatched bone marrow transplant recipients: A Y-chromosome specific in situ hybridization study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52: 460-70.
21. *Sung JH, Khang SK, Krivit W.* Microglial activation associated with bone marrow transplantation: A possible CNS manifestation of chronic graft-versus-host disease (Abstract) *J Neuropathol Exp Neurol* 1991; 50: 296.
22. *Rubinstein IJ, Herman MM, Long TF, et al.* Disseminated necrotizing leukoencephalopathy: a complication of treated central nervous system leukemia and lymphoma. *Cancer* 1975; 35: 291-305.
23. *Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al.* A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494-500.
24. *deGroen PC, Aksamit AJ, Rakela J, et al.* Central nervous system toxicity after liver transplantation: the role of cyclosporine and cholesterol. *N Eng J Med* 1987; 317: 861-6.
25. *Rubin AM, Kang H.* Cerebral blindness and encephalopathy with cyclosporine A toxicity. *Neurology* 1987; 37: 1072-6.
26. *Shutter LA, Green JP, Newman NJ, et al.* Cortical blindness and white matter lesions in a patient receiving FK506 after liver transplantation. *Neurology* 1993; 43: 2417-8.
27. *Schmeck SA.* Neuropathological features of human organ transplantation II. Central pontine myelinolysis and neuroaxonal dystrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1966; 25: 18-39.
28. *Padgett BL, Walker DJ, ZurRhein GM, et al.* Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1971; 1: 1257-60.
29. *Devinsky O, Lemann W, Evans AC, και συν.* Akinetic mutism in a bone marrow transplant recipient following total-body irradiation and amphotericin B chemoprophylaxis. A positron emission tomographic and neuropathologic study. *Arch Neurol* 1987; 44: 414-417.

Αλληλογραφία:

N.A. Φλάρη, Τσιμισκή 90,
546 22 - Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

N.A. Flaris, 90, Tsimiski Str.
546 22 - Thessaloniki-Greece