

Ιστοπαθολογία απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος

Μ. Λεοντσίνη

Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Γ.Π.Ν. Ιπποκράτειο Θεσσαλονίκης

Περίληψη: Η διεργασία της απόρριψης του νεφρικού μοσχεύματος αποτελεί την συχνότερη αιτία λειτουργικής του ανεπάρκειας. Η ποικιλία των κλινικών εκδηλώσεων της απόρριψης του μοσχεύματος αντιστοιχεί σε ανάλογη ποικιλία ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων. Επιπλέον το νεφρικό μόσχευμα μπορεί να εμφανίσει αλλοιώσεις απότοκες της ανοσοκατασταλτικής αγωγής, όπως επίσης και να προσβληθεί από όλα τα νοσήματα που εμφανίζονται στον ιθαγενή νεφρό. Έτσι η αιτία της ανεπάρκειας του αποτελεί συχνά αγωνιάδες ερώτημα για τους κλινικούς και εργαστηριακούς γιατρούς. Ο παθολογοανατόμος καλείται συνήθως να αποκαλύψει την αιτία της δυσλειτουργίας του μοσχεύματος, ερμηνεύοντας σωστά τις αλλοιώσεις της υφής, αποκλείοντας ή συνδυάζοντας αιτιολογικούς μηχανισμούς ικανούς να προκαλέσουν την δεδομένη ιστοική τροποποίηση. Στην υπεροξεία απόρριψη θρόμβοι ινικής γεμίζουν τα τριχοειδή και τα αρτηριόλια, με εναπόθεση IgM και C₃ κατά μήκος του τοιχώματος των σπειραματικών και περισκληνιακών τριχοειδών. Η διαφορική διάγνωση θα γίνει από την οξεία σκληνιακή νέκρωση, την οξεία απόφραξη των μεγάλων αγγείων και την απόφραξη του ουρη-

τήρα. Στην οξεία απόρριψη παρατηρείται ευρύ φάσμα αλλοιώσεων ποικίλης βαρύτητας. Μονοπύρηνια κύτταρα, κυρίως Τ-λεμφοκύτταρα, διηθούν τον διάμεσο ιστό και τα σκληνιαία με την χαρακτηριστική εικόνα της σκληνιαρίτιδας. Συχνά υπάρχει εικόνα ενδοθηλίτιδας ή/και ενδαγγειίτιδας με θρόμβους ινικής, ενώ σε βαρύτερες μορφές και ινδοειδής νέκρωση στο τοίχωμα των αρτηριολίων. Η διαφορική διάγνωση θα περιλάβει την νεφροτοξικότητα κυκλοσπορίνης, την λοίμωξη με μεγαλοκυτταροϊό, την οξεία σκληνιακή νέκρωση, την οξεία βακτηριακή ή λεμφοκυτταρική διάμεση νεφρίτιδα και τα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα από την ανοσοκαταστολή. Οι χαρακτηριστικότερες αλλοιώσεις στη χρόνια απόρριψη είναι η στένωση των αρτηριών, κυρίως λόγω σκλήρυνσης του έσω χιτώνα και η σπειραματοπάθεια μοσχεύματος, συνοδευόμενες από σκληνιακή ατροφία και σκλήρυνση του διαμέσου ιστού. Το κείμενο έχει γραφεί για να χρησιμεύσει ως πρακτικός οδηγός για την ιστοπαθολογική εκτίμηση της απόρριψης του νεφρικού μοσχεύματος και την διαφοροδιάγνωσή της από άλλες παθολογικές καταστάσεις.

Ιπποκράτεια 1998, 2: 62-71.

Ένα νεφρικό μόσχευμα το οποίο έχει υποστεί απόρριψη μπορεί να παρουσιάσει ευρύ φάσμα αλλοιώσεων με ποικίλες διαβαθμίσεις και συνδυασμούς βλάβης του διαμέσου ιστού, των σκληνιαίων, των αγγείων και των σπειραμάτων. Η τελική ιστοπαθολογική εικόνα που θα προκληθεί, θα εξαρτηθεί από πολλούς παράγοντες, οι σημαντικότεροι από τους οποίους είναι: οι γενετικές διαφορές μεταξύ δότη και λήπτη, ο βαθμός ανοσοκαταστολής που θα έχει επιτευχθεί, ο αριθμός των μεταγίσεων αίματος προ της μεταμόσχευσης και ο χρόνος παραμονής του μοσχεύματος στον ξενιστή.

Η ιστολογική εκτίμηση της βιοψίας μοσχεύματος παραμένει το σταθερό σημείο αναφοράς

για τη διάγνωση της απόρριψης.

Το βιοψικό δείγμα κρίνεται επαρκές όταν περιλαμβάνει περισσότερα των 7 σπειραμάτων και τουλάχιστον δύο διατομές αρτηριδίων. Απαιτούνται πολλαπλές σε σειρά τομές παραφίνης από τις οποίες τουλάχιστον 3 τομές αιματοξυλίνης-εωσίνης, 3 PAS, μια τριχρωμη Masson και μία silver-methenamine.

Η ταξινόμηση των περιπτώσεων απόρριψης, η οποία εξυπηρετεί την θεραπεία και την πρόγνωση, στηρίζεται σε κλινικά, ιστολογικά και ανοσολογικά ευρήματα. Έχουν προταθεί ποικίλα σχήματα^{1,2}. Οι τρεις βασικοί τύποι που περιγράφονται ευρέως είναι η υπεροξεία, η οξεία και η χρόνια απόρριψη.

ΥΠΕΡΟΞΕΙΑ ΑΠΟΡΡΙΨΗ

Χαρακτηρίζεται κλινικά από ταχεία παύση της ροής των ούρων, εφόσον υπάρχει διούρηση, κυανωτική χροιά και πλαδαρή σύσταση του μοσχεύματος, εκδηλώσεις που αντανάκλουν το αποτέλεσμα της αρτηριακής και τριχοειδικής θρόμβωσης και ισχαιμίας. Συμβαίνει συνήθως λίγα λεπτά μετά την επαναιμάτωση ή και αργότερα μερικές φορές, αλλά όχι πέραν των 72 ωρών. Ορολογικά ανιχνεύονται προσχηματισμένα κυτταροτοξικά αντισώματα κατά αντιγόνων του συστήματος ABO και HLA του δότη. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις μοιάζουν με αυτές της πειραματικής αντίδρασης Schwartzman και με τις πρώιμες βλάβες της φλοιϊκής νέκρωσης βαρέος αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου.

Μικροθρόμβοι γεμίζουν και διατείνουν τα πειραματικά τριχοειδή και τα παρασπειραματικά αρτηριόλια. Μπορεί να ανευρεθούν και σε περισωληναριακά τριχοειδή καθώς και σε μεγαλύτερα αγγεία. Στον διάμεσο ιστό και στα σπειράματα συχνά ανευρίσκεται διήθηση με ουδετερόφιλα και μακροφάγα. Οι αλλοιώσεις αυτές έχουν ποικίλη ένταση σε διάφορες θέσεις του μοσχεύματος. Σε 1-2 ημέρες αναπτύσσεται εκτεταμένη σωληναριακή νέκρωση.

Στον ανοσοφθορισμό είναι εντυπωσιακή η διάχυτη αύξηση της εναπόθεσης των περισσοτέρων πρωτεϊνών του ορού και κυρίως του ινωδογόνου. Παράγοντες συμπληρώματος και IgM ειδικότερα εναποτίθενται κατά μήκος του πειραματικού τοιχώματος, των περισωληναριακών τριχοειδών και στον έσω χιτώνα των αρτηριολίων και των φλεβών.

Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο επιβεβαιώνεται η παρουσία ινικής και αιμοπεταλιακών θρόμβων, η νέκρωση του ενδοθηλίου και η εκφύλιση των επιθηλιακών κυττάρων.

Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει από καταστάσεις που εκδηλώνονται ως άμεση απώλεια της λειτουργίας του μοσχεύματος τις τρεις πρώτες μεταμοσχευτικές ημέρες, όπως η οξεία σωληναριακή νέκρωση (ΟΣΝ) και η απόφραξη των μεγάλων αγγείων ή του ουρητήρα.

Η ΟΣΝ της άμεσης μετεγχειρητικής περιόδου είναι ισχαιμική βλάβη του επιθηλίου των ουροφόρων σωληναρίων και οφείλεται στην διακοπή της αιματικής παροχής κατά την διάρκεια της μεταφοράς του νεφρού από τον δότη στον λήπτη. Φαίνεται να επηρεάζει ανάλογα με την βαρύτητα της την επιβίωση του μοσχεύματος, καθότι προ-

διαθέτει σε αύξηση της ανοσογένειας και οξύ απορριπτικό επεισόδιο, λόγω αυξημένης έκφρασης HLA αντιγόνων και επιφανειακών μορίων ανοσοπροσκόλλησης στην κυτταρική μεμβράνη κατά την διαδικασία της αναγέννησης³. Μικροσκοπικά το σωληναριακό επιθήλιο εμφανίζει ποικίλες διαβαθμίσεις εκφύλισης και νέκρωσης με συνυπάρχουσα εστιακή αναγέννηση. Το ανουρικό στάδιο μπορεί να διαρκέσει από λίγες ημέρες έως μερικές εβδομάδες, επικαλύπτοντας κλινικά τυχόν επεισόδιο οξείας απόρριψης. Η χορήγηση κυκλοσπορίνης επιδεινώνει και παρατείνει την ΟΣΝ. Διάσπαρτες μικροεναποθέσεις αλάτων ασβεστίου στον σωληναριοδιάμεσο ιστό σε βιοψία μοσχεύματος συνήθως υποδηλώνουν παρελθούσα ΟΣΝ.

Η βιοψία νεφρού σε πρώιμο στάδιο απόφραξης των μεγάλων αγγείων δεν εμφανίζει παθολογικές αλλοιώσεις, ενώ 2-3 ημέρες αργότερα επέρχεται καθολική νέκρωση του μοσχεύματος.

Η διάταση των ουροφόρων σωληναρίων, της κοιλότητας Bowman καθώς και η παρουσία PAS θετικών κυλίνδρων πρωτεΐνης Tamm-Horsfall σε διατεταμένα λεμφαγγεία αποτελούν στοιχεία διαγνωστικά της ουρητηρικής απόφραξης.

ΟΞΕΙΑ ΑΠΟΡΡΙΨΗ

Οι αντιλήψεις για τις έννοιες «οξεία» και «χρόνια» απόρριψη στο μόσχευμα πιθανόν να τροποποιηθούν στο μέλλον. Ούτε οι αλλοιώσεις αυτές καθ' εαυτές, ούτε ο χρόνος εμφάνισής τους επαρκούν για να τις καθορίσουν πλήρως. Οξεία απόρριψη μπορεί να συμβεί χρόνια μετά την μεταμόσχευση, εάν σταματήσει ή τροποποιηθεί η ανοσοκαταστολή και σκληρυντικές αλλοιώσεις, τόσο στα σπειράματα όσο και στον διάμεσο ιστό, μπορεί να παρατηρηθούν σε μικρό χρόνο μετά τη μεταμόσχευση.

Παρόλο που η οξεία απορριπτική εξεργασία είναι ενιαία, σε κάθε περίπτωση υπερτερούν οι αγγειακές ή οι διαμεσοσωληναριακές αλλοιώσεις. Έτσι, για προγνωστικούς και θεραπευτικούς λόγους διακρίνουμε την *οξεία διαμεσοσωληναριακή (ΟΔΣΑ)* και την *οξεία αγγειακή απόρριψη (ΟΑΑ)*.

Οξεία διαμεσοσωληναριακή απόρριψη

Ο όρος αυτός θεωρείται σωστότερος του όρου «κυτταρική» απόρριψη, εφόσον κυτταρικοί μηχανισμοί εμπλέκονται και στην ΟΑΑ¹.

Η υπεραιμία και το οίδημα ευθύνονται για την διόγκωση και το άλγος του μοσχεύματος. Μικροσκοπικά, οι διάμεσος ιστός είναι οίδηματώδης με μονοπυρηνικές διηθήσεις. Οι διηθήσεις αυτές είναι πυκνότερες στο φλοιό, διάχυτες με εστιακή επίταση, ενώ στον μυελό είναι αραιές ή και απουσιάζουν πλήρως, ώστε δεν μπορεί να αποκλεισθεί η απόρριψη όταν στη βιοψία περιέχεται μόνον μυελός. Ο κυτταρικός πληθυσμός αποτελείται κυρίως από Τ-λεμφοκύτταρα, κατανεμημένα εξίσου σε άωρους λεμφοβλάστες, λεμφοβλάστες και μικρά λεμφοκύτταρα, λιγότερα μακροφάγα και εωσινόφιλα. Η σύσταση και ποσότητα των διηθήσεων δεν διαφέρουν συγκριτικά σε θεραπεία με αζαθειοπρίνη ή με κυκλοσπορίνη. Συνήθως υπάρχει μικρή σχέση μεταξύ του φαινοτύπου των λεμφοκυττάρων στο αίμα και στη διήθηση του μοσχεύματος. Στο περιφερικό αίμα μια αυξανόμενη αναλογία CD4/CD8 συνήθως προδικάζει απόρριψη⁴. Αντίθετα, οι διάμεσες διηθήσεις στο μόσχευμα εμφανίζουν υπερχή των κυτταροτοξικών-κατασταλτικών κυττάρων, ώστε η αναλογία CD4/CD8 να είναι συνήθως μικρότερη του 0,5⁵. Τα κύτταρα φυσικοί φονείς (Leu 7+) ανευρίσκονται συνήθως στο πρώιμο στάδιο της απόρριψης και ιδιαίτερα σε περισωληναριακά τριχοειδή. Μεγάλος αριθμός μονοκυττάρων και μακροφάγων υποδηλώνουν προχωρημένο στάδιο απόρριψης. Τα Β-λεμφοκύτταρα αποτελούν ελάχιστο κλάσμα της διήθησης.

Κατά τη διάρκεια της ΟΑ παρατηρείται πυκνή έκφραση αντιγόνων HLA DR, DP και DQ στο επιθήλιο κυρίως του άπω εσπειραμένου σωληναρίου, καθώς και στο σπειραματικό και αγγειακό ενδοθήλιο. Η πυκνότητα έκφρασης των αντιγόνων αυτών σχετίζεται άμεσα με την πυκνότητα των Τ-λεμφοκυττάρων⁶.

Η έκλυση μεσολαβητών φλεγμονής από τα διηθούντα μονοπύρρηνα προκαλεί αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, CD54) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και εμφάνιση έκφρασής τους στο επιθήλιο των εγγύς και άπω σωληναρίων, γεγονός που βαιίνουν παράλληλα με την έκφραση των HLA αντιγόνων⁷.

Τ-λεμφοκύτταρα παρατηρούνται ανάμεσα και μέσα στα επιθηλιακά κύτταρα των ουροφόρων σωληναρίων, αλλοίωση αναφερόμενη ως *σωληναριτίδα*¹. Αυτή συχνότερα προσβάλλει τα άπω εσπειραμένα σωληνάκια και συνοδεύεται από εκφύλιση και νέκρωση μεμονωμένων επιθηλιακών κυττάρων ή και ρήξη της σωληναριακής βασικής μεμβράνης με διαπότιση του διάμεσου

ιστού από πρωτεΐνη Tamm-Horsfall. Η είσοδος των Τ-κυττάρων, τα οποία συχνά φέρουν το Leu-7 αντιγόνο (φυσικοί φονείς), στο σωληναριακό επιθήλιο γίνεται με τη διεργασία της εμπριπόλησης, κατά την οποία το εισερχόμενο στο κυτταρόπλασμα του ξενιστή Τ-κύτταρο περιβάλλεται από την μεμβράνη του επιθηλιακού κυττάρου δίκην εγκολεασμού⁸. Τα Τ-λεμφοκύτταρα, μέσα στο σωληνάριο εκτός του ότι ενεργοποιούνται και αναπτύσσουν καθορισμένη κυτταροτοξική δυνατότητα, μπορούν και να πολλαπλασιασθούν μέσα σ' αυτό, στοιχείο χαρακτηριστικό μόνο της ΟΔΣΑ⁹. Έτσι το Τ-κύτταρο επιτυγχάνει τη λύση του σωληναριακού κυττάρου. Η εκτίμηση του ανοσοφαινότυπου των ενδοσωληναριακών λεμφοκυττάρων (Leu 7+) και η αποκάλυψη δεικτών ενεργοποίησής τους (IL2R, περφορίνη, αντιγόνα HLA τάξης II) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της βαρύτητας του απορριπτικού επεισοδίου, και για τον διαχωρισμό μεταξύ οριακών αλλοιώσεων και απόρριψης¹⁰. Η σωληναριτίδα αποτελεί καθοριστικό εύρημα οξείας απόρριψης, το οποίο χρησιμοποιείται για την ιστολογική διαβάθμιση της απόρριψης ως ήπιας, μέτριας ή βαρειάς. Σε 10 οπτικά πεδία ισχυρής μεγέθυνσης προσδιορίζεται ημιποσοτικά ο αριθμός των ενδοσωληναριακών λεμφοκυττάρων. Σε *ήπια απόρριψη* ανευρίσκεται ένα λεμφοκύτταρο ανά τρία σωληνάκια. Περισσότερα από δύο λεμφοκύτταρα σε κάθε σωληνάριο καθορίζουν τη *βαρεία ΟΔΣΑ*, ενώ ενδιάμεση περιεκτικότητα θεωρείται ως *μέτρια*.

Τ-κυτταρική διήθηση στην μεσαγγειακή περιοχή των σπειραμάτων μπορεί να παρατηρηθεί σε μέτρια ή βαρεία ΟΔΣΑ. Πιθανόν ο μηχανισμός κυτταρικής ανοσίας που ενεργοποιείται στην ΟΔΣΑ στοχεύει και στο σπειραματικό μεσάγγειο, καθόσον αυτό περιέχει αντιγονοπαρουσιάζοντα κύτταρα που εκφράζουν μεγάλες ποσότητες HLA αντιγόνων τάξης II. Οι διηθήσεις αυτές πιθανώς ενέχονται στην μετέπειτα ανάπτυξη σπειραματοπάθειας μοσχεύματος¹¹.

Η βλάβη του σωληναριακού τοιχώματος ελέγχεται και με την παρουσία σ' αυτό κοκκώδους C3 εναπόθεσης στον ανοσοφθορισμό. Στο αγγειακό τοίχωμα μπορεί να υπάρχουν ήπιες C3 εναποθέσεις, αλλά η ανίχνευση IgM και C1q σημαίνει συνυπάρχουσα ΟΑΑ.

Σωληναριακοί κύλινδροι από επιθηλιακά κύτταρα και λεμφοκύτταρα παρατηρούνται σε μέτρια ή βαρεία απόρριψη και αποτελούν ασφαλές κριτήριο διαφοροδιάγνωσης οξείας σωληναρια-

κής νέκρωσης δευτεροπαθούς σε απόρριψη από αυτήν της ισχαιμικής βλάβης όπου οι κύλινδροι αποτελούνται μόνον από επιθηλιακά κύτταρα.

Διαφορική διάγνωση ΟΔΣΑ

Κανένα από τα ανωτέρω ιστολογικά ή ανοσοϊστοχημικά ευρήματα δεν θεωρείται παθογνωμονικό της ΟΔΣΑ. Η απλή παρουσία μονοπυρηνικής διήθησης δεν είναι διαγνωστική απόρριψης καθόσον εστιακή διήθηση με ώριμα λεμφοκύτταρα στο διάμεσο ιστό, και ιδίως περιαγγειακά, παρατηρείται συχνά (80%) σε μοσχεύματα με καλή λειτουργικότητα, χωρίς αυτό να σημαίνει επικείμενη ή μελλοντική απόρριψη¹². Εάν η μονοπυρηνική διήθηση καταλαμβάνει περιοχή μικρότερη του 8% σε βιοψία μοσχεύματος, τότε θεωρείται κατά 95% βέβαιο ότι δεν πρόκειται για οξεία απόρριψη. Οι καταστάσεις που ενδεχόμενα θα θέσουν διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα είναι:

1. Η ΟΣΝ με ποικίλες διαβαθμίσεις βαρύτητας αποτελεί συχνή αλλοίωση στις βιοψίες νεφρικών μοσχευμάτων. Παρατηρείται οποτεδήποτε και μπορεί να οφείλεται σε απορριπτική διεργασία ή σε άλλες ισχαιμικές και τοξικές αιτίες. Οι εκφυλιστικές αλλοιώσεις του σωληναριακού επιθηλίου, δηλαδή διόγκωση και κενοτοποίηση του κυτταροπλάσματος, απώλεια της ψηκτροειδούς παρυφής, πυρηνική πύκνωση ή ρήξη και κυτταρική λύση, συνυπάρχουν συνήθως με στοιχεία κυτταρικής αναγέννησης - άωρο αδιαφοροποίητο χαμηλό κυβοειδές επιθήλιο με βαθυχρωματικούς πυρήνες. Ανευρίσκονται συχνά διπλοθλαστικοί κρύσταλλοι οξαλικού ασβεστίου και κύλινδροι από πρωτεΐνη Tamm-Horsfall στον αυλό. Η παρουσία του παράγοντα C3 κατά μήκος της σωληναριακής βασικής μεμβράνης αποτελεί μη ειδικό εύρημα, εφόσον οποιασδήποτε αιτιολογίας σωληναριακή βλάβη με κυτταρικό θάνατο ενεργοποιεί την εναλλακτική οδό συμπληρώματος. Η ΟΣΝ συχνά συνοδεύεται από μονοπυρηνική διήθηση στον διάμεσο ιστό, αλλά σπάνια τόσο εκτεταμένη όσο στην ΟΔΣΑ. Διαφέρει επίσης ποιοτικά ο κυτταρικός πληθυσμός. Στον ΟΣΝ προεξάρχουν τα μικρά ώριμα λεμφοκύτταρα, ενώ οι πυρονιόφιλοι λεμφοβλάστες και τα λεμφοειδή κύτταρα (ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα) είναι ελάχιστοι, χωρίς μτώσεις.

Ο καθορισμός της αναλογίας CD4/CD8 T κυττάρων και ο προσδιορισμός της έκφρασης HLA αντιγόνων τάξης II στο σωληναριακό επιθήλιο έχουν μικρή διακριτική αξία¹³.

Ο βαθμός της σωληναριακής βλάβης δεν

βοηθά σημαντικά στην διαφοροδιάγνωση, εφόσον συχνά αυτή είναι εκτεταμένη και έντονη στην ΟΔΣΑ. Σωληναρίτιδα επίσης μπορεί να ανευρεθεί σε ΟΣΝ, είναι όμως εντονότερη στην απόρριψη. Έτσι, η διαφορική διάγνωση θα στηριχθεί κυρίως στο είδος της κυτταρικής διήθησης. Η παρουσία Leu 7 θετικών λεμφοκυττάρων (natural killers) στο σωληναριακό επιθήλιο, καθώς και ενεργοποιημένων ή σε φάση πολλαπλασιασμού T-λεμφοκυττάρων στον διάμεσο ιστό (θετικών σε CD25 και Ki67) ενισχύει τη διάγνωση της οξείας απόρριψης¹⁴.

2. *Νεφροτοξικότητα κυκλοσπορίνης (CsA)*. Δεν υπάρχει ειδικός ιστολογικός δείκτης χαρακτηριστικός της τοξικότητας από CsA, γι' αυτό η ιστολογική διάγνωση της τίθεται μόνον εξ αποκλεισμού¹⁵. Ασφαλέστερο κριτήριο νεφροτοξικότητας θεωρείται η υαλοειδής πάχυνση του τοιχώματος των αρτηριολίων, η οποία δεν προϋπήρχε σε προηγούμενη βιοψία. Τα γιγάντια μιτοχόνδρια και η ισομετρική μικροκενοτοπίαση του κυτταροπλάσματος των σωληναριακών κυττάρων είναι ενδεικτικά περισσότερο της τοξικότητας CsA, αλλά μπορεί να παρατηρηθούν και σε οποιαδήποτε αιτιολογίας ισχαιμική ή τοξική βλάβη του σωληναριακού επιθηλίου. Εξάλλου είναι δυνατόν να παρατηρηθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω τοξικής επίδρασης CsA στα ουροφόρα σωληνάκια, με ελάχιστες ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις από το επιθήλιο.

Οι λεμφοκυτταρικές διηθήσεις, όταν συνυπάρχουν σε τοξικότητα CsA, είναι ήπιες και περιορίζονται στα περισωληναριακά τριχοειδή, ενώ στην ΟΔΣΑ διαχέονται στο διάμεσο ιστό και διεισδύουν στο σωληναριακό επιθήλιο.

Η ανεύρεση θρόμβων ινικής σε αρτηρίδια, πειραματικά τριχοειδή ή αμφότερα θέτει ένα ειδικό πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης. Εάν συνυπάρχουν αλλοιώσεις αρτηριτίδας ή διαμεσοσωληναριακής κυτταρικής διήθησης, οι θρόμβοι θεωρείται ότι οφείλονται σε ΟΑ, ενώ όταν απουσιάζουν αποδίδονται περισσότερο στην τοξικότητα CsA. Χρήσιμος είναι και ο προσδιορισμός της έκφρασης αντιγόνων HLA τάξης II στο σωληναριακό επιθήλιο. Στην ΟΑ η έκφραση αυτή είναι διάχυτα θετική, ενώ σε τοξικότητα από CsA τελειώς αρνητική. Γενικά η διαφορική διάγνωση μεταξύ ΟΑ και τοξικότητας CsA αναλύεται στον πίνακα 1.

Συχνά όμως μπορεί να συνυπάρχουν αμφότερες οι καταστάσεις σ' ένα νεφρικό μόσχευμα, προκαλώντας σύνθετες αλλοιώσεις οι οποίες συ-

Πίνακας 1. Διαχωρισμός μεταξύ ΟΑ και τοξικότητας CsA

Δομή	ΟΑ	Τοξικότητα CsA
Σπειράματα	Σπειραματίτιδα- Σπειραματοπάθεια μοσχεύματος	Σπειραματικοί θρόμβοι, χωρίς άλλα στοιχεία ΟΑ
Αρτηρίες (Τοξοειδείς Μεσολόβιες)	Ενδοαγγειακή θρόμβωση κυτταρική διήθηση νέκρωση τοιχώματος	Χωρίς αλλοιώσεις
Αρτηριόλια	Αλλοιώσεις αγγειακής απόρριψης	Αρτηριολιπάθεια CsA- υαλίνωση
Σωληνάρια	Σωληναρίτιδα-Διάχυτη έκφραση αντιγόνων HLA τάξης II	Γιγάντια μιτοχόνδρια, ισομετρική κενοτοπίωση επιθηλίων. Αντιγόνα HLA τάξης II αρνητικά
Διάμεσος ιστός	Αιμορραγία-διάχυτη μονοπυρηνική διήθηση	Ήπια περιορισμένη μονοπυρηνική διήθηση- Ζωνοειδής ίνωση

σκοτίζουν την διάγνωση.

3. *CMV λοίμωξη*. Η λοίμωξη αυτή αποτελεί συνήθη επιπλοκή των νεφρικών μεταμοσχεύσεων. Συνοδεύεται από εστιακή μονοπυρηνική διήθηση στον διάμεσο ιστό και παρουσία ικών εγκλειστων στο σωληναριακό επιθήλιο. Η κατάδειξη του γενώματος του ιού στην αρχική φάση πολλαπλασιασμού του απαιτεί ανοσοϊστοχημική χρώση και προτιμότερα in situ υβριδισμό ή αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR), καθόσον τα τυπικά πυρηνικά έγκλειστα του ιού σπάνια είναι εμφανή με τις συμβατικές χρώσεις^{17,18}. Ο ιός ανευρίσκεται με τις ανωτέρω μεθόδους στο σωληναριακό επιθήλιο, στο ενδοθήλιο των αγγείων και του σπειράματος, καθώς και στα μονοπύρρηνα του διάμεσου ιστού^{17,19}. Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας έχει αποδοθεί στην απευθείας δράση του ιού στο σωληναριακό επιθήλιο. Εντούτοις στις περισσότερες περιπτώσεις θεωρείται ότι η CMV λοίμωξη του μοσχεύματος μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει επεισόδιο οξείας απόρριψης είτε διότι διεγείρει την έκφραση αντιγόνων HLA τάξης II από το σωληναριακό επιθήλιο και αγγειακό ενδοθήλιο²⁰ είτε διότι ο ιός κωδικοποιεί πρωτεΐνες ομόλογες των HLA DR αντιγόνων²¹. Για το λόγο αυτό η ταυτοποίηση του ιού στο μόσχευμα δεν αποκλείει την ταυτόχρονη ΟΔΣΑ.

4. *Οξεία βακτηριδιακή διάμεση νεφρίτιδα (ΟΒΔΝ)*. Αποτελεί σχετικά σπάνια επιπλοκή και η διάκριση από την ΟΔΣΑ στηρίζεται κυρίως στον κυτταρικό τύπο του διάμεσου διηθήματος, ο οποίος είναι κατεξοχήν πολυμορφοπυρηνικός. Αλλά μπορεί να διαλάβει της προσοχής στο μόσχευμα είτε διότι η φλεγμονώδης διήθηση είναι

εξασθενημένη λόγω της ανοσοκαταστολής, είτε διότι υπερκαλύπτεται από τις αλλοιώσεις συνυπάρχουσας ΟΔΣΑ. Έτσι η ανεύρεση και ενός μόνον σωληναρίου με ουδετεροφιλική σωληναρίτιδα εγείρει την υπόνοια ΟΒΔΝ, αλλά χωρίς να αποτελεί παθολογικό εύρημα, καθόσον οποιασδήποτε αιτιολογίας σωληναριακή νέκρωση ελκύει ουδετερόφιλα.

5. *Η οξεία λεμφοκυτταρική διάμεση νεφρίτιδα (ΟΛΔΝ)*, ως αποτέλεσμα αντίδρασης σε φάρμακα ή ως ιδιοπαθές φαινόμενο, μπορεί να παρατηρηθεί και στον μεταμοσχευμένο νεφρό, οπότε θα πρέπει να διαχωριστεί από τον ΟΔΣΑ. Στην ΟΛΔΝ απουσιάζει η τυπική εικόνα σωληναρίτιδας της ΟΔΣΑ, οι δε διηθήσεις του διαμέσου ιστού αποτελούνται κατά ίσα ήμισυ από T4 λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα αντί των T8 λεμφοκυττάρων της απόρριψης.

6. *Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα*. Η εμφάνισή τους φαίνεται ότι είναι αποτέλεσμα της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Ενοχοποιούνται κυρίως τα πολυ- ή μονοκλωνικά αντισώματα και οι υψηλές δόσεις CsA, παράγοντες που οδηγούν σε λοίμωξη με τον ιό Epstein-Barr²². Ο άμετρος πολλαπλασιασμός Β-λεμφοκυττάρων μολυσμένων με ιό οδηγεί σε ανεπάρκεια των Τ-λεμφοκυττάρων και εκδήλωση της νόσου. Η συχνότητα των νοσημάτων αυτών είναι 1-2% περίπου για τους λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων και 4,6% για τους λήπτες καρδιάς-πνευμόνων λόγω της εντονότερης ανοσοκαταστολής στους τελευταίους²³.

Στη διήθηση του διάμεσου ιστού του νεφρικού μοσχεύματος υπερτερούν λεμφοειδή κύτταρα Β-λεμφοκυτταρικής προέλευσης (θετικά σε CD20

και CD43), σε αντίθεση με τον κυρίως T λεμφοκυτταρικό πληθυσμό της ΟΔΣΑ. Συχνή είναι η ανεύρεση DNA ιού Epstein-Barr στα B λεμφοκύτταρα του διάμεσου ιστού με χρήση in situ υβριδισμού. Οι εξαιρετικά σπάνιες T-λεμφοϋπερπλαστικές νόσοι είναι πολύ δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθούν από την ΟΔΣΑ.

Οξεία αγγειακή απόρριψη (ΟΑΑ)

Η ΟΑΑ συνήθως συμβαίνει τις πρώτες εβδομάδες μετά την μεταμόσχευση και εκλύεται με την αναγνώριση από το ανοσιακό σύστημα του λήπτη αντιγονικών διαφορών, οι οποίες εκφράζονται στο μόσχευμα και καθορίζονται κυρίως από τα αντιγόνα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας του δότη.

Η ΟΑΑ αποτελεί ξεχωριστή μορφή αγγειίτιδας και μπορεί να διακριθεί σε δύο παθογενετικούς υποτύπους: τον *αντισωματικό* και τον *κυτταρικό*.

Μακροσκοπικά ο νεφρός είναι οιδηματώδης με επιφάνεια διατομής στικτή από αιμορραγικές πετέχειες. Σε βαρείες περιπτώσεις παρατηρούνται έμφρακτα στο φλοιό και θρόμβοι στις φλέβες.

Μικροσκοπικά, σε αρχικά στάδια, τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι διογκωμένα και οιδηματώδη, ενώ στη συνέχεια αποκολλώνται από το έσω ελαστικό πέταλο και αποπίπτουν λόγω υπενδοθηλιακής διήθησης από μονοπύρνα και πολυμορφοπύρνα. Η αλλοίωση αυτή της ενδοθηλίτιδας ή ενδαγγειίτιδας έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό μικρών θρόμβων ινικής και αιμοπεταλίων κατά μήκος του απογυμνωθέντος έσω ελαστικού πετάλου. Σε βαρύτερες μορφές ΟΑΑ παρατηρούνται εστίες ινδοειδούς νέκρωσης στο τοίχωμα των αρτηριολίων και των μικρών αρτηριών με ρήξη του έσω ελαστικού πετάλου, νέκρωση και μονοπυρηνική διήθηση του μέσου χιτώνα.

Οι αλλοιώσεις αυτές είναι συχνότερες και βαρύτερες στις θέσεις αγγειακού διχασμού, μπορεί να συνοδεύονται από αιμοπεταλικούς θρόμβους οι οποίοι συχνά αποφράσσουν πλήρως ή μερικώς τον αυλό, με αποτέλεσμα την ισχαιμία της αρδευόμενης ιστικής περιοχής. Για το λόγο αυτό η παρουσία αιμορραγικής διήθησης και συλλογών ινικής στο διάμεσο ιστό ή ισχαιμικού εμφράκτου και επί απουσίας ακόμη εμφανούς αγγειίτιδας στη βιοψία, υποδηλώνουν βαρεία αγγειακή βλάβη²⁴.

Οι πειραματικές αλλοιώσεις είναι ανάλογες των αγγειακών. Σε ηπιότερες περιπτώσεις η διό-

γκωση των ενδοθηλιακών κυττάρων συνοδεύεται από μονοπυρηνική διήθηση του μεσαγγείου, ενώ σε βαρύτερες παρατηρούνται θρόμβοι ινικής, αιματική συμφόρηση ή και νέκρωση σε πειραματικά τριχοειδή. Σε άλλες θέσεις λόγω αγγειίτιδικής απόφραξης του προσαγωγού αρτηριδίου, τα σπειράματα ισχαιμούν και συρρικνώνονται. Αλλά και στα φλεβικά αγγεία μπορεί να εμφανισθούν θρόμβοι, ως αποτέλεσμα της μειωμένης αιματικής ροής και της απελευθέρωσης ιστικών θρομβογενετικών παραγόντων.

Η οξεία σωληναριακή «νέκρωση» συνοδεύει συχνά τις ανωτέρω αλλοιώσεις και είναι αποτέλεσμα ισχαιμίας, ενώ ως μοναδικό εύρημα σε βιοψία δεν αποκλείει την διάγνωση ΟΑΑ.

Γενικά η παρουσία νέκρωσης του μέσου χιτώνα αρτηριών και αρτηριολίων, οι πειραματικές θρομβώσεις ή/και νεκρώσεις και η αιμορραγία στο διάμεσο ιστό σε βιοψία μοσχεύματος τους 3 πρώτους μεταμοσχευτικούς μήνες, αποτελούν ευαίσθητους και αξιόπιστους δείκτες πρόωρης λειτουργικής ανεπάρκειάς του²³. Τα ευρήματα του ανοσοφθορισμού και της ανοσοϊστοχημείας είναι καθοριστικά. Αναλόγως της βαρύτητας του απορριπτικού επεισοδίου παρατηρούνται υποενδοθηλιακές ή διατοιχωματικές εναποθέσεις IgM, IgG, C3, C1q και ινωδογόνου στα αρτηρίδια, τις αρτηρίες, τα πειραματικά και περισωληναριακά τριχοειδή. Οι εναποθέσεις αυτές υποδηλώνουν ενεργοποίηση μηχανισμού αντισωματικής απόρριψης, και η πυκνότητά τους δεν αντανακλά την βαρύτητα της ιστικής βλάβης ή της κλινικής εικόνας. Ο ανοσοφαινότυπος των υπενδοθηλιακών κυτταρικών διηθήσεων αποκαλύπτει CD8+ και CD4+ T κύτταρα και μακροφάγα, εύρημα που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι στην ΟΑΑ ενέχεται και μηχανισμός κυτταρικής ανοσίας.

Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο παρατηρείται ευρεία διαυγής περιοχή μεταξύ της πυκνής στιβάδας (lamina densa) και του ενδοθηλίου του πειραματικού τοιχώματος, η οποία περιέχει αφρώδες, μικροκοκκώδες ή λεπτοϊνώδες υλικό. Παρόμοια διαυγής περιοχή μεταξύ ενδοθηλίου και βασικής μεμβράνης ανευρίσκεται στα αρτηρίδια και τις μικρές αρτηρίες.

Η διαφορική διάγνωση της ΟΑΑ θα γίνει κυρίως από τις αλλοιώσεις της τοξικότητας κυκλοσπορίνης. Καθόσον δεν υπάρχει ειδικός ιστολογικός δείκτης της τοξικότητας η διάγνωση τίθεται εξ αποκλεισμού¹⁴. Η παρουσία θρόμβων στα πειραματικά τριχοειδή, στη διάρκεια οξείας λειτουργικής ανεπάρκειας του μοσχεύματος αποτε-

λεί ένδειξη καταρχήν ΟΑΑ, και κατά δεύτερον νεφροτοξικότητας CsA. Εντούτοις, όταν παρατηρηθεί υαλοειδής πάχυνση αρτηριολικού τοιχώματος, χωρίς ενδοθηλίτιδα, ινιδιοειδή νέκρωση ή αιμορραγίες στο διάμεσο ιστό, και εφόσον αποκλεισθεί η αρτηριοσκλήρυνση λόγω υπέρτασης ή σακχαρώδους διαβήτη, η τοξικότητα CsA αποτελεί την πλέον αξιόπιστη διάγνωση.

Εξάλλου οι αγγειακές IgM και C3 εναποθέσεις που μπορεί να παρατηρηθούν σε τοξικότητα CsA ή σε αρτηριοσκλήρυνση έχουν τη μορφή έκκεντρης μάζας στο αγγειακό τοίχωμα, ενώ στην ΟΑΑ είναι διάχυτες σε ολόκληρη την περιφέρεια και περιβάλλουν τα κύτταρα του τοιχώματος.

Η υποτροπή αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου και θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας, προκαλεί όμοιες αλλοιώσεις με αυτές της ΟΑΑ και δεν είναι δυνατή η διάκριση²⁶, ενώ σε υποτροπή συνδρόμου Henoch-Schoenlein ανιχνεύονται οι χαρακτηριστικές μεσαγγειακές IgA εναποθέσεις οι οποίες δεν ανευρίσκονται σε ΟΑΑ.

ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ (ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ)

Ο όρος «χρόνια απόρριψη» χρησιμοποιείται για την κλινική εικόνα της βραδείας προοδευτικής νεφρικής ανεπάρκειας σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, χωρίς άλλη ειδική αιτία δυσλειτουργίας. Αποτελεί μία διάγνωση εξ αποκλεισμού, με το ενδεχόμενο να συμπεριλάβει ποικίλες αιτιολογίες και τον κίνδυνο να χρησιμοποιηθεί ως κοινός τόπος όλων των χρόνιων δυσλειτουργιών του μοσχεύματος. Δεν είναι εμφανές εάν η χρόνια απόρριψη (ΧΑ) αποτελεί ξεχωριστή οντότητα με ιδιαίτερη παθογένεια. Έχουν προταθεί αρκετές θεωρίες για την παθογένεια μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται: 1ον συνεχής υποκλινική ανοσιακή βλάβη, 2ον υποτροπιάζοντα επεισόδια ΟΑ και 3ον βλάβη άσχετη με ανοσιακό μηχανισμό. Επιπλέον, η ιστολογική υφή του νεφρικού μοσχεύματος δεν βοηθά στη διαφώτιση της διαδικασίας γένεσης της ΧΑ, η οποία τελικά θεωρείται ότι είναι συνισταμένη ποικίλων μηχανισμών βλάβης του νεφρικού παρεγχύματος.

Μακροσκοπικά ο νεφρός μπορεί να έχει φυσιολογικό μέγεθος, λόγω αντιρροπιστικής υπερπλασίας και υπερτροφίας ή μικρότερο του κανονικού και αυξημένη σύσταση, λόγω ίνωσης.

Η διαδερμική βιοψία πραγματοποιείται με

δυσκολία λόγω του πυκνού ινώδους ιστού που περιβάλλει το μόσχευμα, ο δε βιοψικός ιστός είναι έξαιμος.

Μικροσκοπικά στα σπειράματα παρατηρείται μεσαγγειακή διεύρυνση και σκλήρυνση, ενώ η μεσαγγειακή κυτταροβρίθεια ποικίλει από μειωμένη έως αυξημένη. Το τοίχωμα των σπειραματικών τριχοειδών είναι παχυμένο λόγω της διόγκωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων, του διπλασιασμού της βασικής μεμβράνης και της διεύρυνσης του υπενδοθηλιακού χώρου. Είναι συνήθης η τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, ενώ μηνοειδείς σχηματισμοί (crescents) ανευρίσκονται σπανιότερα. Οι αλλοιώσεις αυτές έχουν περισσότερο ανομότιμο και εστιακό παρά γενικευμένο χαρακτήρα.

Με τον ανοσοφθορισμό συνήθως ανιχνεύονται εναποθέσεις IgM και C₃ στο μεσάγγειο και στο τριχοειδικό τοίχωμα ανομότιμα, με συχνά συνυπάρχουσες IgG σε παχυμένα τοιχώματα¹. Η ποσότητα των εναποθέσεων αυτών στα σπειράματα δεν προδικάζει την πρόγνωση.

Υπερμικροσκοπικά παρατηρείται σημαντική διεύρυνση της υπενδοθηλιακής ζώνης της βασικής μεμβράνης με μικροκοκκώδες άμορφο υλικό, μικροϊνίδια και πυκνές εναποθέσεις. Μερικές φορές ανευρίσκονται και συλλογές από στρογγυλά ευμεγέθη σωμάτια, προερχόμενα από εκφυλισμένα κατάλοιπα κυτταροπλάσματος. Λωρίδες νεοσχηματισμένης βασικής μεμβράνης κάτω από το ενδοθήλιο και μεσαγγειακή παρεμβολή είναι συνήθη φαινόμενα, ενώ στοιχεία μεσαγγειόλυσης είναι σπάνια¹¹. Οι ποδοειδείς αποφύσεις των ποδοκυττάρων συντήκονται εστιακά και αναπτύσσονται μικρολάχνες.

Τα ουροφόρα σωληνάρια είναι ατροφικά με πάχυνση της βασικής τους μεμβράνης και αποδιαφοροποίηση του επιθηλίου. Ο διάμεσος ιστός είναι ινώδης, σκληρυντικός και συχνά περιέχει IgG θετικά πλασματοκύτταρα²⁷. Οι αθροίσεις από Β και Τ λεμφοκύτταρα είναι συχνές και δεν αποτελούν ειδική αλλοίωση.

Το αγγειακό τοίχωμα, και ιδιαίτερα των λοβιακών και τοξοειδών αρτηριών εμφανίζει σημαντικές αλλοιώσεις με στένωση του αυλού. Ο έσω χιτώνας παχύνεται ομόκεντρα λόγω υπερπλασίας επιμήκων κυττάρων μυοϊνώδους προέλευσης και παρουσίας μεσοκυττάριας ουσίας πλούσιας σε όξινες βλεννοπολυσακχαρίδες. Τα λεία μυϊκά κύτταρα που ανευρίσκονται στον έσω χιτώννα έχουν αποσπασθεί από την ιστική τους οργάνωση στον μέσο χιτώννα και προχωρούν στον υπενδο-

θλιακό χώρο όπου παράγουν κολλαγόνες και ελαστικές ίνες¹¹.

Σε χρώσεις για ελαστικές ίνες (Van Gieson-Verhoff, Shikata) παρατηρείται ανώμαλος διπλασιασμός ή πολυστοιβάδωση του έσω ελαστικού πετάλου. Ο μυϊκός χιτώνας συχνά αντικαθίσταται από ινώδη ιστό. Οι ανωτέρω αλλοιώσεις σταματούν απότομα στο σημείο αναστόμωσης της νεφρικής αρτηρίας.

Αλλοιώσεις ΟΔΣΑ μπορεί να επιπροστίθενται σε έδαφος χρόνιας νεφροπάθειας μοσχεύματος. Εφόσον καταστραφεί ένα σωληνάριο, το υπόλοιπο του νεφρώνα, συμπεριλαμβανομένων των αρτηριολίων που το αρδεύουν, υφίστανται ατροφία. Τα σπειράματα επίσης προοδευτικά σκληρύνονται λόγω της ισχαιμίας. Οι ισχαιμικές αλλοιώσεις που είναι εντονότερες στον επιφανειακό φλοιό και καταλήγουν σε ατροφία μερικών νεφρώνων, εναλλάσσονται με περιοχές αντιρροπιστικής υπερτροφίας των νεφρώνων που εναπομένουν.

Συμπερασματικά η αιτιολογία της χρόνιας απόρριψης φαίνεται ότι είναι πολυπαραγοντική με βασικότερες ιστολογικές εκδηλώσεις την χρόνια φλεγμονή και την αρτηριοσκλήρυνση.

Όσον αφορά την παθογένεια των αλλοιώσεων θεωρείται ότι στην αρχική φάση της διεργασίας της ΧΑ, η ανοσιακή προσβολή κατέχει βασικό ρόλο, ενώ οι μη ανοσιακοί μηχανισμοί παρεμβαίνουν στη συνέχεια²⁸. Τα επεισόδια οξείας απόρριψης δεν ενοχοποιούνται όλα στον ίδιο βαθμό. Τα πρώιμα και ήπια συνήθως δεν οδηγούν σε ΧΑ, ενώ τα όψιμα και βαριά με αγγειακή συμμετοχή, που παρατηρούνται μετά το πρώτο έτος από τη μεταμόσχευση, αποτελούν ιδιαίτερα ισχυρούς συντελεστές ανάπτυξης αλλοιώσεων ΧΑ²⁹. Η παραμονή ήπιας εμμένουσας φλεγμονής στο αγγειακό τοίχωμα, ως χρόνια ανοσιακή απάντηση, οδηγεί σε έκκριση αυξητικών παραγόντων από το ενδοθήλιο για την αποκατάσταση των αλλοιώσεων της φλεγμονής, η οποία προκαλεί την εισροή των μυοκυττάρων από τον μέσο προς τον έσω χιτώνα του αγγείου και τις εν συνεχεία βλάβες στο τοίχωμα του αγγείου και στην αρδευόμενη περιοχή. Στα σπειράματα αντίστοιχα η έκκριση αυξητικών παραγόντων προκαλεί υπερπλασία και σκλήρυνση στο μεσάγγειο³⁰.

Ο βαθμός συμμετοχής της χρόνιας τοξικότητας CsA, της υπερδιήθησης, της πρωτεϊνουρίας και της υπέρτασης στην αιτιοπαθογένεια των αλλοιώσεων της χρόνιας δυσλειτουργίας του μοσχεύματος είναι ασαφής³¹.

Θεωρείται σκόπιμη η ιδιαίτερη αναφορά στην ταξινόμηση των ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων απόρριψης στο νεφρικό μόσχευμα από τη διεθνή νεφρολογική ομάδα στο Banff του Καναδά το 1993². Η ταξινόμηση αυτή στηρίζεται στον ημιποσοτικό προσδιορισμό των δύο βασικών παραμέτρων της απόρριψης, δηλαδή της σωληναριτιδας και της ενδαρτηριτιδας, και έχει ως βασική επιδίωξη την διεθνή καθιέρωση αντικειμενικών ιστολογικών κριτηρίων για την εκτίμηση της βαρύτητας των αλλοιώσεων στη νεφρική βιοψία, και την διευκόλυνση έτσι πολυκεντρικών θεραπευτικών δοκιμών. Στο σχήμα του Banff (Σχ. 1) η πυκνότητα και η έκταση των λεμφοκυτταρικών διηθήσεων στο διάμεσο ιστό δε θεωρούνται αντικειμενικά κριτήρια της βαρύτητας του απορριπτικού επεισοδίου και έτσι δεν λαμβάνονται υπόψιν στη θεραπευτική αγωγή. Η ταξινόμηση αυτή είναι πιθανό ν' αλλάξει εφόσον διευρυνθούν οι γνώσεις μας για την σημασία των ανευρισκομένων ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων, και ήδη εμφανίζει ορισμένες ανεπάρκειες: δεν αξιολογείται η σπειραματίτιδα ως καθοριστικό στοιχείο απόρριψης, παρόλο που η παρουσία της τους πρώτους μεταμοσχευτικούς μήνες μειώνει το χρόνο επιβίωσης του μοσχεύματος. Επίσης, υπό τον τίτλο

- Υπεροξεία απόρριψη

- Οριακές αλλοιώσεις (πολύ ήπια οξεία απόρριψη)

- Οξεία απόρριψη

Βαθμός I, ήπια οξεία απόρριψη

Περιπτώσεις με σημαντική διάμεση διήθηση (>25% προσβεβλημένο παρέγχυμα) και εστίες μέτριας σωληναριτιδας, χωρίς αρτηριτιδα.

Βαθμός II, μέτρια οξεία απόρριψη

Περιπτώσεις (A) με σημαντική διάμεση διήθηση και εστίες βαριάς σωληναριτιδας και/ή (B) ήπια ή μέτρια ενδαρτηριτιδα

Βαθμός III, βαριά οξεία απόρριψη

Περιπτώσεις με βαριά ενδαρτηριτιδα και/ή διατοιχωματική αρτηριτιδα

- Χρόνια νεφροπάθεια μοσχεύματος

Βαθμός I

- Ήπια χρόνια νεφροπάθεια μοσχεύματος

Ήπια διάμεση ίνωση και σωληναριακή ατροφία

Βαθμός II

- Μέτρια χρόνια νεφροπάθεια μοσχεύματος

Μέτρια διάμεση ίνωση και σωληναριακή ατροφία

Βαθμός III

- Βαριά χρόνια νεφροπάθεια μοσχεύματος

Βαριά διάμεση ίνωση και σωληναριακή απώλεια

Σχ. 1. Ταξινόμηση του Banff για την απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος σε βιοψικό υλικό. Διαγνωστικές κατηγορίες.

«χρόνια νεφροπάθεια μοσχεύματος» συμπεριλαμβάνονται εγγενώς τέσσερις τουλάχιστον οντότητες - χρόνια απόρριψη, χρόνια τοξικότητα CsA, υπερτασική αγγειακή νόσος και χρόνια φλεγμονή - οι οποίες βέβαια δεν είναι δυνατόν να διαχωριστούν πάντοτε με τα ευρήματα της βιοψίας. Εν τούτοις, η ταξινόμηση του Banff έχει κερδίσει ευρεία αποδοχή και χρησιμοποιείται από τα περισσότερα νεφρολογικά κέντρα, με βελτιωμένη αναπαραγωγικότητα ιδιαίτερα σε ερευνητικά προγράμματα³².

Επειδή αναφέρονται περιπτώσεις ασυμφωνίας κλινικών και ιστολογικών ευρημάτων θα πρέπει να υπάρχει πάντα στενή συνεργασία κλινικού και παθολογοανατόμου για την εκτίμηση των ευρημάτων αυτών³³.

ABSTRACT

Leontsini M. Pathology of renal allograft rejection. Hippokratia 1998, 2: 62-71.

Rejection is the more frequent cause of renal allograft dysfunction. The diversity of clinical presentations of transplant rejection corresponds to a proportional diversity of histopathological lesions in the renal allograft. Moreover, renal graft may manifest changes which are the results of the immunosuppressive treatment. In addition, renal graft may be involved by all kinds of diseases occurring in the native kidney. Therefore, renal allograft insufficiency becomes a crucial question to both clinicians and pathologists. The latter is frequently asked to reveal the cause of graft dysfunction, from morphological changes, excluding or combining different etiologic mechanisms. Fibrin thrombi blocked capillaries and arterioles in hyperacute rejection, with a linear localization of IgM and C₃ on the glomerular and intertubular capillary walls. The differential diagnosis comprises acute tubular necrosis, occlusion of the main vessels and ureteric obstruction. In acute rejection the allograft may show a wide spectrum of changes with varying degrees. Mononuclear cells, predominantly T-lymphocytes infiltrate interstitium and tubules, provoked the characteristic change of tubulitis. Often, endothelitis, fibrin thrombi and foci of fibrinoid necrosis are present in the arterioles. The differential diagnosis comprise cyclosporine nephrotoxicity, CMV infection, acute tubular necrosis, acute bacterial or lymphocytic interstitial nephritis and posttransplant lymphoproliferative disorder. The characteristic lesions in chronic rejection are arterial narrowing and transplant glomerulopathy, associated with tubular atrophy and interstitial fibrosis. This

review want to use as a practical guide for histopathological appreciation of renal graft rejection; brief references to lesions due to causes other than immunologic incompatibility and discussion of differential diagnostic problems are added.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Croker BP, Ramos EL. Pathology of the renal allograft. In Renal Pathology with clinical and functional correlations. 2d ed. Edited by C. Graig and B.M. Brenner JB. Lippincot Company, Philadelphia 1994.
2. Solez K. et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. Kid Int V. 1993, 44: 411-422.
3. Skackleton CR, Ettinger SL, McLoughlin MG, Scudamore CH, Miller RR, Keown PA. Effect of recovery from ischemic injury on class I and class II MHC antigen expression. Transplantation 49, 641-4, 1990, 4. Stelzer GT, McLeich KR, Lorden RE, Watson SL. Alterations in T lymphocyte subpopulations associated with renal allograft rejection. Transplantation 1994, 37: 261-4.
5. Hammer C, Land W, Stadler J, Koller C, Brendel W. Lymphocyte subclasses in rejecting kidney grafts detected by monoclonal antibodies. Transplant Proc 1983, 15: 356-60.
6. Fuggle SV, et al. Sequential analysis of HLA class II antigen expression in human renal allografts. Induction of tubular class II antigens and correlation with clinical parameters. Transplantation 42, 144, 1986. 7 Bishop GA, and Hall BM. Expression of leucocyte and lymphocyte adhesion molecules in the human kidney. Kidney Int 1989, 36: 1078.
8. Nadasy T, Ormos J, Stiller D, Csajba KE, Szenohradsky P. Tubular ultrastructure in rejected human renal allografts. Ultrastruct Pathol 1988, 12: 195.
9. Robertson II, et al. Renal allograft rejection-in situ demonstration of cytotoxic intratubular cells. Transplantation 1996, 27, 61(10): 1546.
10. Hameed A, Olsen KJ, Cheng L, Fox WM III, Hruban RH, Podack EF. Immunohistochemical identification of cytotoxic lymphocytes using human perforin monoclonal antibody. Am J Pathol 1992, 140: 1025-30.
11. Porter KA. Renal Transplantation. In Pathology of the kidney. Edited by Heptinstall RH. Fourth edition. Little, Brown and Company 1992: 1839.
12. Burdick JE, et al. Characteristics of early routine renal allograft biopsies. Transplantation 1984, 38: 679.
13. McWhinnie DL, et al. The influence of HLA-A,B and DR matching on leucocyte infiltration in renal allografts. Tissue Antigens 1987, 29: 214.
14. Seron D, et al. Diagnosis of rejection in renal allograft biopsies using the presence of activated and proliferating cells. Transplantation 1989, 47, 811.
15. Racusen LC, Solez K. Cyclosporine nephrotoxicity. Int Rev Exp Pathol 1988, 30: 107.

16. *Alexopoulos E, Leontsini M, Danilidis M, Sakellariou G, Visvardis G, Papadimitriou M.* Differentiation between renal allograft rejection and cyclosporin toxicity: A clinicopathological study. *Am J Kidney Dis* 1991, 18: 108-15.
17. *Leontsini M, Papaemmanouil S, Patsiaoura K, Vergoulas G, Antoniadis A.* Cytomegalovirus detection by immunohistochemistry and in situ hybridisation in renal allografts. XX International Congress of IAP and 11th World Congress of Academic and Environmental Pathology, Hong-Kong, Oct 1994.
18. *Chen YT et al.* Cytomegalovirus infection of renal allografts. Detection by PCR. *Transplantation* 1992, 53: 99-102.
19. *Gnann JW, et al.* Inflammatory cells in transplanted kidneys are infected by human cytomegalovirus. *Am J Pathol* 1988, 132: 239.
20. *Von Willebrand E, Petterson E, Ahonen J, Hayry P.* CMV infection, class II antigen expression, and human kidney allograft rejection. *Transplantation* 1986, 42: 364.
21. *Sissons JGP, Sinclair JH, Borysiewicz LK.* Pathogenesis of human CMV disease and the kidney. *Kidney intern* 40, Suppl 1991, 35: 812.
22. *Craig FE, Guley MA, Banks PM.* Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 1993, 99: 267-76.
23. *Stephanian E, Gruber SA, Dunn DL, Matas AJ.* Post transplant lymphoproliferative disorders. *Transplantation Rev* 1991, 5: 120-9.
24. *Herbertson BM, Evans DB, Calne RY, Baneyee AK.* Percutaneous needle biopsies of renal allografts: The relationship between morphological changes present in biopsies and subsequent allograft function. *Histopathology* 1977, 1: 161.
25. *Parfrey PS, et al.* The diagnosis and prognostic value of renal allograft biopsy. *Transplantation* 1984, 38: 586.
26. *Hebert D, Sibley RK, Mauer SM.* Recurrence of hemolytic uremic syndrome in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1986, 30: 51.
27. *Nadasdy T, et al.* Importance of plasma cells in the infiltrate of renal allografts. *Pathol Res Pract* 1991, 187, 178-83.
28. *Tilney NL, et al.* Chronic rejection: Anundefined conundrum. *Transplantation* 1991, 52: 389-98.
29. *Massy ZA, Guizarro C, Kasiske BL.* Clinical predictors of chronic renal allograft rejection. *Kidney Int Suppl* 1995, 52: S85-8.
30. *Lemstrom K, Koskinen P, Hayry P.* Molecular mechanism of chronic renal allograft rejection. *Kidney Int Suppl* 1995, 52: S2-10.
31. *Peeters J, Roels L, Vanrenterghem Y.* Chronic renal allograft failure: clinical overview. The Leuven Collaborative Group for transplantation. *Kidney Int Suppl* 1995, 52: S97-101.
32. *Furness PN, Kirkpatrick U, Taub N, Davies DR, Solez K.* A UK-wide trial of the Banff classification of renal transplant pathology in routine diagnostic practice. *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12(5): 995.
33. *Curtis JJ, et al.* Dilemmas in renal transplantation: when the clinical course and histological findings differ. *Am J Kidney Dis* 1996, 27(3): 435-40.

Αλληλογραφία:

**Μ. Λεονσίνη, Νεμέας 41
542 49 - Θεσσαλονίκη**

Corresponding author:

**Μ. Leonsini, 41, Nemeas Str.
542 49 - Thessaloniki, Greece**