

Ιστοπαθολογία απόρριψης καρδιακού μοσχεύματος

Μ. Λεοντσίνη

Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Ιπποκράτειο ΓΠΝΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη: Στη διάρκεια του πρώτου έτους μετά τη μεταμόσχευση η οξεία απόρριψη του καρδιακού μοσχεύματος αποτελεί συχνή αιτία θανάτου. Οι βασικές ιστολογικές αλλοιώσεις κατά τη διάρκεια της διεργασίας οξείας απόρριψης καρδιακού μοσχεύματος, συνίστανται σε διηθήσεις μονοπυρήνων γύρω από φλεβίδια, οι οποίες επεκτείνονται στη συνέχεια μεταξύ των μυοκυττάρων του μυοκαρδίου. Η πυκνότητα, η έλλειψη διαφοροποίησης των κυττάρων και η έκταση της μονοπυρηνικής διήθησης καθώς και

η βαρύτητα της βλάβης των μυοκυττάρων παίζουν καθοριστικό ρόλο στην βαθμολόγηση του απορριπτικού επεισοδίου και στον τρόπο θεραπευτικής αντιμετώπισής του. Η αποφρακτική αρτηριοπάθεια, η οποία είναι η συχνότερη αιτία θανάτου μετά τον πρώτο χρόνο, αποτελεί τη βασική αλλοίωση στη χρόνια απόρριψη και χαρακτηρίζεται από συγκεντρική πάχυνση του έσω χιτώνα με στένωση του αυλού των στεφανιαίων αρτηριών.

Ιπποκράτεια 1999, 3 (1): 5 - 9

Η διάγνωση της καρδιακής απόρριψης στηρίζεται στην ενδομυοκαρδιακή βιοψία της δεξιάς κοιλίας, δεδομένου ότι τα κλινικά και ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα καθώς και τα επίπεδα των καρδιακών ενζύμων στο αίμα δεν είναι αξιόπιστοι δείκτες. Εξάλλου, ο καθημερινός χειρισμός της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας εξαρτάται κυρίως από τη διάγνωση και τη διαβάθμιση της οξείας απόρριψης σε βιοψικό υλικό.

Η οξεία κυτταρική απόρριψη (ΟΚΑ) στα καρδιακά αλλομοσχεύματα ξεκινά με διήθηση από μονοπύρνα κύτταρα στο διάμεσο ιστό γύρω από μικρά φλεβίδια (Εικ. 1). Στον ανοσοφαινότυ-

και στα μακροφάγα, ενώ έκφραση αντιγόνων HLA δεύτερης τάξης δεν παρατηρείται ποτέ στο μυοκυτταρικό σαρκείλημα¹.

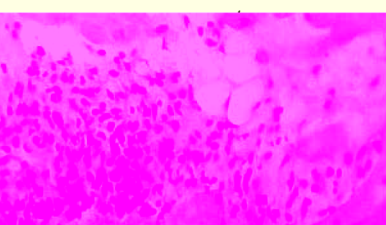
Καθώς αυξάνεται ο αριθμός των ανοσοδραστικών κυττάρων, με την πρόοδο της απόρριψης, η διήθηση εκτείνεται στο διάμεσο ιστό μεταξύ των μυοκυττάρων του μυοκαρδίου, περιβάλλοντας καθένα από αυτά και προκαλώντας κατακερματισμό και νέκρωση μεμονωμένων μυοκυττάρων. Συρρέουσες νεκρώσεις μυοκυττάρων, αιμορραγική διήθηση, αυξημένη αναλογία πολυμορφωπυρήνων και στοιχεία αρτηρίτιδας ανευρίσκονται σε βαρύτερες μορφές απόρριψης (Εικ.2).



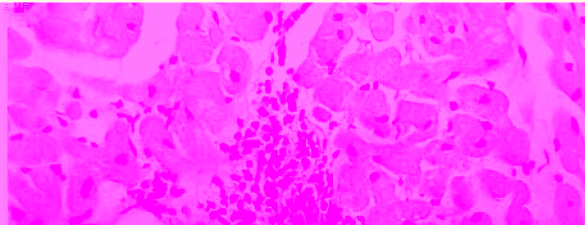
Εικ. 1: Οξεία καρδιακή απόρριψη, βαθμός II. Εστία λεμφοκυτταρικής διήθησης



Εικ. 2: Οξεία καρδιακή απόρριψη, βαθμός IIIA. Εστίες επιθετικής διήθησης και μονοκυτταρική βλάβη.



των μονοκυττάρων υπερτερούν τα T-
ρα και από αυτά τα CD8⁺ έναντι των
α CD57⁺(NK cells) είναι σπάνια. Ο
νέκρωσης όγκου (TNF) εκφράζεται
ότερα διεγερμένα T λεμφοκύτταρα



Η διεθνής ομάδα για τη μεταμόσχευση καρ-
διάς, λόγω της ανάγκης καθιέρωσης ενός απλού,
διεθνώς παραδεκτού σχήματος ταξινόμησης των
περιπτώσεων καρδιακής απόρριψης, που να λει-

τουργεί ως σημείο αναφοράς για την πρόγνωση και το θεραπευτικό αποτέλεσμα προτεινόμενων φαρμακευτικών σχημάτων, διαμόρφωσε το 1990 την ταξινόμηση με βάση βιοψικά ιστολογικά κριτήρια² (πίνακας 1).

Για τη σωστή ιστολογική αξιολόγηση απαιτούνται τουλάχιστον 4 ιστοτεμάχια βιοψίας, στα οποία ποσοστό μεγαλύτερο του 50% του ιστού δε θα περιλαμβάνει ινώδεις περιοχές ή αλλοιώσεις από την τεχνική. Τομές από τρία τουλάχιστον διαφορετικά επίπεδα χρωματίζονται με αιματοξυλίνη-εωσίνη και τρίχρωμη Masson, καθώς και ανοσοϊστοχημικές χρώσεις, εφόσον χρειάζεται, για την ταυτοποίηση της μονοπυρηνικής διήθησης. Η επιθετικότητα της κυτταρικής διήθησης εκτιμάται από την πυκνότητα και το βαθμό διαφοροποίησης των λεμφοειδών κυττάρων και την τάση τους να εισχωρούν μέσα

στα μυοκύτταρα και να τα αντικαθιστούν προκαλώντας τον τεμαχισμό και τη νέκρωσή τους. Η αξιοπιστία της εστιακής νέκρωσης μυοκυττάρων, η οποία θα διαχωρίσει τον Ι από τον ΙΙ βαθμό απόρριψης, είναι αρκετά υποκειμενική. Γενικά η βαρύτητα της διήθησης και ο αριθμός των προσβεβλημένων ιστοτεμαχίων της βιοψίας θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του απορριπτικού επεισοδίου³.

Άμεση αξιολόγηση και διάγνωση συμπτωμάτων δυσλειτουργίας του μοσχεύματος μπορεί να επιτευχθεί σε τομές ψυκτικού μικροτόμου ενδομυοκαρδιακής βιοψίας, με υψηλή αξιοπιστία (90%)⁴.

Δεν είναι γνωστό αν η διεργασία της απόρριψης εξελίσσεται σταδιακά μέσω των διαφόρων βαθμών-σταδίων, ούτε αν η εστιακή ή η διάχυτη απόρριψη αποτελούν διαφορετικού τύπου διερ-

Πίνακας 1. Ταξινόμηση και διαβάθμιση οξείας καρδιακής απόρριψης

<u>Βαθμός</u>	<u>Νέα ονοματολογία</u>	<u>Παλιά ονοματολογία</u>
0	Απουσία απόρριψης	Απουσία απόρριψης
I	A: εστιακή, περιαγγειακή ή διάμεση διήθηση B: διάχυτη, αραιή διήθηση χωρίς νέκρωση	Ήπια απόρριψη
II	Μία εστία μόνο επιθετικής διήθησης ή εστιακή βλάβη μυοκυττάρων	“Εστιακή” μέτρια απόρριψη
III	A: πολλές εστίες επιθετικής διήθησης και/ή μυοκυτταρική βλάβη B: διάχυτη διήθηση	“Ήπια” μέτρια απόρριψη
IV	Διάχυτη, επιθετική, πολύμορφη διήθηση + οίδημα, + αιμορραγία, + αγγειίτιδα με νέκρωση	“Βαρεία οξεία” απόρριψη

Πρόσθετα στοιχεία βιοψίας που πρέπει να αναφέρονται εφόσον υπάρχουν

- Βιοψία αποτελούμενη από λιγότερα των 4 τεμαχίων
- Χυμική απόρριψη (αγγειίτιδα με θετικό ανοσοφθορισμό ή έντονο οίδημα με διάχυτες ανοσοεναποθέσεις χωρίς κυτταρικές διηθήσεις)
- Διήθηση του ενδοκαρδίου με λεμφοειδή κύτταρα
 - A: χωρίς προσβολή μυοκυττάρων
 - B: με προσβολή μυοκυττάρων
- Ισχαμία
 - A: σε διάστημα 3 εβδομάδων μετά τη μεταμόσχευση
 - B: αργότερα
- Παρουσία φλεγμονής-βιοψία δυσερμήνευτη
- Λεμφοϋπερπλαστική νόσος

γασίες. Αντίθετα με το σχήμα που ισχύει για τα νεφρικά μοσχεύματα, όπου ο όρος “απόρριψη” χρησιμοποιείται μόνο για τις περιπτώσεις οι οποίες πρέπει ν’ αντιμετωπισθούν με αντιαπορριπτική αγωγή, στο καρδιακό μόσχευμα η ήττα, βαθμού I, απόρριψη δεν αντιμετωπίζεται θεραπευτικά και αντιστοιχεί στις “οριακές αλλοιώσεις” της ταξινόμησης του Banff για το νεφρικό μόσχευμα. Στο καρδιακό μόσχευμα αλλαγές στην καρδιακή λειτουργία παρατηρούνται μόνο σε προχωρημένο στάδιο απόρριψης και για το λόγο αυτό αξιολογούνται μόνον τα βιοψικά ευρήματα⁵.

Η θεραπεία ποικίλλει στα διάφορα κέντρα. Στα περισσότερα αντιμετωπίζεται η απόρριψη βαθμού III, ενώ για τη βαθμού II δεν υπάρχει ενιαία τακτική. Απόρριψη βαθμού II στους πρώτους μεταμοσχευτικούς μήνες, θεωρείται διεργασία που εξελίσσεται και μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά σημαντικό απορριπτικό επεισόδιο, ενώ αργότερα μπορεί να αποτελεί εκδήλωση στάσιμης και κλινικά ασήμαντης απόρριψης. Σε αμφίβολες περιπτώσεις βαρύτητας, βοήθεια μπορεί να προσφέρει η έκφραση περφορίνης και granzyme B από τα T-λεμφοκύτταρα που διηθούν το μόσχευμα. Έκφραση των δύο αυτών πρωτεϊνών σε κυτταροπλασματικά κοκκία T λεμφοκυττάρων, εμφανής με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων, προδικάζει ταχεία εξέλιξη σε βαρεία απόρριψη, ενώ η απουσία τους συνδέεται με ευμενή έκβαση⁶.

Η έκφραση μορίων προσκόλλησης (VCAM-1 και ICAM-1) στο ενδοθήλιο των αγγείων αυξάνεται σε άμεση συνάρτηση με την πυκνότητα της φλεγμονής, προωθώντας έτσι τους μηχανισμούς κυτταρικής απόρριψης. Η χορήγηση αντι-ICAM-1 σε πειραματόζωα μειώνει δραστικά τη βαρύτητα των αλλοιώσεων απόρριψης⁷. Η έκφραση των μορίων αυτών από τα μυοκύτταρα των στεφανιαίων αρτηριών, στη διάρκεια οξείας απόρριψης, σχετίζεται πιθανόν με την ανάπτυξη επιταχυνόμενης σκλήρυνσης των αρτηριών, η οποία αποτελεί μορφή χρόνιας απόρριψης⁸.

Για το στοιχείο των ενδοκαρδιακών μονοπυρηνικών διηθήσεων (Quilty effect-φαινόμενο), οι οποίες μερικές φορές διαπερνούν και στο υποκείμενο μυοκάρδιο, μερικοί θεωρούν ότι συνδέεται με τη θεραπευτική χορήγηση κυκλοσπορίνης A (CyA) και μπορεί να προαναγγείλει την ανάπτυξη οξέως απορριπτικού επεισοδίου⁹, ενώ άλλοι ότι δε συνδέεται αναγκαστικά με υποκείμενη κυτταρική απόρριψη, αλλά ενδεχόμενα με μελλοντική αποφρακτική στεφανιαία νόσο, επειδή

η υφή του ενδοκαρδίου αντανακλά τις αλλοιώσεις των στεφανιαίων αγγείων του επικαρδίου¹⁰. Οι περισσότεροι συγγραφείς τελικά συμφωνούν ότι σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται CyA, ανεξάρτητα από το ειδικό πρωτόκολλο και τη δοσολογία της, όταν οι ενδοκαρδιακές αυτές διηθήσεις εκφράζουν κυρίως δείκτες B-λεμφοκυττάρων και δε συνοδεύονται από στοιχεία απόρριψης στο μυοκάρδιο, αποτελούν εκδήλωση της χορήγησης CyA, ενώ αντίθετα σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή, που βασίζεται στην αζαθειοπρίνη, οι διηθήσεις αυτές εκφράζουν δείκτες T-λεμφοκυττάρων και συνδέονται πάντα με απόρριψη^{11,12}.

Θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν οι αλλοιώσεις απόρριψης από αυτές που προκαλούνται σε θέση λήψης προηγηθείσης βιοψίας, οι οποίες συνίστανται σε ανάπτυξη φλεγμονώδους κοκκιώδους ιστού με σιδηροφάγα, τοπική αταξία των μυοκυττάρων, ενώ μονοπυρηνική διήθηση απουσιάζει σε γειτονικές περιοχές.

Η αλλοίωση του μυοκαρδίου από τη συντήρηση του μοσχεύματος εμφανίζεται ως πηκτική νέκρωση δυσανάλογη με την φλεγμονώδη αντίδραση που τη συνοδεύει.

Η “χρόνια απόρριψη” καρδιακού μοσχεύματος, όρος συζητήσιμος, χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη ινώδους ιστού στα αγγεία και το διάμεσο ιστό.

Υποτίθεται ότι ο χρόνιος ή επαναλαμβανόμενος ερεθισμός του ενδοθηλίου των αγγείων, οφειλόμενος σε αλλοαντισώματα, ανοσομεσολαβητές ή/και φάρμακα, προκαλεί συνεχή ή περιοδική απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, καταλήγοντας στην ιστοπαθολογική βλάβη της χρόνιας απόρριψης¹⁰. Έτσι, οι βασικότερες αλλοιώσεις της χρόνιας απόρριψης είναι η αποφρακτική αρτηριοπάθεια (AA), η οποία προσβάλλει τους επικαρδίου και διατραίνοντες ενδομυοκαρδιακούς κλάδους των στεφανιαίων αρτηριών, και η διάμεση ίνωση, συνήθως περιαρτηριακής κατανομής.

Η AA, η οποία θεωρείται προτιμότερο ν’ αναφέρεται ως αγγειακή νόσος του μοσχεύματος, είναι σχετικά συχνή βλάβη, προσβάλλει πάνω από 40-50% των ασθενών, 5 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση και αποτελεί την συχνότερη αιτία θανάτου μετά τον πρώτο χρόνο¹³. Μπορεί να εμφανισθεί από τον τρίτο μεταμοσχευτικό μήνα έως και 22 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση. Ιστολογικά παρατηρείται συγκεντρική πάχυνση στον έσω χιτώνα. Τα λεία μυϊκά κύτταρα και το πλούσιο σε λιπίδια, γλυκοζαμινογλυκάνες και κολλαγόνο

στρώμα αποτελούν τα βασικά στοιχεία του παχυμένου έσω χιτώνα, ενώ στο μέσο χιτώνα η αλλοίωση αφορά απώλεια και φαινοτυπική τροποποίηση των λείων μυϊκών ινών με εστιακές εναποθέσεις λιπιδίων και γλυκοζαμινογλυκανών στο στρώμα¹⁴. Η ενδομυοκαρδιακή βιοψία σπάνια, ευτυχώς, περιέχει μέσου μεγέθους αρτηρία και η συνήθης αλλοίωση, που παρατηρείται, είναι ενδοκαρδιακή, περιαγγειακή και διάμεση ίνωση, η οποία αποτελεί μη ειδική ένδειξη νόσου των στεφανιαίων αρτηριών. Γι' αυτόν το λόγο η διάγνωση της "χρόνιας απόρριψης" σε αντίθεση με την οξεία απόρριψη, δε βασίζεται συνήθως στη βιοψία, και η εκτίμηση του βαθμού αρτηριακής στένωσης γίνεται με στεφανιογραφία.

Στις πιθανές αιτίες της ΑΑ περιλαμβάνονται τα επανειλημμένα επεισόδια οξείας απόρριψης, οι κακές συνθήκες συντήρησης του μοσχεύματος, οι ιογενείς λοιμώξεις και ιδιαίτερα αυτή από τον CMV, και η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών, όπως κορτικοστεροειδών που προκαλούν υπερλιποπρωτεϊναιμία¹⁵.

Αν και η ΑΑ μοιάζει με την κλασσική αρτηριοσκλήρυνση του γενικού πληθυσμού, δηλαδή εικόνα κυρίως ινώδους πάχυνσης του έσω χιτώνα, η τελευταία εμφανίζει συνήθως έκκεντρη και εστιακή κατανομή της ίνωσης στην περιφέρεια του τοιχώματος του αγγείου, προσβάλλει κυρίως το επικαρδιακό τμήμα των στεφανιαίων αρτηριών και περιέχει συχνά λιποειδή, ενώ στην ΑΑ η ινώδης πάχυνση του έσω χιτώνα είναι συγκεντρική σε ολόκληρη την περιφέρεια του τοιχώματος, προσβάλλει τόσο το επικαρδιακό όσο και το μυοκαρδιακό τμήμα των στεφανιαίων και δεν περιέχει συνήθως λιποειδή.

Η αλλοίωση προσβάλλει όλο το μήκος των στεφανιαίων αγγείων και τους κλάδους και κλαδίσκους που διαπερνούν το μυοκάρδιο, γεγονός που αποκλείει θεραπεία με αγγειοπλαστική¹⁶.

Η παρατεταμένη επιβίωση, μετά από μεταμόσχευση καρδιάς και πνευμόνων, περιορίζεται κυρίως από την αποφρακτική βρογχιολίτιδα, η οποία αναπτύσσεται νωρίτερα από μία κλινικά αξιόλογη ΑΑ των στεφανιαίων¹⁷.

Η καρδιομεγαλία αποτελεί σημαντική βλάβη της μακρόχρονης παραμονής καρδιακού αλλομοσχεύματος και συνήθως συνδυάζεται με ΑΑ. Η υπερτροφία του μυοκαρδίου-υπερτροφία μυοκυττάρων και διάμεση ίνωση-φαίνεται να προηγείται της ΑΑ, γεγονός που υποδηλώνει αμιγή μυοπαθητική διεργασία περισσότερο, παρά υπερτροφική αντίδραση στην ισχαιμία¹⁸.

Ευχαριστώ την κ. Άννα Σκορδαλάκη, διευθύντρια του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου του Π.Γ.Ν. Παπανικολάου για την βοήθεια της.

ABSTRACT

Leontsini M. Histopathology of cardiac allograft rejection. Hippokratia 1999, 3(1): 5 - 9

Acute rejection remains a common cause of death, in the first year after heart transplantation. The essential histological features during the evolution of acute cardiac rejection comprises perivascular and interstitial mononuclear cell infiltrations, with myocyte damage. The intensity, immaturity and extension of mononuclear infiltrate, such as the severity of myocyte lesion define the grading of a rejection episode and the mode of immunosuppressive therapy. Arterio-occlusive disease, the main cause of death after the first year following transplantation, is characterized by concentric obliteration of coronary arteries.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Arbustin E, Grasso M, Diegoli M, et al. Endomyocardial biopsy in the heart transplant patient: the state of the art. *G Ital cardiol* 1991,21: 1107-1123.
2. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. *J Heart Transplant* 1990,9: 587-593.
3. Demetris AJ, Zerbe T, Banner B. Morphology of solid organ allograft arteriopathy: identification of proliferating intimal cell populations. *Transplant Proc* 1989, 21:3667-3669
4. Winters GL, Hauptman PJ, Jarcho JA, Schoen FJ. Immediate evaluation of endomyocardial biopsies for clinically suspected rejection after heart transplantation. *Circulation* 1994,89: 2079-2084.
5. Nakhleh RE, Kubo SH, Olivari MT, McDonald K. Persistent histologic evidence of rejection in a heart transplant recipient without evidence of graft dysfunction. *J Heart, Lung Transplant* 1992,11: 37-41.
6. Legros - Maida S, Soulie A, Benvenuti C, et al. Granzyme B and perforin can be used as predictive markers of acute rejection in heart transplantation. *Eur J Immunol* 1994, 24: 229-233.
7. Kobayashi H, Miyano T, Yamataka A, et al. Prolongation of rat cardiac allograft survival by a monoclonal antibody: anti-rat intercellular adhesion molecule *Cardiovasc Surg* 1993,1: 577-582.
8. Tanaka H, Sukhova GK, Swanson SJ, Cybulsky MA, Schoen

- FJ, Libby P. Endothelial and smooth muscle cells express leukocyte adhesion molecules heterogeneously during acute rejection of rabbit cardiac allografts. *Am J Pathol* 1994,144: 938-951.
9. Pardo-Mindan FJ. "Quilty effect" in heart transplantation: is it related to acute rejection? *J Heart Lung Transplant* 1991,10: 937-941.
10. Orosz CG. Endothelial activation and chronic allograft rejection. *Clin transplant* 1994,8: 299-303.
11. Radio SJ, McManus BM, Winters GL, et al. Preferential endocardial residence of B-cells in the "Quilty effect" of human heart allografts: immunohistochemical distinction from rejection. *Mod Pathol* 1991 4: 654-660.
12. Forbes RD, Rowan RA, Billingham ME. Endocardial infiltrates in human heart transplants: a serial biopsy analysis comparing four immunosuppression protocols. *Hum Pathol* 1990, 21: 850-855
13. Fragomeni LS, Kaye MP. The registry of the international society for Heart Transplantation: fifth official report. *J Heart Transplant* 1988, 7: 249-253.
14. Radio S, Wood S, Wilson J, Lin H, Winters G, McManus B. Allograft vascular disease: comparison of heart and other grafted organs. *Transplant Proc* 1996, 28:496-499
15. Libby P and Tanaka H. The pathogenesis of coronary arteriosclerosis ("chronic rejection") in transplanted hearts. *Clin Transplant* 1994, 8: 313-318.
16. Billingham ME. Pathology and etiology of chronic rejection of the heart. *Clin Transplant* 1994,8: 289-292.
17. Scott JP, Hippenbottom TW, Clelland CA et al. Natural history of chronic rejection in heart-lung transplant recipients. *J Heart Transplant* 1990, 9: 510-515.
18. Cary N, Stewart S. Cardiac Hypertrophy in long-term cardiac allograft recipients, a potential factor in sudden death? *J Pathol* 1991, 5:63-68

Αλληλογραφία

Μ. Λεοντσίνη,
Παθολογοανατομικό Εργαστήριο
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο,
Παπαναστασίου 49, 546 42 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Leontsini M,
Histopathology Department
Hippokratio Hospital,
49 Papanastasiou str, 546 42 Thessaloniki