

## Απόρριψη πνευμονικού μοσχεύματος Ιστοπαθολογικές παράμετροι

Μ. Λεοντσίνη

Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Ιπποκράτειο ΓΠΝΘ, Θεσσαλονίκη

**Περίληψη:** Το διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα για την ανεύρεση του αιτίου της δυσλειτουργίας πνευμονικού μοσχεύματος είναι οξύ και δύσκολο, δεδομένου ότι τα απορριπτικά επεισόδια και οι ευκαιριακές λοιμώξεις είναι συχνότερες στα πνευμονικά μοσχεύματα από ότι σε αυτά άλλων οργάνων.

Η οξεία απορριπτική εξεργασία προσβάλλει αρχικά, με τη μορφή περιαγγειακών μονοπυρηνικών διηθήσεων τα μεσολόβια διαφράγματα, στη συνέχεια επεκτείνεται στα βρογχιόλια με μονοπυρηνική διήθηση και εκφύλιση του επιθηλίου και τελικά καταλαμβάνει τα κυψελιδικά διαφραγμάτια και τους κυψελιδικούς χώρους. Το σύστημα διαβάθμισης της πνευμονικής απόρριψης στηρίζεται κυρίως σε ιστολογικές παραμέτρους. Η βαρύτητα ενός επεισοδίου ο-

ξείας απόρριψης εκτιμάται σε σχέση με την πυκνότητα, το είδος και την έκταση των μονοπυρηνικών διηθήσεων. Μονοπυρηνικές διηθήσεις με την ίδια εντόπιση ανευρίσκονται και στις πνευμονικές λοιμώξεις. Οι ειδικές ιστοχημικές χρώσεις και η εφαρμογή μεθόδων μοριακής βιολογίας στο βιοψικό υλικό θα διαφωτίσουν τη διάγνωση.

Η χρόνια απόρριψη εκδηλώνεται είτε ως αποφρακτική βρογχιολίτιδα, είτε ως χρόνια αγγειακή απόρριψη. Καθόσον, εκτός από την απορριπτική διεργασία η αποφρακτική βρογχιολίτιδα μπορεί να οφείλεται σε ποικίλα αίτια, όπως φάρμακα, εισπνεόμενες τοξίνες και λοιμώξεις, η ακριβής ιστοπαθολογική διάγνωση παίζει καθοριστικό ρόλο στη θεραπεία.

*Ιπποκράτεια 1999, 3 (1): 10 - 16*

Οξεία απόρριψη πνευμονικού μοσχεύματος παρατηρείται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80% των ληπτών κατά τους πρώτους μεταμοσχευτικούς μήνες<sup>1</sup>.

Η διαβρογχική βιοψία πνεύμονος αποτελεί την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της πνευμονικής απόρριψης.

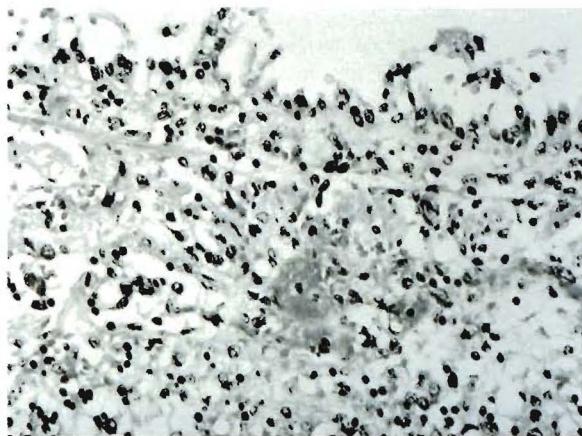
Τα κλινικά συμπτώματα και σημεία, η πνευμονική λειτουργία και οι απεικονιστικές μέθοδοι αδυνατούν συχνά να διαφοροδιαγνώσουν την απόρριψη από άλλες αιτίες δυσλειτουργίας του μοσχεύματος, όπως πνευμονικές λοιμώξεις, ισχαιμία ή υποτροπή της αρχικής νόσου.

Διαβρογχικές βιοψίες αποτελούμενες από τρία τεμάχια πνευμονικού παρεγχύματος θεωρούνται ικανοποιητικές για τη διάγνωση οξείας απόρριψης και κοινής φλεγμονής αλλά είναι ανεπαρκείς για τη διάγνωση αποφρακτικής βρογχιολίτιδας ή μυκητίασης, οπότε απαιτούνται πέντε τουλάχιστον βιοψικά δείγματα με συνολικό μήκος άνω των 5 χιλιοστών<sup>2</sup>. Λαμβάνονται τρία διαφορετικά επίπεδα τομών παραφίνης, με χρώσεις αιματοξυλίνης-εωσίνης, τρίχρωμης Masson για το συνδετικό ιστό, και χρώσεις αργύρου (Grocott's methenamine silver) για την αποκάλυψη μυκήτων και παρασίτων.

Η οξεία απόρριψη στα αρχικά στάδια εμφανίζεται ως μονοπυρηνική διήθηση, από Τ λεμφοκύτταρα κυρίως, η οποία περιβάλλει ως περιλαίμιο τα φλεβικά και λεμφικά αγγεία των μεσολοβίων διαφραγμάτων και του περισπλάχνιου πετάλου του υπεζωκότα. Με την εξέλιξη της απόρριψης, συλλογές μονοπυρήνων περιβάλλοντων δακτυλιοειδώς τα αρτηριόλια, ενώ συγχρόνως εμφανίζονται αλλοιώσεις ενδοθηλίτιδος με διόγκωση του ενδοθηλίου και υπενδοθηλιακή μονοπυρηνική διήθηση. Περαιτέρω πρόοδος της εξεργασίας οδηγεί σε περιβρογχιολικές διηθήσεις από μονοπύρηνα κύτταρα, διείσδυσή τους στο βρογχιολικό επιθήλιο, με τη διεργασία της εμπειριπόλησης, και επακόλουθη νέκρωση μεμονωμένων κυττάρων του βρογχικού επιθηλίου (Εικ.1). Η μονοπυρηνική διήθηση εκτείνεται στη συνέχεια στα κυψελιδικά διαφράγματα, από όπου διαχέεται και γεμίζει τους κυψελιδικούς χώρους μέσα στους οποίους αποπίπτουν νεκρωμένα κυψελιδικά πνευμονοκύτταρα. Ο αριθμός των προσβεβλημένων από τη φλεγμονή αεραγωγών και κυψελίδων αυξάνει με την πρόοδο της απορριπτικής διεργασίας.

Τα μονοπύρηνα κύτταρα των περιαγγειακών και περιβρογχικών διηθήσεων συμμετέχουν στη

διαδικασία της κυτταρικής και χυμικής ανοσο-απάντησης, η οποία καταλήγει στην πρόκληση αγγειακής και επιθηλιακής βλάβης. Τα περισσό-



**Εικ. 1:** Βαρειά οξεία απόρριψη πνευμονικού μοσχεύματος, με λεμφοκυτταρική βρογχιολίτιδα

τερα από αυτά τα μονοπύρηνα είναι Τ κύτταρα, CD43 θετικά, με αμφισβητήσιμο τον υπερέχοντα υποπληθυσμό (κατασταλτικά T4 ή κυτταροτοξικά T8), ενεργοποιημένα μακροφάγα και λιγότερα B λεμφοκύτταρα<sup>1</sup>, πλασματοκύτταρα και εωσινόφιλα. Η αυξημένη πυκνότητα εωσινοφίλων στην ιστική διήθηση υποδηλώνει οξεία απόρριψη μεγαλύτερης βαρύτητας<sup>4</sup>.

Ο ρόλος των B κυττάρων, τα οποία έχουν μεσολαβητική δραστηριότητα στο χυμικό σκέλος της οξείας απόρριψης, είναι εμφανέστερος στην κλασσική υπεροξεία απόρριψη, όπου προσχηματισμένα αντισώματα αντιδρούν με αντιγόνα του δότη προκαλώντας οξεία νεκρωτική αγγείτιδα και γρήγορη απώλεια του μοσχεύματος. Η αντίδραση αυτή εκλύεται από ανοσοσφαιρίνες παραγόμενες από τον σπλήνα, τους λεμφαδένες και το μυελό των οστών, σε άτομα που έχουν προηγούμενως ευαισθητοποιηθεί στις αλλότριες πρωτεΐνες.

Εκτός από αυτήν την άμεση αντίδραση, ο ρόλος των B λεμφοκυττάρων και των πλασματοκύτταρων στην απόρριψη είναι συζητήσιμος. Το γεγονός ότι τα κύτταρα αυτά ωριμάζουν σε πλασματοκύτταρα που εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνες, υποδηλώνει την ανάπτυξη δραστήριου χυμικού σκέλους οξείας απόρριψης, δηλαδή περισσότερο επιθετική αντίδραση απόρριψης. Επιπλέον ο αριθμός των B λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων συνδέεται αναλογικά με την αντίσταση στη συμβατική θεραπεία με στεροειδή<sup>5</sup>.

Η ομάδα μελέτης της πνευμονικής απόρριψης έχει προτείνει το 1990 ένα σύστημα διαβάθμισης

της απόρριψης<sup>6</sup> (Πιν.1). Η ταξινόμηση αυτή εστιάστηκε περισσότερο σε ιστολογικά κριτήρια παρά σε κλινικά ευρήματα. Η κατηγορία Α της οξείας απόρριψης περιλαμβάνει τέσσερεις βαθμούς βαρύτητας ανάλογα με την πυκνότητα, το είδος, τον φαινότυπο και την έκταση των μονοπυρηνικών διηθήσεων. Κάθε βαθμός υποδιαιρεί-

#### Πιν.1: Κατάταξη της πνευμονικής απόρριψης

##### Κατηγορία Α: Οξεία απόρριψη

- (1) Ελάχιστα στοιχεία οξείας απόρριψης
- (2) Ήπια οξεία απόρριψη
- (3) Μέτρια οξεία απόρριψη
- (4) Βαρειά οξεία απόρριψη:
  - (α) Με στοιχεία φλεγμονής στα βρογχιόλια
  - (β) Χωρίς στοιχεία φλεγμονής στα βρογχιόλια
  - (γ) Με φλεγμονή των μεγάλων αεροφόρων οδών
  - (δ) Απουσία βρογχιολίων στη βιοψία

##### Κατηγορία Β: Ενεργός βλάβη των αεροφόρων οδών χωρίς ουλοποίηση

- (1) Λεμφοκυτταρική βρογχιτίδα
- (2) Λεμφοκυτταρική βρογχιολίτιδα

##### Κατηγορία Γ: Χρόνια απόρριψη

- (1) Αποφρακτική βρογχιολίτιδα-μερική
- (2) Αποφρακτική βρογχιολίτιδα-ολική:
  - (α) ενεργός
  - (β) ανενεργός

##### Κατηγορία Δ: Χρόνια αγγειακή απόρριψη

##### Κατηγορία Ε: Αγγειίτιδα

ται σε 4 υποκατηγορίες (α-δ), οι οποίες υποδεικνύουν οποιαδήποτε συνυπάρχουσα φλεγμονή στις αεροφόρες οδούς που περιλαμβάνονται στη βιοψία. Οι περιπτώσεις με λεμφοκυτταρική βρογχιτίδα ή βρογχιολίτιδα, χωρίς περιαγγειακές διηθήσεις, ταξινομούνται στην κατηγορία Β, για να εκτιμηθεί η σχέση των αλλοιώσεων αυτών με την αποφρακτική βρογχιολίτιδα<sup>7</sup>. Η χρόνια απόρριψη όταν εκδηλώνεται με την εικόνα της μερικής ή ολικής αποφρακτικής βρογχιολίτιδας κατατάσσεται στην κατηγορία Γ, ενώ η χρόνια αγγειακή απόρριψη, που εμφανίζεται με ινώδη πάχυνση του έσω χιτώνα των αρτηριών και φλεβών, στην Δ κατηγορία. Η αμιγής εικόνα αγγειίτιδας, η οποία παρατηρείται μερικές φορές σε υλικό ανοικτής βιοψίας κατατάσσεται στην κατηγορία Ε.

Κατά τη διάρκεια απορριπτικού επεισοδίου

παρατηρείται διαταραχή της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου και των μυοκυττάρων των πνευμονικών αγγείων, που εκδηλώνεται σε πειραματόζωα, με τροποποίηση της ανταπόκρισης των κυττάρων αυτών σε αγγειοδραστικές ουσίες, όπως ισταμίνη, βραδυκινίνη και οξείδιο του αζώτου<sup>8</sup>.

Όσον αφορά τον επιτόπιο ανοσοδραστικό κυτταρικό πληθυσμό, δηλαδή τα λεμφοκύτταρα που συνδέονται με το βρογχικό επιθήλιο (BALT-bronchus associated lymphoid tissue) αυτός υπολείπεται του φυσιολογικού τόσο σε δομή όσο και σε λειτουργικότητα<sup>9</sup>. Η μείωση αυτή του αριθμού και της πυκνότητας των λεμφοκυτταρικών συλλογών παρατηρείται άσχετα από το αν το μόσχευμα έχει υποστεί ή όχι επεισόδια οξείας απόρριψης και αποδίδεται κυρίως στην ανοσοκατασταλτική αγωγή<sup>10</sup>.

Στο ίδιο συμπέρασμα, δηλαδή την τροποποίηση του ανοσολογικού υπόβαθρου των βλεννογόνων των αεραγωγών στο μόσχευμα, καταλήγει και η σύγκριση του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος ληπτών πνευμονικών μοσχευμάτων. Βρέθηκε, με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής, ότι τα πνευμονικά μοσχεύματα περιέχουν μειωμένο αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων, ενώ μόνο σε οξεία απόρριψη αυξημένο αριθμό CD4 και CD8 λεμφοκυττάρων<sup>11</sup>.

Αποδείχθηκε, με *in situ* υβριδισμό σε τομές παραφίνης, χρησιμοποιώντας DNA από ετεροχρωματίνη του Y χρωμοσώματος σε λήπτες διαφορετικού φύλου από το δότη, ότι το βρογχικό και κυψελιδικό επιθήλιο καθώς και το αρτηριακό και φλεβικό ενδοθήλιο διατηρούν το φαινότυπο του δότη, άσχετα από τον αριθμό των επεισοδίων οξείας απόρριψης, στη διάρκεια των οποίων, ως γνωστό καταστρέφονται αυτές οι κυτταρικές ομάδες. Αντίθετα, με την πάροδο του χρόνου μεταναστευτικά κύτταρα του λήπτη, λεμφοκύτταρα και μακροφάγα βαθμιαία, αποικίζουν το μόσχευμα, αντικαθιστώντας τα ομώνυμα κύτταρα του δότη<sup>12</sup>.

Μετά από αποτελεσματική αντιμετώπιση απόρριπτικού επεισοδίου απομένουν λίγες διηθήσεις με λεμφοκύτταρα και σδηροφάγα κύτταρα, χωρίς εωσινόφιλα.

Η λεμφοκυτταρική βρογχιολίτιδα υποχωρεί συνήθως με αύξηση της ανοσοκαταλτικής θεραπείας. Εφόσον παραμείνει, θεωρείται ότι μπορεί να εξελιχθεί σε αποφρακτική βρογχιολίτιδα<sup>13</sup>. Η αυξημένη έκφραση αντιγόνων αντίστασης σε φάρμακα, δηλαδή της P-γλυκοπρωτεΐνης και της μεταλλοθειονίνης από τα μονοπύρηνα

κύτταρα της φλεγμονώδους διήθησης σε βιοψία πνευμονικού μοσχεύματος, συνδέεται με κορτικοανθεκτική οξεία απόρριψη και πιθανώς με ανάπτυξη αποφρακτικής βρογχιολίτιδας. Θεωρείται έτσι ότι τ' ανωτέρω δύο αντιγόνα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες επιθετικής οξείας απόρριψης και αυξημένης πιθανότητας εξέλιξης σε αποφρακτική βρογχιολίτιδα<sup>4</sup>.

Δείκτη αυξημένης αντιγονικότητας του μοσχεύματος και ανθεκτικότητας στη θεραπεία αποτελεί η ανεύρεση σε διαβρογχική βιοψία, εκτός του αυξημένου αριθμού B λεμφοκυττάρων και αυξημένου αριθμού S-100 θετικών κυττάρων, δηλαδή δενδριτικών και κυττάρων Langerhans. Τα ίδια αυτά κύτταρα ανευρίσκονται σε αυξημένο αριθμό, ενδο- και υποεπιθηλιακά στα βρογχιόλια σε περιπτώσεις χρόνιας απόρριψης ή αποφρακτικής βρογχιολίτιδας<sup>5</sup>.

Επιπλέον η αυξημένη έκφραση κολλαγενάσης IV από τα μονοπύρηνα κύτταρα της οξείας απόρριψης σε περιπτώσεις μη ανταποκρινόμενες στη θεραπεία, αντανακλά ίσως την αυξημένη ικανότητα των λεμφοκυττάρων και των ιστιοκυττάρων να διαλύνουν και να καταστρέφουν προύπαρχουσες βασικές μεμβράνες αγγείων, αεροφόρων πόρων ή κυψελιδικών διαφραγμάτων. Εξάλλου, η έντονη αυτή έκφραση κολλαγενάσης IV έχει αποδειχθεί ότι συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αποφρακτικής βρογχιολίτιδας<sup>15</sup>. Η διάλυση και ρήξη των βασικών μεμβρανών από τα μονοπύρηνα έχει ως αποτέλεσμα την αντιδραστική ανάπτυξη, υποενδοθηλιακά και υποεπιθηλιακά, ατρακτοειδών μεσεγχυματικών κυττάρων θετικών στη μυϊκή ακτίνη και τη βιμεντίνη, τα οποία παράγουν εκ νέου στοιχεία βασικής μεμβράνης, δηλαδή κολλαγόνο IV και λαμινίνη, οδηγώντας έτσι σε αμετάκλητη ινώδη πάχυνση των αγγείων και των βρογχιολίων, δομική βλάβη υπεύθυνη για τη χρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος.

Η διαφορική διάγνωση της πνευμονικής απόρριψης περιλαμβάνει ευρύ φάσμα νόσων. Οι περιαγγειακές, περιβρογχικές ή διάμεσες μονοπυρηνικές διηθήσεις δεν είναι παθογνωμονικές της απόρριψης, επειδή παρόμοιες διηθήσεις παρατηρούνται και σε ασθενείς με λοιμωξη. Αλλά περιβρογχιολικές και περιαγγειακές διηθήσεις συγκρίσιμες με αυτές της ήπιας ή μέτριας απόρριψης, παρατηρούνται και σε κλινικά ασυμπτωματικούς ασθενείς, οπότε και αποτελούν στοιχείο πρόκλησης για το αν θα πρέπει να δοθεί αντιαπορριπτική αγωγή<sup>16</sup>. Ο φυσιολογικός στο βρογχικό βλεννογόνο λεμφικός ιστός δεν μπορεί

να θεωρηθεί στοιχείο οξείας απόρριψης, εφόσον απουσιάζουν άλλα ευρήματα, όπως περιαγγειακές μονοπυρηνικές διηθήσεις ή αλλοιώσεις του βρογχικού επιθηλίου. Γενικά όμως η τυχαία ανεύρεση σε διαβρογχικές βιοψίες ασθενών χωρίς κλινική συμπτωματολογία, αυξημένου αριθμού φλεγμονώδων διηθημένων αεραγωγών, εωσινοφίλων, Β-λεμφοκυττάρων, πλασματοκυττάρων και κοκκιώδους ιστού, επιβάλλει την εφαρμογή επιπρόσθετης ανοσοκαταστολής, γιατί οι περιπτώσεις αυτές ακολουθούν συχνότερα προοδευτική πορεία καταλήγοντας σε αποφρακτική βρογχιολίτιδα<sup>17</sup>. Ιδιαίτερα η ανάπτυξη κοκκιώδους ιστού σε βλεννογόνο αεραγωγόν, η οποία προϋποθέτει εξέλκωσή του, που ακολουθείται από αυξημένη ινοβλαστική δραστηριότητα, οδηγεί σε αποφρακτική βρογχιολίτιδα.

Η διαφορική διάγνωση της οξείας πνευμονικής απόρριψης περιλαμβάνει τις λοιμώξεις από ιούς, βακτηρίδια και μύκητες, τα λεμφούπερπλαστικά νοσήματα, τα οποία συνδέονται με τον ίδ Epstein-Barr, την υποτροπή της πρωτοπαθούς νόσου και την ισχαιμία. Οι λοιμώξεις αποτελούν τη συχνότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στους λήπτες πνευμονικών μοσχευμάτων. Γενικά οι λήπτες πνευμονικών μοσχευμάτων έχουν υψηλότερο δείκτη νοσηρότητας από ευκαιριακές λοιμώξεις, σε σύγκριση με λήπτες άλλων οργάνων. Στις αιτίες γι' αυτό περιλαμβάνονται η μείωση της ικανότητας κάθαρσης του κροσσωτού βλεννογόνου, η απουσία του αντανακλαστικού του βήχα και τα συχνότερα απορριπτικά επεισόδια, τα οποία απαιτούν δραστήρια ανοσοκαστολή. Επιπλέον, η μείωση του λεμφοκυτταρικού πληθυσμού στο βρογχικό βλεννογόνο, οδηγεί σε ανεπάρκεια της αμυντικής ικανότητας του μοσχεύματος<sup>18</sup>.

Συχνό πρόβλημα αποτελεί η διαφορική διάγνωση μεταξύ οξείας απόρριψης και φλεγμονής με CMV. Δεν υπάρχουν απόλυτα παθογνωμονικά ευρήματα για τη μία ή την άλλη εξεργασία. Ωστόσο οι περιαγγειακές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις είναι συχνότερες και πικνότερες στην οξεία απόρριψη και συχνά συνοδεύονται από ενδιθηλίτιδα, ενώ στη CMV λοιμώξη οι διηθήσεις αφορούν κυρίως το διάμεσο ιστό<sup>19</sup>. Σε απουσία των χαρακτηριστικών του ιού ενδοπυρηνικών και ενδοκυτταροπλασματικών εγκλείστων μπορεί να χρησιμοποιηθεί η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR), η ανοσοϊστοχημεία, καθώς και ο *in situ* υβριδισμός για την ανίχνευση του DNA του ιού σε βιοψικό υλικό<sup>20</sup>. Οι ίδιες μέθοδοι (σε τομές παραφίνης ή ψυκτικού μικροτόμου)

μπορούν να βοηθήσουν και στην ταυτοποίηση του ιού του απλού έρπητα, ο οποίος προκαλεί εικόνα πνευμονίας ή τραχειοβρογχίτιδας με στοιχεία νέκρωσης αλλά χωρίς έγκλειστα.

Ο ασπέργιλος εύκολα αποικίζει τις βρογχεκτασικές αεροφόρους οδούς και προκαλεί βρογχοκεντρικές κοκκιωματώδεις μυκητιάσεις έως και σπηλαιώδεις πνευμονίες ή και διάσπαρτη διηθητική νόσο. Είναι κοινός σε χρόνια πνευμονική απόρριψη και ταυτοποιείται με χρώσεις ειδικές για μύκητες (PAS, Grocott's methenamine silver).

Η αναγνώριση της πνευμονοκύστης είναι απλή σε διαβρογχική βιοψία λόγω της εύκολης ανεύρεσης του αφρώδους υλικού σε χρώση A+E και των αφθόνων μικροοργανισμών με τη χρώση Grocott's methenamine silver.

Το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, το οποίο συνήθως συνοδεύει τη διαβρογχική βιοψία, βοηθά στη διάγνωση φλεγμονώδους νόσου, αλλά όχι στη διάγνωση της απόρριψης<sup>21</sup>. Οι καλλιέργειές του είναι χρήσιμες για την ανίχνευση βακτηριακής ή μυκητιασικής πνευμονίας, ενώ ο τύπος των κυττάρων του εκπλύματος δεν είναι διαγνωστικός για τον τύπο της αλλοίωσης<sup>22</sup>. Το κυτταρολογικό έκπλυμα έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της απόρριψης, αλλά η ποιοτική και ποσοτική αξιολόγησή του δε συμφωνεί με τα ιστολογικά ευρήματα<sup>23</sup>. Ωστόσο μερικοί συγγραφείς διαπίστωσαν αντιστοιχία της βαρύτητας της λεμφοκυττάρωσης του εκπλύματος με τη βαρύτητα της απόρριψης στη βιοψία<sup>24</sup>.

### Χρόνια πνευμονική απόρριψη

Η χρόνια πνευμονική απόρριψη εκδηλώνεται κυρίως με αποφρακτική βρογχιολίτιδα (AB), η οποία προκαλεί σταδιακή απώλεια της πνευμονικής λειτουργίας. Μπορεί να συνοδεύεται από αλλοιώσεις στα αγγεία και το διάμεσο ιστό<sup>25</sup>. Ποσοστό 30% -50% των γνωστών πνευμονικών ή καρδιοπνευμονικών μοσχευμάτων αναπτύσσει AB τρεις ή περισσότερους μήνες μετά τη μεταμόσχευση με θνητότητα 50%. Η αύξηση της ανοσοκαταστολής δεν αναστρέφει την πρόοδο της απόφραξης των μικρών αεραγωγών.

Η ευαισθησία της διαβρογχικής βιοψίας για την AB είναι περιορισμένη, σε αντίθεση μ' αυτήν για την οξεία απόρριψη και τη φλεγμονή<sup>26</sup>.

Η AB, συχνότερη και σημαντικότερη απότερη επιπλοκή σε πνευμονικά αλλομοσχεύματα, αποτελεί μη ειδική αντίδραση του πνεύμονα σε επιβλαβή επίδραση ποικίλων παραγόντων, όπως φαρμάκων, εισπνεομένων τοξινών-αλλεργιογό-

νων και φλεγμονών. Σε πνευμονικά μοσχεύματα πιθανότερη αιτία θεωρείται η απορριπτική δραστηριότητα, που επικεντρώνεται στο επιθήλιο των αεραγωγών. Οι ασθενείς συνήθως έχουν υποστεί αρκετά επεισόδια οξείας απόρριψης, τα οποία δεν ρυθμίστηκαν επαρκώς και εμφανίζουν εμμένουσες κυτταρικές διηθήσεις σε συνεχόμενες διαβρογχικές βιοψίες. Κλινικά, οι δοκιμασίες ελέγχου της πνευμονικής λειτουργίας εμφανίζουν σταδιακή έκπτωση. Η απονεύρωση του μοσχεύματος με την επακόλουθη απώλεια του αντανακλαστικού του βήχα, η διακοπή της βρογχικής αιμάτωσης, η πλακώδης μεταπλασία του βρογχικού βλεννογόνου και ο αποικισμός του από μικροοργανισμούς αποτελούν συντελεστικούς παράγοντες.

Η εξεργασία της AB μοιάζει με αυτήν της αποφρακτικής αρτηριοπάθειας. Η βλάβη του βρογχιολιδικού επιθηλίου και η εστιακή εξέλκωσή του οδηγούν στην ανάπτυξη φλεγμονώδους κοκκιώδους ιστού με συνοδό υπερπλασία των μυοϊνοβλαστών, παραγωγή κολλαγόνων ινών και μετάπτωση στη συνέχεια σε ουλώδη ιστό, ο οποίος συρρικνωμένος οδηγεί στη στένωση ή και στην πλήρη απόφραξη του αυλού των βρογχιολίων και στην αναπνευστική ανεπάρκεια.

Τα ευρήματα της βιοψίας είναι χαρακτηριστικά. Εκτός από τη μη αναστρέψιμη υποεπιθηλιακή ίνωση αναπτύσσεται και διάμεση ίνωση, η οποία εκτείνεται από τους βρογχοαγγειακούς μίσχους προς το γύρω παρέγχυμα. Η χρώση τρίχρωμη Masson για το συνδετικό ιστό θα βοηθήσει στον καθορισμό των αποφραγμένων βρογχιολίων. Στα βρογχιόλια μπορεί να παρατηρηθεί επίσης πλακώδης μεταπλασία του επιθηλίου, ξένα σώματα που έχουν εισπνευσθεί και γιγαντοκυτταρική αντίδραση γύρω απ' αυτά, λόγω μείωσης της βρογχικής κάθαρσης μέσω της βλέννης και των κροσσών<sup>27</sup>. Ο ανοσοϊστοχημικός φαινότυπος του βρογχιολικού επιθηλίου, του ενδοθηλίου και των ενδο-περιβρογχικών λεμφοκυττάρων διαφέρει στην οξεία απόρριψη απ' αυτόν στην AB της χρόνιας απόρριψης. Στην οξεία απόρριψη η έκφραση των αντιγόνων μείζονος ιστοσυμβατότητας τάξης II (HLA-DR) από τα επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα είναι πυκνή και έντονη, ενώ στην AB της χρόνιας απόρριψης αραιή και ασθενής. Άρα πιθανόν οι αλλοιογές στην έκφραση HLA-DR να μην παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της AB. Όσον αφορά τα ενδοπεριβρογχικά λεμφοκυττάρα, στην οξεία απόρριψη επικρατούν τα T λεμφοκύτταρα (CD43<sup>+</sup>), ενώ στην AB συμμετέχουν εξ i-

σου τα B(CD20<sup>+</sup>) και τα T(CD43<sup>+</sup>) λεμφοκύτταρα<sup>28</sup>.

Εφόσον η AB μπορεί να οφείλεται και σε άλλα αίτια εκτός της χρόνιας απόρριψης, θα πρέπει να δοθεί προσοχή σε επιπρόσθετα ιστοπαθολογικά ευρήματα και να υπάρξει άμεση συνεργασία μεταξύ παθολογοανατόμου και πνευμονολόγου. Η AB αποτελεί δυνητικά αναστρέψιμη αλλοίωση και συνίσταται σε ανάπτυξη χαλαρού ινοβλαστικού κοκκιώδους ιστού ενδοαυλικά, που τυπικά συνοδεύεται από φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στον παρακείμενο ιστό. Στις ευκαιριακές φλεγμονές ανευρίσκονται συχνά ιικά ενδοκυττάρια έγκλειστα. στοιχεία πνευμονοκύστεων ή μύκητες. Σε βαριά οξεία απόρριψη με βρογχιολιδική συμμετοχή, οι χαρακτηριστικές περιαγγειακές και περιβρογχιολικές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις κατευθύνουν τη διάγνωση. Οι ανωτέρω αιτίες AB, εξάλλου, κλινικά συνοδεύονται από οξεία γενικά συμπτώματα, σε αντίθεση με την αθόρυβη προοδευτική δύσπνοια την τυπική της AB σε χρόνια απόρριψη.

Όσον αφορά τους πρώιμους δείκτες ανάπτυξης AB έχει βρεθεί ότι οι λήπτες πνευμονικών μοσχευμάτων, στους οποίους η καλλιέργεια λεμφοκυττάρων από βρογχοπνευμονική βιοψία είναι θετική και αναπτύσσουν λεμφοκυτταροτοξικά αντι-HLA αντισώματα μέσα στον πρώτο μεταμοσχευτικό χρόνο, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο χρόνιας απόρριψης<sup>29</sup>.

Η χρόνια πνευμονική απόρριψη, εκτός από την AB, μπορεί να εμφανίσει και αγγειακές αλλοιώσεις, οι οποίες αν και δομικά όμοιες με αυτές που παρατηρούνται και σε άλλα αλλομοσχεύματα-καρδιά, νεφροί, πάγκρεας-είναι λιγότερο συχνές και οδηγούν σε λιγότερο βαριά στένωση του αγγειακού αυλούν.

'Ετσι ο ρόλος της αγγειοπάθειας μοσχεύματος στη χρόνια πνευμονική απόρριψη είναι λιγότερο σαφής σε σχέση με τα άλλα όργανα<sup>30</sup>. Ωστόσο, η παρουσία και ο βαθμός της πνευμονικής αρτηριοσκλήρυνσης συνδέονται άμεσα με την παρουσία και τη βαρύτητα της AB<sup>31</sup>.

## ABSTRACT

**Leontsini M. Lung allograft rejection.**

**Histopathological parameters.** Hippokratia 1999, 3(1): 10 - 16

The problem of differential diagnosis of lung allograft dysfunction is difficult, since pulmonary acute rejection episodes and opportunistic

infections have a higher rate frequency than in other allografts. The histopathological lesion of acute pulmonary rejection is characterized by perivascular mononuclear cell infiltrates in the interstitium and bronchiolar inflammation. The grading system of lung rejection is based on histological parameters. An acute rejection episode is graded according to the nature and extent of mononuclear cell infiltrates. Perivascular and peribronchiolar mononuclear cell infiltrates are the common feature in pulmonary infections.

Special histochemical stains and molecular techniques facilitate the diagnosis.

Chronic pulmonary rejection is characterized by obliterative bronchiolitis and chronic vascular rejection. Obliterative bronchiolitis has many other causes such as drugs, toxins and infections, so biopsy assessment is crucial for diagnosis and therapy.

## BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. Trulock ER. Management of lung transplant rejection. *Chest* 1993;103:1566-1576
2. Pomerance A, Madden B, Burke MM, Yacoub MH. Transbronchial biopsy in heart and lung transplantation: clinico-pathologic correlations. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:761-773
3. de Blic J, Peuchmaur M, Carnot F, et al. Rejection in lung transplantation. An immunohistochemical study of transbronchial biopsies. *Transplantation* 1992;54: 639-644
4. Yousem SA. Graft eosinophilia in lung transplantation *Hum Pathol* 1992;23:1172-1177
5. Yousem SA, Martin T, Paradis IL, Keeman R, Griffith BP. Can immunohistological analysis of transbronchial biopsy specimens predict responder status in early acute rejection of lung allografts? *Hum Pathol* 1994;25:525-529
6. Yousem SA, Bery GJ, Brunt EM, et al. A working formulation for the standardisation of nomenclature in the diagnosis of the heart and lung rejection: lung rejection study group. *J. Heart Transplant* 1990;9:593-601
7. Hruban RH, Hutchins GM. The pathology of lung transplantation. In: Baumgartner WA, A chuff SC, Reitz BA, eds. *Heart-lung transplantation*. Philadelphia: WB Saunders.1990,372-389
8. Aarnio P, Schersten H, Tazelaar HD, Miller VM, McGregor CG. Effects of acute rejection and antirejection therapy on arteries and veins from canine single lung allografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1219-1229
9. Winter JB, Prop J, Groen M, et al. Defective bronchus-associated lymphoid tissue in long-term surviving rat lung allografts. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152: 1367-1373
10. Fournier M, et al. Mucosal T-lymphocytes in central airways of lung transplant recipients, *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1974-1978
11. Crim C, Keller CA, Dunphy CH, Maluf HM, Ohar JA. Flow cytometric analysis of lung lymphocytes in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1041-1046
12. Yousem SA, Sonnez-Alpan E. Use of a biotinylated DNA probe specific for the human Y chromosome in the evaluation of the allograft lung. *Chest* 1991;99:275-279
13. Yousem SA. Lymphocytic bronchitis/bronchiolitis in lung allograft recipients. *Am J Surg Pathol* 1993;17:491-496
14. Yousem SA, Sartori D, Sonmez-Alpan E. Multidrug resistance in lung allograft recipients: possible correlation with the development of acute and chronic rejection. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:20-26
15. Yousem SA, Ohori P. Architectural remodeling of lung allografts in acute and chronic rejection. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:1175-1180
16. Sibley RK, Berry GJ, Tazelaar HD, et al. The role of transbronchial biopsies in the management of lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:308-324
17. Yousem SA. Significance of clinically silent untreated mild acute cellular rejection in lung allograft recipients. *Human Pathol* 1996;27:269-273
18. Laghi F, Yeldandi V, McCabe M, Garrity ER jr. Common infections complicating lung transplantation. *N J Med* 90, 317-319, 1993.
19. Nakhleh RE, Bolman RM, Henke CA, Hertz MI. Lung transplant pathology. A comparative study of pulmonary acute rejection and CMV infection. *Am J Surg Pathol* 1991;15:1197-1201
20. Flint A, Frank TS. Cytomegalovirus detection in lung transplant biopsy samples by P.C.R. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:38-42
21. Riedler J, Grigg J, Robertson CF. Role of bronchoalveolar lavage in children with lung disease. *Eur Respir J.* 1995;8:1725-1730
22. Paradis IL, Duncan SR, Dauber JH, Yousem S, Hardesty R, Griffith B. Distinguishing between infection, rejection and the adult distress syndrome after human lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:S232-S236
23. Clelland CA, Higenbottam TW, Monk GA, Scott JP, Smyth RL, Wallwork J. Lymphocyte phenotypes in bronchoalveolar lavage from heart-lung transplants. *Transplant Proc* 1990;22:1479
24. De Hoyos A, Chamberlain D, Schwartzman R, et al. Prospective assessment of a standardized pathologic grading system for acute rejection in lung transplantation. *Chest* 1993;103:1813-1818
25. Fournier M, Groussard RD, Mal H, et al. Post lung transplantation bronchiolitis obliterans. *Rev Mal Respir* 1995;12:5-11
26. Kramer MR, Stoehr C, Whang JL, et al. The diagnosis of

- obliterative bronchiolitis after heart lung and lung transplantation: low yield of transbronchial lung biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:675-681
27. Cagle PT, Brown RW, Frost A, Kellar C, Yousem SA. Diagnosis of chronic lung transplant rejection by transbronchial biopsy. *Mod. Pathol.* 1995;8:137-142
28. Hasegawa S, Ockner DM, Ritter JH, et al. Expression of class II major histocompatibility complex antigens (HLA-DR) and lymphocyte subset immunotyping in chronic pulmonary transplant-rejection. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:432-439
29. Schulman LL, Ho EK, Reed EF, et al. Immunologic monitoring in lung allograft recipients. *Transplantation* 1996;61:252-257
30. 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
31. Kawai A, Paradis AL, Keeman RJ, et al. Chronic rejection in heart-lung transplant recipients: the relationship between obliterative bronchiolitis and coronary artery disease. *Transplant Proc* 1995;27:1288-1289

**Αλληλογραφία**

Μαρία Λεοντσίνη,  
Παθολογοανατομικό Εργαστήριο  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο,  
Παπαναστασίου 49, 546 42 Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

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