

## Απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος - νεότερες απόψεις

Γ. Βέργουλας

Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων, Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν.Θ., Θεσσαλονίκη

Η απόρριψη του μοσχεύματος είναι μια σειρά ανοσολογικών γεγονότων δια των οποίων το νεφρικό μόσχευμα αναγνωρίζεται ως ξένο με αποτέλεσμα την δομική του βλάβη και έκπτωση της λειτουργίας του. Τελευταία υποστηρίζεται ότι η εκδήλωσή της απαιτεί όχι μόνο την αναγνώριση των ειδικών αλλοαντιγόνων (HLA A, B, DR) αλλά επίσης και την αναγνώριση της βλάβης που σχετίζεται με τη μεταμόσχευση. Μπορεί να διακριθεί α) στην υπεροξεία απόρριψη που συμβαίνει λεπτά έως ώρες μετά τη διάνοιξη των αγγείων του μοσχεύματος και οφείλεται σε προσχηματισμένα, αντι-HLA τάξης I ή αντι-ABO ειδικά αντισώματα του λήπτη κατά του δότη, β) στην επιταχυνόμενη οξεία απόρριψη που συμβαίνει μέσα σε λίγες ημέρες μετά τη μεταμόσχευση όταν ο λήπτης έχει ευαισθητοποιηθεί από προηγούμενη επαφή με αντιγόνο ή αντιγόνα του μοσχεύματος, γ) στην οξεία απόρριψη που συμβαίνει στο 30% περίπου των νεφρικών μεταμοσχεύσεων, συνήθως ημέρες ή και εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση, και μπορεί να προκαλέσει πολλά συστηματικά συμπτώματα ή να είναι τελείως σιωπηλή τόσο από βιοχημική όσο και από κλινική άποψη και δ) στην χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος η οποία κλινικά καθορίζεται ως η μη αναστρέψιμη και προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, που συμβαίνει τουλάχιστον τρεις μήνες μετά τη μεταμόσχευση, συνοδευόμενη από υπέρταση και άλλοτε άλλου βαθμού λευκωματουρία, και σε διάστημα μηνών ή ετών οδηγεί σε απώλεια

του νεφρικού μοσχεύματος. Κύριο παθολογοανατομικό χαρακτηριστικό της χρόνιας νεφροπάθειας του μοσχεύματος είναι η υπερπλασία του έσω χιτώνα των αγγείων, που συνδυάζεται με σπειραματοσκλήρυνση ή σπειραματοπάθεια μοσχεύματος και διάμεση ίνωση ή σωληναριακή ατροφία. Τα αίτια της χρόνιας νεφροπάθειας του μοσχεύματος διακρίνονται σε ανοσολογικά (επεισόδια οξείας απόρριψης, ιστοσυμβατότητα, μη επαρκής ανοσοκαταστολή, προηγούμενη ευαισθητοποίηση) και μη ανοσολογικά (καθυστερημένη έναρξη λειτουργίας του μοσχεύματος, αριθμός των νεφρών, υπερδιήθηση, συστηματική αρτηριακή υπέρταση, υπερλιπιδαιμία).

Θεραπεία της υπεροξείας απόρριψης δεν υπάρχει. Η επιταχυνόμενη οξεία απόρριψη είναι δύσκολο να αντιμετωπισθεί και στην πράξη τα μοσχεύματα αυτά δεν έχουν μακροχρόνια επιβίωση. Η θεραπεία της οξείας απόρριψης θα πρέπει να στοχεύει στην πλήρη αναστροφή του απορριπτικού επεισοδίου, το συντομότερο δυνατό με την όσο το δυνατό μικρότερη καταστολή των αμυντικών δυνάμεων του οργανισμού. Μέχρι σήμερα, τα κορτικοστεροειδή και τα αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα αποτελούν τα φάρμακα της αντιαπορριπτικής αγωγής. Προς το παρόν δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για τη χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος. Απαραίτητος είναι ο καλός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης του αίματος και η αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας εάν υπάρχει.

*Ιπποκράτεια 2000, 4 (2): 51-65*

### ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ

#### Αναγνώριση ειδικών αλλοαντιγόνων

Απόρριψη του μοσχεύματος μπορεί να χαρακτηριστεί το σύνολο των ανοσολογικών γεγονότων στον ανθρώπινο οργανισμό δια των οποίων

το νεφρικό μόσχευμα αναγνωρίζεται ως ξένο με αποτέλεσμα την δομική του βλάβη και την έκπτωση της λειτουργίας του. Παραδοσιακά, οι ερευνητές που μελετούν την απόρριψη εστιάζονται στην αναγνώριση των αλλοαντιγόνων του μοσχεύματος. Αυτή συμβαίνει δια των υποδοχέων των T λεμφοκυττάρων (TCR) και των αντισωμάτων που στρέφονται εναντίον των αλλοαντιγόνων

του μοσχεύματος. Περιλαμβάνει την αναγνώριση των αλλογενών HLA -A, -B, και -DR αντιγόνων στο νεφρικό μόσχευμα από T λεμφοκύτταρα, που έχουν TCRs αποτελούμενους από μια α και μια β πεπτιδική αλυσίδα και που φέρουν CD4+ ή CD8+ μόρια στην επιφάνειά τους, που στερούνται μορίων τυπικών των φυσικών κυτταροκτόνων (NK) κυττάρων και έχουν ανάγκη της ύπαρξης του θύμου αδένου για την ανάπτυξή τους. Αυτός ο τύπος ανοσιακής απάντησης περιλαμβάνει επίσης και υψηλής συγγένειας αντισώματα κατά των HLA -A και -B αντιγόνων τα οποία προκαλούν υπεροξεία απόρριψη σε ασθενείς που παίρνουν δεύτερο μόσχευμα<sup>1,2</sup>. Η διεργασία αυτή χαρακτηρίζεται επίσης από ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων, των φυσικών κυτταροκτόνων, των μακροφάγων και παραγωγή κυτταροκινών, από τη δημιουργία τοπικής φλεγμονώδους βλάβης, την αύξηση έκφρασης των μορίων του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (MHC) και τελικά την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και νέκρωση των ιστών του νεφρικού μοσχεύματος. Η κλινική διάγνωση της δυσλειτουργίας του μοσχεύματος που σχετίζεται με απόρριψη είναι καθυστερημένη και εξαρτάται από το διάστημα που απαιτείται για την ανάπτυξη των ειδικών κλώνων των T λεμφοκυττάρων για το συγκεκριμένο μόσχευμα με όλα τα επακόλουθα<sup>3,4</sup>.

### Αναγνώριση της βλάβης και τα αποτελέσματά της

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον των ερευνητών στρέφεται όλο και περισσότερο στη μελέτη της βλάβης του μοσχεύματος κατά τη διαδικασία της μεταμόσχευσης<sup>5</sup>. Η ανοσιακή αναγνώριση της βλάβης αυτής πιστεύεται, όλο και περισσότερο, ότι συμβάλλει στην απόρριψη του μοσχεύματος. Ότι δηλαδή η απόρριψη απαιτεί όχι μόνο την αναγνώριση των ειδικών αλλοαντιγόνων, αλλά επίσης και την αναγνώριση της βλάβης που συμβαίνει στους νεφρούς του δότη, πριν και κατά τη διάρκεια της μεταμόσχευσης.

Βλάβες στο μόσχευμα συμβαίνουν από τη στιγμή της εγκατάστασης του εγκεφαλικού θανάτου<sup>6</sup> ή και πριν από αυτόν μέχρι και μετά τη διάλυση των αναστομών του μοσχεύματος μέσα στον λήπτη<sup>5</sup>. Μην ειδική ιστική βλάβη συμβαίνει επίσης και κατά τις λοιμώξεις λόγω της ενεργοποίησης του ανοσιακού συστήματος κατά των παθογόνων μικροοργανισμών<sup>7</sup>.

Υπάρχουν πολλά στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η βλάβη αυτή (ισχαιμική, βλάβη επαναιμάτω-

σης, τοξική, απόφραξη ουρητήρα) αναγνωρίζεται και προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση ενώ δεν υπάρχει αναγνώριση ειδικών αλλοαντιγόνων ούτε ειδικού τύπου παθογόνων μορίων λοιμώδους προέλευσης<sup>8-12</sup>. Στην προκειμένη περίπτωση τα διάμεσα κύτταρα του ιστού που έχει υποστεί την βλάβη ενεργοποιούν το ενδοθήλιο των αγγείων, στην επιφάνεια του οποίου εμφανίζονται μόρια προσκόλλησης που τελικά οδηγούν στην είσοδο λευκών αιμοσφαιρίων μέσα στους ιστούς. Παράλληλα ενεργοποιείται το συμπλήρωμα<sup>13</sup>, το σύστημα πήξης του αίματος<sup>14,15</sup> και παράγονται κυτταροκίνες και χυμοκίνες που προάγουν τη φλεγμονή<sup>10,16-22</sup>.

Μεταξύ των κυττάρων που έλκονται μέσα στο νεφρικό παρέγχυμα είναι και τα δενδριτικά κύτταρα. Αυτά προέρχονται από τον μυελό των οστών και είναι καθοριστικά για την απόρριψη του μοσχεύματος, σε ασθενείς που δεν είχαν προηγούμενη επαφή με τα αντιγόνα του δότη είτε από προηγούμενη μεταμόσχευση είτε από προηγούμενη μεταγίση αίματος, διότι πιστεύεται ότι είναι μοναδικά στη διεγερση των "παρθένων" T λεμφοκυττάρων<sup>23</sup>. "Παρθένα" T λεμφοκύτταρα θεωρούνται αυτά που δεν έχουν διεγερθεί από αντιγόνο μετά την έξοδό τους από το θύμο αδένου. Τα στοιχεία που υπάρχουν μέχρι σήμερα δείχνουν ότι τα περισσότερα "παρθένα" λεμφοκύτταρα δεν μπορούν να μεταναστεύσουν μέσα σε μη λεμφικούς ιστούς όπως ο νεφρικός. Τα δενδριτικά κύτταρα είναι αυτά που μεταφέρουν τα αντιγόνα από το νεφρικό μόσχευμα στους λεμφαδένες και τον σπλήνα. Στη θέση αυτή τα "παρθένα" λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται και αποκτούν τα μόρια προσκόλλησης που είναι απαραίτητα για τη μετανάστευσή τους μέσα στους ιστούς του μοσχεύματος<sup>24</sup>.

Έχει αποδειχθεί ότι η νεφρική ισχαιμία έλκει τα δενδριτικά κύτταρα μέσα στο νεφρό<sup>7,25,26</sup>. Εάν η ισχαιμική βλάβη συμβεί πριν από τη μεταμόσχευση, λογικά, τα δενδριτικά κύτταρα του δότη έλκονται μέσα στο νεφρό πριν από την λήψη του οργάνου. Μετά τη μεταμόσχευση αυτά τα δενδριτικά κύτταρα μπορούν να μεταναστεύσουν στους λεμφαδένες και στον σπλήνα του λήπτη και να ευαισθητοποιήσουν τα "παρθένα" λεμφοκύτταρα δια της άμεσης οδού παρουσίασης του αντιγόνου. Το MHC που βρίσκεται στα δενδριτικά κύτταρα του δότη, στην προκειμένη περίπτωση, θα έλθει σε άμεση επαφή με τα "παρθένα" λεμφοκύτταρα του λήπτη και θα τα ενεργοποιήσει<sup>27</sup>. Ισχαιμική βλάβη που συμβαίνει μετά τη μεταμόσχευση έλκει τα δενδριτικά κύτταρα του λήπτη μέσα στο μόσχευμα, και αυτά ενεργοποιούν δια της έμμε-

σης οδού. Τα δενδριτικά κύτταρα μεταναστεύουν μέσα στο μόσχευμα, παραλαμβάνουν τα πεπτίδια του δότη και στη συνέχεια μεταναστεύουν στους λεμφαδένες και τον σπλίνα του λήπτη όπου τα παρουσιάζουν μετά από επεξεργασία στα «παρθένα» Τ κύτταρα του λήπτη. Τα κύτταρα αυτά έχουν τη δυνατότητα πλέον να αποκτήσουν τα μόρια προσκόλλησης που θα τους επιτρέψουν να μεταναστεύσουν μέσα στο νεφρικό παρέγχυμα<sup>28</sup>. Η έμμεση οδός αναγνώρισης προκαλεί πράγματι οξεία απόρριψη του μοσχεύματος<sup>26</sup>.

Μετά τη διέγερσή τους από τα δενδριτικά κύτταρα, τα Τ λεμφοκύτταρα περιλαμβάνονται στα κύτταρα της φλεγμονής που μεταναστεύουν μέσα στο μόσχευμα σε απάντηση της ισχαιμικής βλάβης. Για να αναπτυχθεί αποτελεσματική ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων στην προκειμένη περίπτωση απαιτούνται δυο είδη σημάτων. Το ένα σήμα προέρχεται από τον υποδοχέα των Τ λεμφοκυττάρων και το άλλο είναι το συνδιεγερτικό ή βοηθητικό σήμα. Εάν ένα λεμφοκύτταρο πάρει σήμα μόνο από τον υποδοχέα του τότε παρατηρείται ανοχή όσον αφορά το μόσχευμα. Παρόλο που υπάρχουν πολλά συνδιεγερτικά μόρια, περιλαμβανομένου του σταθερού στη θερμότητα αντιγόνου (HSA) και του μεσοκυττάρου μορίου προσκόλλησης (ICAM-1), τα καλύτερα μελετημένα είναι το B7-1 (CD80) και το B7-2 (CD86). Η νεφρική ισχαιμία προκαλεί την απελευθέρωση του TNF-α και άλλων κυτταροκινών. Οι κυτταροκίνες αυτές προκαλούν την έκφραση του B7 στον ισχαιμο νεφρό<sup>29</sup>. Τα μόρια αυτά αντιδρούν με το CD28 επάνω στα λεμφοκύτταρα. Έτσι η απάντηση στην ισχαιμία και η πρόκληση έκφρασης του B7 αλλάζει την αντίδραση μεταξύ του αντιγόνου και του TCR από γεγονός που προκαλεί ανοχή σε γεγονός που προκαλεί ενεργοποίηση του Τ λεμφοκυττάρου. Η πρόληψη της απόρριψης με παράγοντες που αναστέλλουν την έκφραση του B7 δείχνει τη σημασία του B7 στην πρόκλησή της<sup>30</sup>.

Ο αριθμός των B7 μορίων που εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων που παρουσιάζουν το αντιγόνο (APC: επιθηλιακά νεφρικά κύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα) εξαρτάται και από το CD40 και τη θέση σύνδεσής του, το CD154. Τα APC φέρουν CD40 επάνω στην επιφάνειά τους. Όταν αυτά αντιδρούν με το CD154 επάνω στα Τ λεμφοκύτταρα αυξάνει η έκφραση του B7 επάνω στην επιφάνεια των APC, όπως και η έκφραση της IL-2, του TNF-α, της IL-1 και χυμοκινών και γενικά το

αντιγόνο παρουσιάζεται στο Τ λεμφοκύτταρο καλύτερα<sup>31,32</sup>. Τα APC αυτά κατευθύνουν τα Τ λεμφοκύτταρα στην ομάδα των Th1<sup>33</sup>. Εκτός από τη ρύθμιση του ποσού του B7 επάνω στην επιφάνεια των APC, το CD40 που βρίσκεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων ρυθμίζει την είσοδο των Τ λεμφοκυττάρων στο μόσχευμα. Η έκφραση του CD40 αυξάνει επί ισχαιμίας<sup>34</sup>. Έτσι η ισχαιμία, με την αύξηση έκφρασης του CD40, προετοιμάζει το ενδοθήλιο για μεταγενέστερες αντιδράσεις με τα Τ λεμφοκύτταρα που θα επιτρέψουν τα τελευταία να διηθήσουν το μόσχευμα. Η σημασία του συστήματος αυτού στις μεταμοσχεύσεις φαίνεται από την ικανότητα των αντι-CD154 μονοκλωνικών αντισωμάτων να εμποδίζουν την απόρριψη<sup>35</sup>. Ένα επιπλέον αποτέλεσμα της ισχαιμίας στο μόσχευμα είναι η αύξηση της έκφρασης των τάξης II MHC στα σωληναριακά κύτταρα<sup>36</sup> η σημασία της οποίας από ανοσολογική άποψη δεν έχει διευκρινισθεί<sup>37,38</sup>.

### Κλινικές εικόνες συμβατές με τις νεότερες απόψεις

Μέχρι σήμερα δεν είναι δυνατή μεταμόσχευση νεφρού που να μη συνοδεύεται από ιστική βλάβη κατά τη διαδικασία της μεταμόσχευσης. Η αναπόφευκτη καταστροφή κυττάρων οδηγεί σε παραγωγή κυτταροκινών που προκαλούν φλεγμονή και έναρξη της ανοσίας η οποία ήδη περιγράφηκε. Οι κλινικές παρατηρήσεις που είναι συμβατές με την άποψη ότι η απόρριψη αρχίζει από την ισχαιμική βλάβη που συμβαίνει κατά τη διαδικασία της μεταμόσχευσης είναι:

α. Ο αυξημένος αριθμός απορρίψεων, αμέσως μετά τη μεταμόσχευση, σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με οξεία σωληναριακή νέκρωση ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια που οφείλεται σε βαριά ισχαιμική βλάβη<sup>8,39,40</sup>.

β. Η επιβίωση των μοσχευμάτων που προέρχονται από ζωντανούς δότες, που δε σχετίζονται γενετικά με το λήπτη, είναι καλύτερη από αυτή των μοσχευμάτων από πτωματικούς δότες. Το γεγονός αυτό συμβαίνει παρά τη φτωχότερη συμβατότητα των μοσχευμάτων από ζωντανούς μη συγγενείς δότες. Η μεγάλη διαφορά είναι ότι οι πτωματικοί νεφροί προέρχονται από ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια, που σχετίζεται με το οξύ τραύμα ή τη νόσο που προκάλεσε τον εγκεφαλικό θάνατο και έχουν παρατεταμένο χρόνο ψυχρής ισχαιμίας. Αντίθετα οι νεφροί από ζωντανό μη γενετικά σχετιζόμενο δότη έχουν μικρότερη βλάβη διότι προέρχονται από άτομα που είναι

αιμοδυναμικά σταθερά και έχουν πολύ μικρό χρόνο ψυχρής ισχαιμίας <sup>41</sup>.

γ. Οι βιοψίες σε νεφρικά αυτομοσχεύματα σκύλων και νεφρικά μοσχεύματα από μονοωογενείς διδύμους αποδεικνύουν την ύπαρξη ήπιας φλεγμονώδους αντίδρασης. Σε αυτές τις περιπτώσεις δεν υπάρχει απόρριψη και η φλεγμονώδης αντίδραση οφείλεται σε βλάβη που συμβαίνει κατά την διαδικασία της μεταμόσχευσης <sup>42</sup>.

δ. Είναι γνωστό ότι η ισχαιμική βλάβη στο μόσχευμα προκαλεί παραγωγή τοξικών παραγώγων του οξυγόνου που προκαλούν βλάβη του νεφρικού ιστού, κατά τη φάση της επαναιμάτωσης <sup>10</sup>. Έχει διαπιστωθεί ότι η χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθράκινης υπεροξειδάσης της δισμουτάσης που ελαττώνει το ποσό αυτών των μεταβολικών προϊόντων, και την έκταση της βλάβης ελαττώνει και τον αριθμό των επεισοδίων οξείας απόρριψης <sup>43,44</sup>.

ε. Επίσης αντισώματα κατά των μορίων προσκόλλησης ICAM-1 και LFA-1 ελαχιστοποιούν την ισχαιμική βλάβη εμποδίζοντας την ανάπτυξη φλεγμονής <sup>45</sup>. Τα αντισώματα αυτά εμποδίζουν και την δίοδο ενός βοηθητικού σήματος από το ICAM-1 του APC στο LFA-1 επί της επιφάνειας του T λεμφοκυττάρου <sup>46</sup>. Πρόδρομες μελέτες δείχνουν ότι τα αντισώματα αυτά εμποδίζουν την ανάπτυξη οξείας σωληναριακής νέκρωσης και την εκδήλωση οξείας απόρριψης <sup>47,48</sup>.

στ. Η ισχαιμική οξεία νεφρική ανεπάρκεια των "ιθαγενών" νεφρών στον άνθρωπο συνοδεύεται από ήπια διάμεση φλεγμονή και σωληναριτίτιδα <sup>49</sup>.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ

Η απόρριψη μπορεί να διακριθεί σε αυτήν που οφείλεται σε άμεσα χυμικά γεγονότα (υπεροξεία) και σε αυτήν που οφείλεται σε πρώιμες κυτταρικές αντιδράσεις (οξεία). Η οξεία επιταχυνόμενη απόρριψη που οφείλεται σε ταχεία έναρξη κυτταρικής αλλά και αντισωματικής αντίδρασης 24-72 ώρες μετά τη μεταμόσχευση και η χρόνια απόρριψη, που χαρακτηρίζεται από καθυστερημένη και έρπουσα βλάβη των αγγείων που καταλήγει σε αργή αλλά αδυσώπητη καταστροφή του μοσχεύματος, είναι μορφές απόρριψης που δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως.

### Υπεροξεία απόρριψη

Η υπερροξεία απόρριψη συμβαίνει λεπτά έως ώρες μετά τη διάνοιξη των αγγείων του μοσχεύ-

ματος και οφείλεται σε προσχηματισμένα, αντι-HLA τάξης I ή αντι-ABO ειδικά αντισώματα του λήπτη κατά του δότη. Τα αντισώματα αυτά οφείλονται συνήθως σε απάντηση προηγούμενης έκθεσης του λήπτη σε αλλοαντιγόνα μετά από μεταμόσχευση, μετάγγιση αίματος ή πολλαπλές κυήσεις. Ο τύπος αυτός απόρριψης σπάνια παρατηρείται σήμερα και συμβαίνει μόνον εάν υπάρξει σφάλμα στην εκτέλεση ή αναφορά της ειδικής δοκιμασίας διασταύρωσης. Τα αντισώματα αυτά συνδέονται με την ενδοθηλιακή επιφάνεια των αρτηριολίων του μοσχεύματος, ενεργοποιούν το μόσχευμα και οδηγούν σε βαριά αγγειακή βλάβη, περιλαμβανομένης της θρόμβωσης και της απόφραξης των αγγείων του μοσχεύματος. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα διεγείρουν τον παράγοντα Von Willebrand, ο οποίος μεσολαβεί στην άθροιση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος προκαλεί σειρά αντιδράσεων που οδηγούν τοπικά στην πήξη του αίματος και την παραγωγή πολλών μεσολαβητών της φλεγμονής. Τελικά ο ιστός που έχει μεταμοσχευτεί καταστρέφεται από μη αναστρέψιμη ισχαιμική βλάβη.

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα δείχνουν ινδοειδή νέκρωση των τοιχωμάτων των αγγείων, σχηματισμό θρόμβων ινικής, μετανάστευση ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων και ισχαιμική νέκρωση. Το μόσχευμα μπορεί να γίνει πλαδαρό ή κυανωτικό και σκληρό και στη συνέχεια να υποστεί ρήξη μέσα σε διάστημα λεπτών έως ωρών από τη διάνοιξη των αγγείων. Προς το παρόν δεν υπάρχει θεραπεία για την υπερροξεία απόρριψη. Μπορεί να προληφθεί με τον έλεγχο των ληπτών για την παρουσία προσχηματισμένων κυτταροτοξικών αντισωμάτων που αντιδρούν με τα κύτταρα του δότη με την ειδική δοκιμασία ιστοσυμβατότητας (cross match).

### Επιταχυνόμενη οξεία απόρριψη

Απόρριψη που συμβαίνει μέσα σε λίγες ημέρες μετά τη μεταμόσχευση (μεταξύ 24 ωρών και 4 ημερών από τη μεταμόσχευση) ονομάζεται επιταχυνόμενη οξεία απόρριψη. Συμβαίνει όταν ο λήπτης έχει ευαισθητοποιηθεί από προηγούμενη επαφή με αντιγόνο ή αντιγόνα του μοσχεύματος (προηγούμενη μεταμόσχευση, μετάγγιση αίματος, κυήσεις, κλπ) και πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύει μια ανοσολογική αναμνηστική απάντηση. Αυτή η μορφή απόρριψης αναπτύσσεται γρήγορα. Το γεγονός αυτό έχει παρατηρηθεί μετά από ειδικές μεταγγίσεις του δότη (DST) στους λήπτες νεφρών

από συγγενείς ζωντανούς δότες. Πιθανόν οφείλεται σε συνδυασμό κυτταρικής και αντισωματικής ανοσιακής απάντησης. Οι κυτταρικές διηθήσεις μπορεί να μην είναι τόσο έντονες όσο στην οξεία απόρριψη. Η επιταχυνόμενη οξεία απόρριψη είναι δύσκολο να αντιμετωπισθεί με τις μορφές ανοσοκαταστολής που υπάρχουν σήμερα και μπορεί να οδηγήσει σε πρόωμη απώλεια του μοσχεύματος.

### Οξεία απόρριψη

Η οξεία απόρριψη συμβαίνει στο 30% περίπου των νεφρικών μεταμοσχεύσεων και δεν αποτελεί σημαντική αιτία απώλειας του μοσχεύματος κατά τον πρώτο χρόνο της μεταμόσχευσης. Η χρήση του μυκοφαινολικού οξέως (MMF, CellCept) έχει ελαττώσει το ποσοστό απόρριψης ακόμη περισσότερο<sup>50</sup> και σήμερα ποσοστό μικρότερο του 10% των ασθενών με οξεία απόρριψη θα χάσει τελικά το μόσχευμα εξαιτίας αυτής καθεαυτής της απόρριψης. Έτσι η βλάβη από την οξεία απόρριψη δεν εντοπίζεται στην άμεση απώλεια του μοσχεύματος. Παρόλο που υπάρχει κάποια νοσηρότητα και μερικές φορές θνητότητα που σχετίζεται με την αύξηση της ανοσοκαταστολής για την αντιμετώπιση της απόρριψης, η κύρια βλάβη της οξείας απόρριψης εντοπίζεται στην μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος. Πρόσφατες μελέτες συνδέουν τα επεισόδια οξείας απόρριψης με την απώλεια μοσχευμάτων που οφείλεται σε χρόνια απόρριψη<sup>51</sup>.

Η οξεία απόρριψη, η οποία γενικά συμβαίνει μέρες ή και εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση, είναι μια συστηματική φλεγμονώδης διαταραχή, η οποία όταν εκδηλωθεί πλήρως μπορεί να προκαλέσει πολλά συστηματικά συμπτώματα, όπως πυρετό, ρίγος, μυαλγίες και αρθραλγίες και τοπικά φαινόμενα όπως διόγκωση και ευαισθησία του μοσχεύματος. Πολλά από τα συμπτώματα αυτά είναι εκδηλώσεις ελευθέρωσης ή παραγωγής κυτταροκινών (π.χ. έκλυση TNF, IL-1 και αύξηση της παραγωγής IL-2 και IFN- $\gamma$  πριν από την ανάπτυξη της τυπικής διάμεσης διήθησης). Σήμερα που χρησιμοποιούνται ισχυροί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, τα γενικά συμπτώματα της οξείας απόρριψης δεν είναι συχνό εύρημα και οι μόνες εκδηλώσεις είναι η αύξηση της κρεατινίνης του ορού ή η αποτυχία να πέσει σε φυσιολογικά επίπεδα. Η διάγνωση της οξείας απόρριψης πρέπει να είναι άμεση με τη διενέργεια βιοψίας και η αντιμετώπισή της το ίδιο, με την άμεση χορήγηση της κατάλληλης αντιαπορριπτικής θερα-

πείας για την αποφυγή μη αναστρέψιμης βλάβης του μοσχεύματος. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν την ύπαρξη σιωπηλών απορρίψεων οι οποίες δε διαφέρουν ιστολογικά από τις κλινικά εμφανείς οξείες απορρίψεις, αλλά δεν παρουσιάζουν διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και εκδηλώνονται μετά την πάροδο διαιτίας ως χρόνια απόρριψη<sup>52</sup>. Η καθολικά ομολογούμενη έλλειψη των κλασικών συμπτωμάτων της απόρριψης και η διαπίστωση ύπαρξης σιωπηλών επεισοδίων οξείας απόρριψης καθιστά αναγκαία, τουλάχιστον προς το παρόν, την εφαρμογή πρωτοκόλλου βιοψιών στα μεταμοσχευτικά κέντρα για την αντιμετώπιση του φαινομένου της χρόνιας απόρριψης.

Περίπου το 90% των επεισοδίων οξείας απόρριψης οφείλονται σε κατ' εξοχήν κυτταρική δράση και αναστρέφονται μάλλον εύκολα με την κατάλληλη θεραπεία σε αντίθεση με τις απορρίψεις που σχετίζονται με αντισώματα που στρέφονται κατά του μοσχεύματος, των οποίων η αντιμετώπιση είναι μάλλον δύσκολη. Τα υπάρχοντα σήμερα στοιχεία υποστηρίζουν ότι τα CD4+ T λεμφοκύτταρα είναι σημαντικά για την έναρξη της απόρριψης ενώ τα CD8+ είναι απαραίτητα για την εξέλιξή της. Τα κυτταρολυτικά λεμφοκύτταρα και τα φυσικά κυτταροκτόνα φέρουν κυτταροπλασματικά κοκκία που περιέχουν τις κυτταρολυτικές ουσίες περφορίνη και γκρανζύμη B. Η εξωκύτωση των κοκκίων ελευθερώνει τα μόρια αυτά και προκαλεί προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση)<sup>53</sup>.

Ποσοστό 5-10% των επεισοδίων απόρριψης οφείλεται σε χυμική άνοση απάντηση και είναι πιο δύσκολο να αντιμετωπισθεί. Η συμμετοχή των ειδικών κατά του δότη IgG αντισωμάτων που στρέφονται εναντίον αλλοαντιγόνων των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενεργοποιεί το συμπλήρωμα και οδηγεί σε αγγειακή βλάβη του μοσχεύματος. Η περιαγγειακή διήθηση με T κύτταρα, φυσικά κυτταροκτόνα και μονοκύτταρα και η σωληναριίτιδα που συνοδεύεται από αγγείιτιδα στη βιοψία είναι χαρακτηριστικές της οξείας απόρριψης. Σε βαριές μορφές δυνατό να παρατηρηθεί απόφραξη των αγγείων και διάμεση αιμορραγία.

### Πρόληψη της οξείας απόρριψης

Εφόσον η απάντηση στη βλάβη της μεταμόσχευσης αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην πρόκληση της οξείας απόρριψης, θα πρέπει να ληφθούν όλα εκείνα τα μέτρα τα οποία θα ελαχιστοποιήσουν την βαρύτητα της βλάβης κατά τη μεταμόσχευση. Στα μέτρα αυτά περιλαμβάνονται:

α) η διατήρηση άριστης αιμάτωσης στους νεφρούς του δότη. Η υποογκαιμία, τα νευρογενή αίτια και η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι οι βασικοί παράγοντες νεφρικής ισχαιμίας<sup>54</sup>

β) η άριστη οξυγόνωση του δότη

γ) η αντιμετώπιση οποιασδήποτε λοίμωξης του δότη

δ) η ελαχιστοποίηση του χρόνου ψυχρής ισχαιμίας

ε) η πολύ προσεκτική χειρουργική τεχνική με ελαχιστοποίηση των τραυματικών χειρισμών

στ) η επίτευξη της καλύτερης δυνατής αιμάτωσης του μοσχεύματος κατά τη διάρκεια του χειρουργείου αλλά και μετά από αυτό με διατήρηση άριστης ΑΠ.

ζ) θα πρέπει να ληφθούν επίσης υπόψη και να χρησιμοποιηθούν κατά περίπτωση τα ευρήματα της παλαιότερης και πρόσφατης έρευνας που φαίνεται ότι βοηθούν στην ελαχιστοποίηση της βλάβης του μοσχεύματος. Παλαιότερα αναφέρθηκε ότι η ενδοφλέβια χορήγηση αλλοπουρινόλης, καταλάσης, ναλοξόνης, χλωροπρομαζίνης πριν από την απολίνωση των αγγείων ελαττώνει τη βλάβη κατά την επαναιμάτωση των νεφρών<sup>54</sup>. Επίσης βελτιωμένα αποτελέσματα στις μεταμοσχεύσεις έχουν περιγραφεί μετά από *in* χρήση προστακυκλίνης, μεθυλοπρεδνιζολόνης, ξυλοκαΐνης και ανταγωνιστών του ασβεστίου<sup>54</sup>. Πρόσφατα αναφέρθηκε ελάττωση της νεφρικής βλάβης με τη χρήση αντισωμάτων κατά των μορίων προσκόλλησης<sup>45,47,55-57</sup>, αντισωμάτων κατά συνδιεγερτικών μορίων<sup>58</sup>, αυξητικών παραγόντων<sup>59,60</sup>, κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου<sup>61</sup> και της διεγερτικής ορμόνης των μελανοκυττάρων<sup>62-64</sup>.

### Θεραπεία της οξείας απόρριψης

Οι αρχές της θεραπείας της οξείας απόρριψης περιλαμβάνουν την ταχεία διάγνωση και την άμεση έναρξη αποτελεσματικής αντιπορριπτικής αγωγής. Έχει αποδειχθεί ότι τα μοσχεύματα με οξύ απορριπτικό επεισόδιο έχουν μικρότερη επιβίωση τον πρώτο και τον τρίτο χρόνο της μεταμόσχευσης από τα μοσχεύματα που δεν είχαν απόρριψη. Σημαντική επίπτωση στην επιβίωση των μοσχευμάτων έχει και η βαρύτητα της απόρριψης. Όσο μεγαλύτερη η άνοδος της κρεατινίνης και μεγαλύτερη η ιστολογική βαρύτητα του επεισοδίου, τόσο μικρότερη η επιβίωση των μοσχευμάτων στην πάροδο του χρόνου. Αρνητική επίπτωση στην επιβίωση των μοσχευμάτων έχει

και ο αριθμός των επεισοδίων απόρριψης. Επεισόδια απόρριψης μετά το πρώτο τρίμηνο της μεταμόσχευσης είναι εξαιρετικά κακής πρόγνωσης.

Η αντιπορριπτική θεραπεία θα πρέπει να στοχεύει στην πλήρη αναστροφή του απορριπτικού επεισοδίου, το συντομότερο δυνατό με την όσο το δυνατό μικρότερη καταστολή των αμυντικών δυνάμεων του οργανισμού που μπορεί να οδηγήσει σε ευκαιριακές λοιμώξεις. Προς το παρόν, τα κορτικοστεροειδή και τα αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα αποτελούν τα φάρμακα της αντιπορριπτικής αγωγής. Παράλληλα με την αντιπορριπτική αγωγή πρέπει να λαμβάνονται μέτρα κατά των ευκαιριακών λοιμώξεων. Τη θεραπεία δε της οξείας απόρριψης πρέπει να ακολουθεί τροποποίηση της ανοσοκαταστολής συντήρησης.

### Κορτικοστεροειδή

Δεν υπάρχει ομοφωνία για την καλύτερη δόση και οδό χορήγησης των κορτικοστεροειδών, όπως και δεν έχει αποφασισθεί με επιχειρήματα γιατί θα πρέπει να είναι το φάρμακο πρώτης εκλογής στην αντιμετώπιση της οξείας απόρριψης. Η ενδοφλέβια χορήγηση κορτιζόνης έχει χρησιμοποιηθεί για πολλά χρόνια ως η θεραπεία εκλογής από πολλά μεταμοσχευτικά κέντρα. Η δόση της κορτιζόνης ποικίλει από κέντρο σε κέντρο από τα 250 mg/d έως το 1 gr/d για 3-4 ημέρες. Όταν συγκρίθηκαν χαμηλές με υψηλές ενδοφλέβιες δόσεις μεθυλοπρεδνιζολόνης δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στη δυνατότητα αναστροφής της οξείας απόρριψης, ενώ αυτοί που πήραν τις μικρές δόσεις είχαν λιγότερες λοιμώξεις. Μετά τις ώσεις μεθυλοπρεδνιζολόνης, η από του στόματος δόση ελαττώνεται με γρήγορο ρυθμό. Η από του στόματος χορήγηση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, σε δόσεις που κυμαίνονται από 150 έως 600 mg/d και στη συνέχεια ελαττώνονται σε διάστημα 1-3 εβδομάδων, έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στην αναστροφή της οξείας απόρριψης. Εντούτοις, η από του στόματος αντιπορριπτική αγωγή με κορτικοστεροειδή έχει συνδεθεί με αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, που φαίνεται ότι σχετίζονται με τη διάρκεια της θεραπείας και από ορισμένους με αυξημένο ποσοστό αποτυχίας<sup>65</sup>.

Πλεονέκτημα των κορτικοστεροειδών είναι η εύκολη χορήγσή τους, που μπορεί να γίνει και στο εξωτερικό ιατρείο, καθώς και το χαμηλό τους κόστος. Από την άλλη μεριά υπάρχει ο κίνδυνος

της μη πλήρους αναστροφής του απορριπτικού επεισοδίου ή της υποτροπής του, της χρόνιας απόρριψης, καθώς και η πιθανότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων δράσεων των κορτικοστεροειδών. Οι οξείες απορρίψεις δεν απαντούν στις ώσεις μεθυλοπρεδνιζολόνης σε ποσοστό 10-20% και τότε απαιτείται χορήγηση αντιλεμφοκυτταρικών αντισωμάτων σαν θεραπεία διάσωσης.

### Πολυκλωνικά αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα

Τα πολυκλωνικά αντισώματα (ATG, ALG) έχει αποδειχθεί ότι αναστρέφουν το 90% περίπου των οξέων απορριπτικών επεισοδίων και είναι πιο αποτελεσματικά σαν φάρμακα πρώτης εκλογής για την αναστροφή της οξείας απόρριψης (ταχύτερη απάντηση, λιγότερα επεισόδια υποτροπής της απόρριψης, καλύτερη επιβίωση μοσχεύματος) σε σύγκριση με τα αποτελέσματα των στεροειδών σε μεταμοσχεύσεις από συγγενή και πτωματικό δότη, είτε αυτοί έπαιρναν αζαθειοπρίνη είτε κυκλοσπορίνη. Οι παράγοντες αυτοί αποδείχθηκαν αποτελεσματικοί στη θεραπεία των απορριπτικών επεισοδίων που ήταν ανθεκτικά στην κορτιζόνη. Η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη χορηγείται ενδοφλεβίως σε ημερήσια δόση 10-20 mg/kg για 10-14 ημέρες.

### ΟΚΤ3

Κατά την προ της κυκλοσπορίνης περίοδο το ΟΚΤ3 αποδείχτηκε αποτελεσματικό στο 94% των περιπτώσεων οξείας απόρριψης, συγκρινόμενο με το 74% αναστροφής στις περιπτώσεις που πήραν μεθυλοπρεδνιζολόνη. Στην μετά την κυκλοσπορίνη περίοδο υπάρχουν μη ελεγχόμενες μελέτες που αποδεικνύουν ότι είναι εξίσου αποτελεσματικό, τόσο σαν θεραπεία πρώτης εκλογής όσο και σαν θεραπεία διάσωσης<sup>66</sup>. Το ΟΚΤ3 χορηγείται σε ημερήσια ενδοφλέβια δόση 5 mg για 10 - 15 ημέρες. Κατά την χορήγηση του ΟΚΤ3 οι ανταγωνιστές της καλσινευρίνης διακόπτονται τελείως και χορηγούνται ξανά την δέκατη ημέρα της αντιαπορριπτικής θεραπείας. Ο έλεγχος της δράσης του ΟΚΤ3, καθώς και των πολυκλωνικών αντισωμάτων, γίνεται με τον προσδιορισμό των υποπληθυσμών των λεμφοκυττάρων και η δόση τροποποιείται ανάλογα με την κάθαρση των λεμφοκυττάρων από την περιφέρεια. Το επιχείρημα ότι η θεραπεία της απόρριψης με ΟΚΤ3 ελαττώνει τις ανάγκες σε κορτικοστεροειδή δεν ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα, δεδομένου ότι

τις δυο πρώτες ημέρες απαιτούνται υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών.

Τα πολυκλωνικά αντισώματα και το ΟΚΤ3 είναι τα φάρμακα εκλογής για απορρίψεις ανθεκτικές στην κορτιζόνη και για απορρίψεις όπου υπάρχουν στοιχεία ταχέως εξελισσόμενης ανοσολογικής βλάβης (ολιγουρία με αγγειακή απόρριψη ή υποτροπή απόρριψης μετά από θεραπεία με κορτικοστεροειδή). Η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα των αντιλεμφοκυτταρικών αντισωμάτων στην αναστροφή της απόρριψης έναντι των κορτικοστεροειδών συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων από ιούς και λεμφοϋπερπλαστικής νόσου. Μειονέκτημά τους επίσης είναι το υψηλό κόστος και η ανάγκη θεραπείας στο Νοσοκομείο. Επίσης, δεν πρέπει να παραβλέπονται και οι άμεσες και οξείες ανεπιθύμητες δράσεις των φαρμάκων αυτών. Οι ασθενείς που είναι σε θεραπεία διάσωσης με αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα, λόγω ανθεκτικότητας στην κορτιζόνη, καταστέλλονται πολύ έντονα. Σήμερα, η πρακτική είναι να χορηγούνται ώσεις κορτιζόνης και να αποφεύγεται η χρήση αντιλεμφοκυτταρικών αντισωμάτων από την αρχή.

Υπάρχουν περιπτώσεις κατά τις οποίες η απάντηση στην αντιαπορριπτική θεραπεία δεν είναι εμφανής. Τα στοιχεία που μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η ανοσιακή απάντηση του λήπτη έχει ανασταλλεί και ελέγχεται, είναι η αύξηση του ποσού των ούρων και η πτώση της κρεατινίνης του ορού. Όταν όμως η κρεατινίνη ορού παραμένει υψηλή ή συνεχίζει να ανεβαίνει τότε τίθεται το ερώτημα εάν ο άρρωστος δεν απάντησε στην αντιαπορριπτική αγωγή ή χρειάζεται μια περίοδος ανάρρωσης πριν η κάθαρση της κρεατινίνης επιστρέψει στα προ της απόρριψης επίπεδα. Η διενέργεια βιοψίας του μοσχεύματος είναι επιτακτική σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη βιοψία. Σε περίπτωση που έχει προηγηθεί βιοψία είναι λογικό να περιμένουμε 1-3 ημέρες μετά τη τελευταία ώση κορτιζόνης για να εκτιμήσουμε τα σημεία ανάρρωσης του μοσχεύματος και να επαναλάβουμε τη βιοψία πριν να αρχίσουμε θεραπεία με αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα. Όταν έχουν προηγηθεί δυο θεραπείες με αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα κατά το προηγούμενο εξάμηνο, ο κίνδυνος κακοήθειας και ευκαιριακής λοίμωξης αυξάνει τόσο που μπαίνει το ερώτημα εάν αξίζει να χορηγηθεί επιπλέον ανοσοκαταστολή για το συγκεκριμένο μόσχευμα. Υπό ομαλές συνθήκες, ο ασθενής μετά τις ώσεις κορτιζόνης και αγωγή 10-14 ημερών με ΟΚΤ3, θα πρέπει να έχει αναρρώσει από την ΟΣΝ που συχνά συνοδεύει

την απόρριψη. Αποτυχία βελτίωσης της κρεατινίνης και της διούρησης μετά το τέλος της αγωγής με ΟΚΤ3 δε σημαίνει επανάληψη της βιοψίας ή της αγωγής. Εάν το σπινθηρογράφημα δείξει ότι ο νεφρός είναι βιώσιμος, χορηγείται μια σχετικά έντονη ανοσοκαταστολή συντήρησης (3 gr/d MMF και θεραπευτικές δόσεις ανταγωνιστών της καλσινευρίνης). Εάν, μετά το χειρισμό αυτό, η διούρηση δεν αποκατασταθεί μέσα σε μια με δυο εβδομάδες, η επανάληψη της βιοψίας θα μας δώσει τα στοιχεία βιωσιμότητας ή μη του νεφρού. Η ύπαρξη στοιχείων οξείας απόρριψης απαιτεί πλήρη μεταβολή στη χρήση του ανταγωνιστή της καλσινευρίνης ή την χορήγηση ενός νέου παράγοντα.

Συμπερασματικά, η αντιαπορριπτική αγωγή θα πρέπει να εξατομικεύεται. Θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνονται υπόψη οι παράγοντες κινδύνου του λήπτη, εάν δηλαδή είναι η πρώτη ή μεταγενέστερη μεταμόσχευση, ο βαθμός ευαισθητοποίησης πριν από τη μεταμόσχευση και η βαρύτητα του επεισοδίου. Μια λογική προσέγγιση του προβλήματος θα ήταν η απόφαση για τη μορφή της αντιαπορριπτικής αγωγής να εξαρτάται από την ιστολογική βαρύτητα του επεισοδίου, δηλαδή ήπιες απορρίψεις (Grade I) να αντιμετωπίζονται με μεθυλοπρεδνιζολόνη, μετρίου βαθμού απορρίψεις (Grade II) να αντιμετωπίζονται με πολυκλωνικά αντισώματα και απορρίψεις με αγγειακή συμμετοχή (Grade III) να αντιμετωπίζονται με χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων (ΟΚΤ3).

### ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΤΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Παρά την μεγάλη ελάττωση του αριθμού των επεισοδίων οξείας απόρριψης και τη βελτίωση της επιβίωσης των νεφρικών μοσχευμάτων τον πρώτο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση, η μακροχρόνια επιβίωση δεν έχει βελτιωθεί. Η ημιπερίοδος ζωής των πτωματικών νεφρικών μοσχευμάτων παραμένει στα 8 – 9 χρόνια<sup>67</sup>. Βασική αιτία της απώλειας των νεφρικών μοσχευμάτων είναι η χρόνια απόρριψη. Κλινικά η χρόνια απόρριψη του μοσχεύματος καθορίζεται ως η μη αναστρέψιμη και προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, που συμβαίνει τουλάχιστον τρεις μήνες μετά τη μεταμόσχευση, συνοδευόμενη από υπέρταση και άλλοτε άλλου βαθμού λευκωματουρία, η οποία σε διάστημα μηνών ή ετών οδηγεί σε απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος.

Η "χρόνια απόρριψη του μοσχεύματος" είναι όρος που χρησιμοποιείται ευρέως, αλλά σταδιακά αντικαθίσταται από τον πιο ακριβή "χρόνια νεφρο-

πάθεια του μοσχεύματος". Η αλλαγή αυτή αντανακλά την αυξανόμενη εκτίμηση ότι πολλοί από τους παράγοντες που οδηγούν στην απώλεια των μοσχευμάτων δεν είναι ανοσιακής υφής, αλλά είναι παρόμοιοι με τους παράγοντες που προκαλούν την μη αναστρέψιμη απώλεια της λειτουργίας των ιθαγενών νεφρών.

Ο όρος χρόνια αγγειακή απόρριψη που χρησιμοποιήθηκε σαν συνώνυμο του όρου χρόνια απόρριψη έχει κύριο παθολογοανατομικό χαρακτηριστικό την υπερπλασία του έσω χιτώνα των αγγείων, που συνδυάζεται με σπειραματοσκλήρυνση ή σπειραματοπάθεια μοσχεύματος και διάμεση ίνωση ή σωληναριακή ατροφία. Τα κοινά χαρακτηριστικά της χρόνιας απόρριψης στα συμπαγή όργανα είναι περιαγγειακή φλεγμονή, λέπτυνση του μέσου χιτώνα των αγγείων με εστιακή νέκρωση των μυοκυττάρων, εστιακή ρήξη του έσω ελαστικού πετάλου και συγκεντρική γενικευμένη πάχυνση του έσω χιτώνα με διηθήσεις των λείων μυϊκών ινών από T λεμφοκύτταρα και μακροφάγα. Η απουσία αρτηριακών βλαβών δεν αποκλείει τη χρόνια απόρριψη. Οι βιοψίες συχνά δεν περιέχουν μέσου και μεγάλου μεγέθους αρτηρίες, όπου είναι συνηθισμένες οι βλάβες της χρόνιας απόρριψης. Επιπλέον η πάχυνση του έσω χιτώνα μπορεί να μην είναι ομοιόμορφη και να μη φαίνεται στη βιοψία παρόλο που περιέχονται αρτηρίες στις τομές. Η σπειραματική σκλήρυνση και η διάμεση ίνωση είναι μη ειδικές μεταβολές που μπορεί να οφείλονται σε άλλα αίτια όπως π.χ. οι με την ηλικία σχετιζόμενες βλάβες, που είναι παρούσες στο νεφρό τη στιγμή της μεταμόσχευσης (απαραίτητη η λήψη νεφρικού ιστού κατά την μεταμόσχευση για σύγκριση με μεταγενέστερες βιοψίες), προηγούμενα επεισόδια οξείας απόρριψης, τοξικότητα από φάρμακα, λοίμωξη κλπ. Χαρακτηριστικά ειδικά της χρόνιας απόρριψης θεωρούνται, πρόσφατα, ο διαχωρισμός και η διαστρωμάτωση (splitting and lamination) της βασικής μεμβράνης των περισωληναριακών τριχοειδών που παρατηρείται στο 60% των μοσχευμάτων με χρόνια έκπτωση της λειτουργίας. Τα ευρήματα αυτά δεν παρατηρούνται στη χρόνια τοξικότητα από κυκλοσπορίνη και την υπέρταση και είναι ορατά μόνο στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο<sup>68</sup>.

Η ταξινόμηση κατά Banff βαθμολογεί την χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος στηριζόμενη στο βαθμό διάμεσης ίνωσης και σωληναριακής ατροφίας<sup>69</sup> ενώ άλλοι θεωρούν απαραίτητη την αναφορά της αρτηριοσκλήρυνσης των αγγείων στη νεφρική βιοψία. Άλλοι τέλος έχουν προσ-



διορίζει την κατάσταση εκείνη που χαρακτηρίζεται από μη αναστρέψιμη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, παρουσία λευκωματουρίας (>750 mg/24 h) και υπέρτασης, ενώ τα ευρήματα της νεφρικής βιοψίας περιλαμβάνουν διάμεση ίνωση, σωληναριακή ατροφία και πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος που αφορά των έσω χιτών.

Τα αίτια της χρόνιας νεφροπάθειας του μοσχεύματος (Πίνακας 1), της οποίας η παθοφυσιολογία είναι ασαφώς καθορισμένη, μπορούν να διακριθούν αυθαίρετα σε ανοσολογικά και μη ανοσολογικά.

**Πίνακας 1. Αίτια χρόνιας νεφροπάθειας του μοσχεύματος**

Ανοσολογικά	Μη ανοσολογικά
Οξεία απόρριψη	Μικρός αριθμός νεφρώνων
Φτωχή HLA συμβατότητα	Υπέρταση
Προηγούμενη ευαισθητοποίηση	Υπερλιπιδαιμία
Μη επαρκής ανοσοκαταστολή	Λοίμωξη από CMV (απώτερη)
Μη συμμόρφωση	Τοξικότητα από κυκλοσπορίνη
Καθυστερημένη έναρξη λειτουργίας του μοσχεύματος	

**Ανοσολογικοί παράγοντες**

*Επεισόδια οξείας απόρριψης*

Ο σημαντικότερος παράγοντας στην ανάπτυξη χρόνιας νεφροπάθειας του μοσχεύματος είναι τα επεισόδια οξείας απόρριψης που συμβαίνουν τον πρώτο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση. Πιστεύεται ότι τα περισσότερα του ενός επεισόδια οξείας απόρριψης και αυτά που συμβαίνουν σε απώτερο χρονικό διάστημα μετά από τη μεταμόσχευση έχουν μεγαλύτερη επίπτωση στην απώτερη λειτουργία του μοσχεύματος από ότι τα μεμονωμένα επεισόδια οξείας απόρριψης, που συμβαίνουν τους δύο πρώτους μήνες μετά τη μεταμόσχευση <sup>70</sup>. Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας είναι και ο ιστοπαθολογικός τύπος της οξείας απόρριψης <sup>71</sup>. Έχει εκτιμηθεί ότι η ημιπερίοδος ζωής των μοσχευμάτων χωρίς επεισόδια απόρριψης είναι 13 έτη, ενώ των μοσχευμάτων με απόρριψη 6 έτη.

Η ιστολογική παρακολούθηση των μοσχευμάτων που είχαν επεισόδιο απόρριψης αποκαλύπτει συχνά επίμονη φλεγμονώδη διήθηση. Κοινά

χαρακτηριστικά όλων των μοσχευμάτων που υφίστανται χρόνια απόρριψη είναι η περιαγγειακή διήθηση και αρτηριοσκληρόνωση, που προσβάλλει τις ενδοτοιχωματικές αρτηρίες στις οποίες πολλές φορές συνυπάρχουν οξείες και χρόνιες βλάβες. Πιθανόν χαμηλού βαθμού επαναλαμβανόμενες επιθηλιακές βλάβες προκαλούν την έκκριση κυτταροκινών που καταλήγουν σε παραγωγή ινικής, μορίων προσκόλλησης και φλεγμονώδεις μεσολαβητές που είναι υπεύθυνοι για τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών και τελικά οδηγούν σε αποφρακτική αγγειοπάθεια, ίνωση και σπειραματοσκληρόνωση. Η έκφραση μέσα στο μόσχευμα του mRNA του TGF-β έχει διαπιστωθεί ότι σχετίζεται με το βαθμό διάμεσης ίνωσης του μοσχεύματος.

*Ιστοσυμβατότητα*

Για πολλά χρόνια η καλύτερη πρόγνωση των μοσχευμάτων από συγγενή ζωντανό δότη θεωρούνταν ότι οφείλονταν στην καλύτερη συμβατότητα. Σήμερα, μετά τη λήψη οργάνων από συζύγους, γνωρίζουμε ότι η κατάσταση του μοσχεύματος τη στιγμή της μεταμόσχευσης, είναι ένας πολύ σημαντικός, ανεξάρτητος από την ιστοσυμβατότητα παράγοντας για την επιβίωση των μοσχευμάτων <sup>71</sup>. Η σημασία της ιστοσυμβατότητας είναι σημαντική και γίνεται εμφανής όταν υπάρχει μηδενική διαφορά αντιγόνων ιστοσυμβατότητας μεταξύ δότη και λήπτη. Η μηδέν διαφορά στις πτωματικές μεταμοσχεύσεις συνδυάζεται με επιβίωση μοσχεύματος και ημιπερίοδο ζωής που φτάνει το 80% και τα πέντε χρόνια αντίστοιχα.

*Προηγούμενη ευαισθητοποίηση*

Η συχνότητα της χρόνιας νεφροπάθειας του μοσχεύματος είναι μεγαλύτερη στους λήπτες πτωματικών μοσχευμάτων συγκριτικά με αυτή που παρατηρείται στους λήπτες μοσχευμάτων από ζωντανό δότη. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην έκφραση ιστικών αντιγόνων, όταν οι νεφροί αυτοί έχουν οξεία σωληναριακή νέκρωση. Η παρατεταμένη ψυχρή ισχαιμία και η φτωχή ιστοσυμβατότητα αυξάνουν την έκφραση των αντιγόνων τάξης II από τα σωληνάκια, γεγονός που μπορεί να σχετίζεται με την μακροχρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος. Επιπρόσθετα, τα υψηλά κυτταροτοξικά αντισώματα και η προηγούμενη μεταμόσχευση επίσης προδιαθέτουν στην ανάπτυξη χρό-

νιας απόρριψης. Είναι γνωστό ότι η επιβίωση του μοσχεύματος στην επαναμεταμόσχευση συνεχίζει να είναι μικρότερη από αυτήν του πρώτου μοσχεύματος.

### *Μη επαρκής ανοσοκαταστολή*

Η σημασία των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας φαίνεται από το γεγονός της ανάγκης για εφ' όρου ζωής ανοσοκαταστολή για τη διατήρηση του μοσχεύματος. Η μη συμμόρφωση είναι μια πολύ σημαντική αιτία απώλειας του μοσχεύματος<sup>72</sup>. Παρόλο που μερικοί από τους, από μακρού χρόνου σταθερούς μεταμοσχευμένους, ασθενείς θα συνεχίσουν να διατηρούν το μόσχευμα και μετά τη διακοπή της ανοσοκαταστολής, δεν πρέπει να ενθαρρύνουμε αυτήν την πολιτική, εκτός και εάν υπάρχει πολύ σοβαρός λόγος (βαριά λοίμωξη ή καρκίνος).

Ενώ τα επεισόδια οξείας απόρριψης είναι συχνά και θεωρούνται σύνθηρες φαινόμενο κατά την άμεση μεταμοσχευτική περίοδο, τα επεισόδια οξείας απόρριψης κατά την απώτερη μεταμοσχευτική περίοδο είναι ασυνήθη. Έχει εκτιμηθεί ότι τα επεισόδια οξείας απόρριψης είναι υπεύθυνα για την απώλεια του 10% των μοσχευμάτων που χάνονται κατά την απώτερη μεταμοσχευτική περίοδο. Δεν είναι γνωστός ο ρόλος της οξείας απόρριψης, που δεν εκδηλώνεται κλινικά ή βιοχημικά, στην μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος.

Η ανάπτυξη οξείας απόρριψης σε ένα προηγούμενα σταθερό ασθενή εγείρει την υποψία μη συμμόρφωσης ή ανεπάρκειας της ανοσοκαταστολής. Έχουν αναφερθεί σε μερικές μελέτες απώλειες μοσχευμάτων οφειλόμενες σε μη συμμόρφωση, που φθάνουν το 30% του συνόλου των απωλειών μοσχευμάτων. Σε νεαρούς ενήλικες, η μη συμμόρφωση είναι η πιο συχνή αιτία απώλειας μοσχεύματος.

Επεισόδια οξείας απόρριψης έχουν περιγραφεί και 20 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση. Παρά την πιθανότητα νεφροτοξικότητας από κυκλοσπορίνη, τα υπάρχοντα στοιχεία υποστηρίζουν ότι ασθενείς με κάπως υψηλότερα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα τα πάνε καλύτερα σε μακροχρόνια βάση από ότι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα. Επίσης, η διακοπή της κορτιζόνης μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την επιβίωση του μοσχεύματος.

### *Καθυστερημένη έναρξη λειτουργίας του μοσχεύματος*

Η καθυστερημένη έναρξη της λειτουργίας του μοσχεύματος σχετίζεται με φτωχή επιβίωση του μοσχεύματος που οφείλεται στην ισχαιμική βλάβη (συνδυασμός μηχανικής και ανοσολογικής βλάβης). Έχει υποστηριχθεί ότι η ισχαιμία και η οξειδωτική βλάβη από την επαναιμάτωση των ισχαιμικών νεφρών μπορεί να προκαλέσει αύξηση της έκφρασης των MHC μορίων και παραγωγή κυτταροκινών, μεταβολές που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε οξεία απόρριψη. Τεχνικοί και φαρμακολογικοί χειρισμοί μπορεί να βελτιώσουν το επίσημο ποσοστό επιβίωσης. Η απάντηση όμως στην ισχαιμική βλάβη είναι πολύπλοκη και μπορεί να προκαλέσει αύξηση της ανοσογένειας του μοσχεύματος και χρόνιες ιστολογικές μεταβολές που παρατηρούνται στη χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος.

### **Μη ανοσολογικοί παράγοντες**

#### *Ο αριθμός των νεφρώνων και η υπερδιήθηση*

Η σχέση του αριθμού των νεφρώνων στο μόσχευμα με την επιβίωσή του είναι θέμα υπό συζήτηση. Υπάρχουν περιπτώσεις που ο αριθμός των λειτουργούντων νεφρώνων του μοσχεύματος δεν αρκεί για της ανάγκες του λήπτη. Το μόσχευμα αυτό είναι επιρρεπές σε χρόνια απώλεια της λειτουργίας του. Ο αριθμός των νεφρώνων μπορεί να είναι χαρακτηριστικό του μοσχεύματος (ηλικία δότη, φύλο, το μέγεθος των νεφρών του δότη, η φυλή του δότη, η κρεατινίνη κατά την έξοδο του ασθενούς από την κλινική μετά τη μεταμόσχευση) ή αποτέλεσμα περιεγχειρητικών γεγονότων, όπως π.χ. ο χρόνος ψυχρής ισχαιμίας και η οξεία σωληναριακή νέκρωση. Έχει προταθεί ότι η υπερδιήθηση των υπολειπόμενων νεφρώνων, τους κάνει επιρρεπείς σε χρόνια καταστροφή με ένα τρόπο παρόμοιο με αυτόν που έχει προταθεί να εξηγήσει την απώλεια λειτουργίας των πασχόντων νεφρώνων ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Οι μέχρι σήμερα μελέτες, που συσχέτισαν το βάρος του δότη με το βάρος του λήπτη, έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η περιεγχειρητική καταστροφή του μοσχεύματος μπορεί να συμβάλει σε μη ειδική βλάβη του νεφρικού ιστού, ελευθέρωση κυτταροκινών, αύξηση της έκφρασης των επιφανειακών κυτταρικών δεικτών και των μορίων προσκόλλησης και χημειο-

ταξία των ουδετερόφιλων με συνεχείς κύκλους βλάβης και διόρθωσης<sup>73</sup>.

### **Άλλοι παράγοντες**

Η συστηματική αρτηριακή υπέρταση μπορεί να επιδεινώσει και να διαιωνίσει την αγγειακή βλάβη που σχετίζεται με τη νεφροπάθεια του μοσχεύματος και έχει κοινά χαρακτηριστικά με την υπερτασική νεφροσκλήρυνση.

Η υπερλιπιδαιμία έχει συνδεθεί με τη νεφροπάθεια του μοσχεύματος. Η λευκωματίνη του ορού, η λευκωματουρία και τα τριγλυκερίδια του ορού έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο χρόνιας απόρριψης του μοσχεύματος. Κάποιες από τις νεφρικές βλάβες που παρατηρούνται σε πειραματικά μοντέλα υπερλιπιδαιμίας μιμούνται αυτές που παρατηρούνται στη χρόνια απόρριψη του μοσχεύματος. Τα μοσχεύματα με χρόνια απόρριψη μπορεί να παρουσιάσουν στοιχεία τοξικότητας κυκλοσπορίνης.

Η υπόθεση ότι μικροβιακοί παράγοντες διεγείρουν μια ποικιλία κυτταροκινών που μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων είναι βάσιμη. Οι κυτταροκίνες αυτές έχουν προπνηκτική δράση στο αγγειακό ενδοθήλιο και προκαλούν πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και μπορούν επίσης να ενεργοποιήσουν το σύστημα μακροφάγων-μονοκυττάρων. Η ελάττωση της ανοσοκαταστολής, που συχνά εφαρμόζεται σε κλινικό επίπεδο μπορεί να οδηγήσει σε απόρριψη αλλά σίγουρες αποδείξεις των ανωτέρω δεν υπάρχουν. Η λοίμωξη από CMV έχει συνδεθεί κλινικά και πειραματικά με την χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος, στις μεταμοσχεύσεις ήπατος και καρδιάς. Σε βιοψίες από νεφρούς είχε προταθεί μια ειδική πειραματική βλάβη, χωρίς τελικά να αποδειχθεί. Μέχρι σήμερα δεν έχει αποδειχθεί ότι η λοίμωξη από CMV προκαλεί χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος. Έχει εκτιμηθεί ότι η ηλικία του δότη παίζει σημαντικό ρόλο στη μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος<sup>74</sup>.

### **Διάγνωση της χρόνιας νεφροπάθειας του μοσχεύματος**

#### *Κλινικά χαρακτηριστικά*

Η χρόνια απόρριψη, τυπικά, συμβαίνει σε ασθενείς που είχαν επεισόδια απόρριψης, ιδιαίτερα όταν αυτά τα επεισόδια ήταν πολλά ή η ανά-

κτηση της προηγούμενης νεφρικής λειτουργίας, όπως αυτή φαίνεται από τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού, δεν ήταν πλήρης. Εμφανίζεται σαν περιορισμός της νεφρικής λειτουργίας, με διάφορης βαρύτητας λευκωματουρία και υπέρταση. Σπάνια συμβαίνει τους τρεις πρώτους μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Η χρονική διαδρομή μέχρι την πλήρη ανεπάρκεια του μοσχεύματος ποικίλει από μήνες έως έτη. Στις περισσότερες περιπτώσεις η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας είναι μη αναστρέψιμη, παρόλο που υπάρχουν περιπτώσεις με αυτόματη υποχώρηση ή διακοπή της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Η λευκωματουρία είναι συνήθως μέτρια (1-3 gr/d), χωρίς να αποκλείεται και βαριά λευκωματουρία που να προκαλεί νεφρωσικό σύνδρομο. Η χρόνια απόρριψη είναι η πιο συχνή αιτία νεφρωσικού συνδρόμου στις μεταμοσχεύσεις.

Η νεφρική λειτουργία στη χρόνια απόρριψη ελέγχεται με την παρακολούθηση των επιπέδων της κρεατινίνης του ορού. Η κάθαρση της κρεατινίνης μπορεί να υπερεκτιμήσει την πραγματική GFR του ασθενούς, όταν υπάρχει νεφρική ανεπάρκεια και λευκωματουρία. Τα αρχικά στάδια της δυσλειτουργίας του μοσχεύματος μπορεί να συνοδεύονται από μικρές αυξήσεις των επιπέδων της κρεατινίνης του ορού, ενώ, αντίθετα, μικρές μεταβολές της GFR προκαλούν μεγάλες αλλαγές στα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού, καθώς πλησιάζει η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

#### *Διαφορική διάγνωση*

Η χρόνια απόρριψη πρέπει να διαφοροδι-γιγνώσκεται από άλλες αιτίες απότερης νεφρικής ανεπάρκειας. Η πρώιμη διαφοροδιάγνωση από τη χρόνια αποφρακτική νεφροπάθεια είναι σημαντική. Επίσης το ίδιο σημαντικό είναι η διαφοροδιάγνωση από την τοξικότητα της κυκλοσπορίνης και του FK506 (Πίνακας 2), την υποτροπή της νόσου και τη de novo πειραματονεφρίτιδα.

Η απουσία ιστορικού απόρριψης, υπέρτασης και λευκωματουρίας θα πρέπει να προκαλεί σκεπτικισμό για τη διάγνωση της χρόνιας απόρριψης. Ένα υπερηχογράφημα θα πρέπει να γίνει τουλάχιστον μια φορά, για να αποκλεισθούν αποφρακτικά αίτια νεφρικής δυσλειτουργίας και η περίπτωση της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας θα πρέπει να θεωρείται ενδεχόμενη, ιδιαίτερα εάν συνυπάρχει και βαριά υπέρταση και υψηλός αιμα-

τοκρίτης. Η νεφρική βιοψία δίνει την τελική διάγνωση και επιτρέπει την εκτίμηση της βαρύτητας της βλάβης. Παράλληλα, διαπιστώνεται η συνύπαρξη ή όχι βλαβών οξείας απόρριψης, de novo σπειραματοπάθειας ή υποτροπής της πρωτοπαθούς νόσου.

Το σήμα κατατεθέν της χρόνιας απόρριψης είναι η αποφρακτική αγγειακή βλάβη που σχετίζεται με τυπικές διαμέσες και σπειραματικές βλάβες. Η χρόνια σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος και η de novo μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα είναι επίσης εκδηλώσεις της χρόνιας απόρριψης. Η βαρύτητα των ιστολογικών χαρακτηριστικών της χρόνιας απόρριψης σχετίζονται με τη διάρκεια της επιβίωσης του μοσχεύματος. Ο βαθμός έκφρασης της ακτίνης των μυϊκών ινών άλφα σχετίζεται καλά με την λειτουργία και την πρόγνωση της χρόνιας νεφροπάθειας του μοσχεύματος<sup>75</sup>. Τελικά, φαίνεται ότι δεν υπάρχει ένα μόνο σημείο ή βλάβη που να μπορεί να βάλει τη διάγνωση της χρόνιας νεφροπάθειας του μοσχεύματος, αλλά απαιτείται ένας αριθμός χρόνιων βλαβών που θα πρέπει να αφορούν όλα τα ανατομικά στοιχεία του νεφρού για να γίνει η εκτίμηση της πρόγνωσης.

### Θεραπεία

Προς το παρόν δεν υπάρχει ειδική θεραπεία και η καλύτερη ανοσοκαταστολή για το μόσχευμα με χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος δεν έχει ακόμη βρεθεί. Οι θεραπευτικές επιλογές είναι ίδιες με αυτές που υπάρχουν σε άτομα με χρόνια ανεπάρκεια των ιθαγενών νεφρών. Πρόσφατα, υποστηρίχθηκε ότι η προσθήκη του MMF στην

ανοσοκατασταλτική αγωγή ασθενούς με χρόνια νεφροπάθεια μοσχεύματος και η ελάττωση της δόσης της κυκλοσπορίνης είναι καλά ανεκτή και προκαλεί βραχυχρόνια βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας. Δεν έχει αποδειχθεί εάν το MMF σταθεροποιεί ή βελτιώνει τις αγγειακές βλάβες που έχουν εγκατασταθεί από την χρόνια απόρριψη. Ο παράγοντας αυτός ελαττώνει τη συχνότητα της χρόνιας απόρριψης ελαττώνοντας τα επεισόδια οξείας απόρριψης κατά την άμεση μεταμοσχευτική περίοδο. Ο ρόλος του FK506 και της ραπαμικίνης στην αντιμετώπιση της χρόνιας νεφροπάθειας του μοσχεύματος δεν είναι ακόμη γνωστός.

Εάν υπάρχει υποψία συνύπαρξης οξείας απόρριψης, θα πρέπει να δοθούν ώσεις κορτιζόνης, αλλά η θεραπεία αυτή δε θα πρέπει να επαναληφθεί αν δεν υπάρξει καμία απάντηση. Μονοκλωνικά και πολυκλωνικά αντισώματα δε θα πρέπει να χορηγούνται. Αύξηση της δόσης της κυκλοσπορίνης μπορεί να επιδεινώσει την δυσλειτουργία του μοσχεύματος και να αυξήσει την ήδη υπάρχουσα τοξικότητα.

Ταχύτερη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας έχει διαπιστωθεί στους ασθενείς με διαστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 90 mm/Hg. Σήμερα θεωρείται απαραίτητος ο καλός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης του αίματος. Μπορεί να υπάρχουν μερικά θεωρητικά οφέλη με τη χρήση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου, την χαμηλή σε λεύκωμα δίαιτα και τους υπολιπιδαιμικούς παράγοντες. Οι ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου και οι αποκλειστές των υποδοχών της αγγειοτενσίνης II είναι πιθανότατα τα

**Πίνακας 2. Ιστολογικά χαρακτηριστικά της χρόνιας απόρριψης συγκριτικά με την χρόνια τοξικότητα από κυκλοσπορίνη σε νεφρικά μόσχευμα**

	<b>Χρόνια νεφροπάθεια μοσχεύματος</b>	<b>Τοξικότητα από CsA</b>
Σπείραμα (μέγεθος) (βασ μεμβράνη) (τριχοειδή)	φυσιολογικό διπλασιασμός ανοιχτά	ελαττωμένο πάχυνση/φυσιολογική θρόμβωση ή εστιακή σπειρ/σκλήρυνση
Διάμεσος ιστός	διάμεση ίνωση	ίνωση κατά δεσμίδες
Σωληνάκια	σωληναριακή έκπτωση (drop out)	στικτή ατροφία σωληναρίων (patchy)
Αγγεία	υπερπλασία έσω χιτώνα υπερτροφία μέσου χιτώνα στένωση του αυλού	οξιδιακή υαλίνωση εναποθέσεις στο μέσο και έσω χιτώνα

αντιυπερτασικά εκλογής. Η μεταβολή της ενδοσπειραματικής πίεσης μπορεί να τροποποιήσει την εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας. Έχει αποδειχθεί ότι η αναστολή της δράσης των αγγειοτενσινών ελαττώνει την παραγωγή ινωδογόνου στα αγγεία και την αγγειακή βλάβη σε μοσχεύματα που έχουν εγκτεστημένη χρόνια νεφροπάθεια. Τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή καθώς είναι γνωστό ότι προκαλούν αναιμία, υπερκαλιαιμία και νεφρική δυσλειτουργία εφόσον υπάρχει στένωση της νεφρικής αρτηρίας.

Επίσης, θα πρέπει να θεραπεύεται και η υπερλιπιδαιμία. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Παρόλο που δεν υπάρχουν δεδομένα που να συνδέουν άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου με τη χρόνια απόρριψη, η απώλεια βάρους, ο καλός έλεγχος του διαβήτη και η διακοπή του καπνίσματος, σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς, μπορεί να ελαττώσουν το ρυθμό εξέλιξης της χρόνιας απόρριψης<sup>76</sup>.

#### ABSTRACT

**Vergoulas G. Rejection of renal allograft. New concepts.** Hippokratia 2000, 4 (2): 51-65

Renal allograft rejection is the sum of a series of immunologic events which cause graft tissue damage and graft failure. During last years, it has been shown that acute allograft rejection is caused by specific alloantigen recognition (HLA -A, -B, -DR) and non-specific inflammation caused by kidney tissue damage during transplantation. Renal allograft rejection can be discriminated into: a) hyperacute rejection that takes place minutes or hours after transplantation and is due to specific preformed anti-HLA Class I and/or anti-ABO antibodies of the recipient against the donor antigens, b) accelerated acute rejection that takes place in a few days after renal transplantation and is due to recipient presensitization against the donor antigens, c) acute rejection that happens 30% of the recipient, days or months after transplantation and d) chronic allograft nephropathy, characterized by non-reversible and inexorable fall of graft function at least three months after transplantation, accompanied by hypertension and proteinuria. This kind of rejection causes graft loss after a few months or years. The main histopathologic

finding of chronic allograft nephropathy is intima hyperplasia of the vessel wall combined with glomerulosclerosis or transplant glomerulopathy and interstitial fibrosis or tubular atrophy. The factors that cause chronic allograft nephropathy are of immunologic and non-immunologic origin. Immunologic factors are acute rejection episodes, histocompatibility, previous sensitization, delayed graft function and non compliance with immunosuppressive therapy. Non-immunologic factors are the number of nephrons per kidney (donor/recipient size matching), arterial hypertension, dislipidemia and donor age.

There is no hyperacute rejection therapy. Grafts with accelerated acute rejection episode have no long term survival. Corticosteroids and antilymphocyte antibodies are the drugs for anti-rejection therapy. In patients with chronic allograft nephropathy blood pressure control and dislipidemia therapy are necessary.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Βέργουλας Γ. Ανοσοβιολογία της μεταμόσχευσης. Στο Βέργουλας Γ, εκδ. Μεταμόσχευση νεφρού, Art of Text, Θεσσαλονίκη, 2000, σελ 115-138
2. Medzhitov R, Janeway CA. Innate immunity : The virtues of a monoclonal system of recognition. Cell 1997, 91:295-298
3. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: The multistep paradigm. Cell 1994,76:301
4. Albela SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. FASEB 1994,8:504-506
5. Matzinger P. Tolerance, danger and the extended family. Annu Rev Immunol 1994, 12:991-1045
6. Novitzky D. Donor conditioning in organ procurement. In Collins GM, Dubernard JM, Land W, Persijn GG, eds. Procurement preservation and allocation of vascularized organs. Kluwer Ac Publ, Dordrecht 1997, p:59-68)
7. Ibrahim MAA, Chain BM, Katz DR. The injured cell: The role of the dendritic cell system as a sentinel receptor pathway. Immunol Today 1995, 16:181-186
8. Halloran PF, HomiK J, Goes N, et al. The "injury response": A concept linking non-specific injury, acute rejection and long term transplant outcomes. Transplant Proc 1997, 29:79-81
9. Land W, Messmer K. The impact of ischemia / reperfusion injury on specific and non-specific, early and late chronic events after organ transplantation. Transplant Rev 1996, 10:108-127
10. Paller MS. The cell biology of reperfusion injury in the kidney. J Invest Med 1994, 42:632-639
11. Goes N, Hobart M, Ramassar V, Urmson J, Halloran PF. Many forms of renal injury induce a stereotyped response

- with increased expression of MHC, IFM- $\gamma$  and adhesion molecules. *Transplant Proc* 1997, 29:1085
12. Diamond JR. Macrophages and progressive renal disease in experimental hydronephrosis. *Am J Kidney Dis* 1995, 26:133-140
  13. Homeister JW, Lucchesi BR. Complement activation and inhibition in myocardial ischemia and reperfusion injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1994,34:17-40
  14. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998,391:591-594
  15. Cirino G, Cicala C, Bucci MR, Sorentino L, Maraganore JM, Stone SR. Thrombin functions as an inflammatory mediator through activation of its receptor. *J Exp Med* 1996,183:821-827
  16. Sen CK, Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *FASEB* 1996, 10:709-720
  17. Baldwin AS Jr. The NF kappa B and I kappa B proteins: New discoveries and insights. *Annu Rev Immunol* 1996, 14:649-681
  18. Morooka H, Bonventre JV, Pombo CM, Kyriakis JM, Force T. Ischemia and reperfusion enhance ATF-2 and c-Jun binding to cAMP response elements and to an AP-1 binding site from the c-Jun promoter. *J Biol Chem* 1995,270:30084-30092
  19. Shreenivas R, Koga S, Karakurum M, et al. Hypoxia-mediated induction of endothelial cell interleukin1 alpha: an autocrine mechanism promoting expression of leukocyte adhesion molecules on the vessel surface. *J Clin Invest* 1992,90:2333-2339
  20. Yan SF, Tritto I, Pinsky D, et al. Induction of interleukine 6 by hypoxia in vascular cells: Central role of the binding site for nuclear factor -IL-6. *J Biol Chem* 1995, 270:11463-11471
  21. Schmedtje JF Jr, Ji YS, Liu WL, Dubois RN, Runge MS. Hypoxia induces cyclooxygenase -2 via the NF kappa p65 transcription factor in human vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 1997,272:601-608,
  22. Arnould T, Michiels C, Remacle J. Increased PMN adherence on endothelial cells after hypoxia: Involvement of PAF, CD18/CD11b, and ICAM 1. *Am J Physiol* 1993,264:C1102-C1110
  23. Austyn JM. Commentary: New insights into the mobilization and phagocytic activity of dendritic cells. *J Exp Med* 1996,183:1287-1292
  24. Ibrahim S, Dawson DV, Sanfilippo F. Predominant infiltration of rejecting human renal allograft with T cells expressing CD8 and CD45RO. *Transplantation* 1998,59:724-728
  25. Austin JM, Larsen CP. Migration patterns of dendritic leukocytes : Implications for transplantation. *Transplantation* 1990,49:1-7
  26. Fabre JW. The role of polymorphic donor peptides in allograft recognition and rejection. *Immunol Rev* 1996,154:21-43
  27. Batchelor JR. Transplant immunology. *Transplant Proc* 1994,26:1875-1876).
  28. Sayegh MH, Carpenter CB. Role of indirect allorecognition in allograft rejection. *Int Rev Immunol* 1996, 13:221-229
  29. Takada M, Chandraker A, Ndeau KC, Sayegh M, Tilney NL. The role of the B7 costimulatory pathway in experimental cold ischemia / reperfusion injury. *J Clin Invest* 1997,100:1199-1203
  30. Linsley PS, Wallace PM, Johnson J, et al. Immunosuppression in vivo by a soluble form of the CTLA-4 cell activation molecule. *Science* 1992,257:792-795
  31. Grewal IS, Borrow P, Pamer EG, Oldstone MB, Flavell RA. The CD40-CD154 system in anti-infective host defense. *Curr Opin Immunol* 1997,9:491-497
  32. Van Kooten C, Banchereau J. Functions of CD40 on B cells, dendritic dells and other cells. *Curr Opin Immunol* 1997,9:330-337
  33. Mackey MF, Barth RJJ, Noelle RJ. The role of CD40/CD154 interactions in the priming, differentiation, and effector function of helper and cytotoxic T cells. *J Leukoc Biol* 1998,63:418-428
  34. Reul RM, Fang JC, Denton MD, et al. CD40 and CD40 ligand are coexpressed on microvessels in vivo in human cardiac allograft rejection. *Transplantation* 1997,64:1765-1774
  35. Larsen CP, Pearson TC. The CD40 pathway in allograft rejection, acceptance and tolerance. *Curr Opin Immunol* 1997,9:641-647
  36. Raftery MJ, Seron D, Koffman G, Hartley B, Janossy G, Cameron JS. The relevance of induced class II HLA antigens and macrophage infiltration in early renal allograft biopsies. *Transplantation* 1989,48:238-243)
  37. Kelly CJ. T cell regulation of autoimmune interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1991,1:140-149
  38. Nelson EG. Is immunologic tolerance of self modulated through antigen presentation by parenchymal epithelium? *Kidney Int* 1993,44:927-931
  39. Cosio FG, Pelletier RP, Falkenhain ME, et al. Impact of acute rejection and early allograft function on renal allograft survival. *Transplantation* 1997,63:1611-1615
  40. Nicholson ML, Wheatley TJ, Horsburgh T, Edwards CM, Veitch PS, Bell PR. The relative influence of delayed graft function and acute rejection on renal transplant survival. *Transplant Int* 1996,9:415-419
  41. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995,333:333-336
  42. Porter KA. Renal transplantation. In Heptinstall RH, ed. *Pathology of the kidney*, Boston, Little Brown &Co, 1992, p 1799-1934
  43. Pollak R, Andrisevic JH, Maddux MS, Gruder MS, Paller MS. A randomized double blind trial of the use of human recombinant superoxide dismutase in renal transplantation. *Transplantation* 1993,55:57-60
  44. Land W, Schneeberger H, Schleibner ST, et al. Beneficial effect of human recombinant superoxide dismutase on both acute and chronic rejection events in recipients of cadaveric renal transplantation. 1994,57:211-217
  45. Kelly KJ, Williams WW Jr, Colvin RB, Bonventre JV. Antibody to intercellular adhesion molecule 1 protects the kidney against ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995,91:812-816
  46. Isobe M, Yagita H, Okumura K, Ihara A. Specific acceptance of cardiac allograft after treatment with antibodies to ICAM-1 and LFA-1. *Science* 1992,255:1125-1127
  47. Hourmant M, Bedrossian J, Durand D, et al. A randomized multicenter trial comparing leukocyte function - associated antigen-1 monoclonal antibody with rabbit antilymphocyte globulin as function treatment in first kidney transplantations. *Transplantation* 1996,62:1565-1570

48. Haug CE, Colvin RB, Delmonico FL, et al. A phase I trial of immunosuppression with anti-ICAM-1 mAb in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993,55:766-773
49. Marcussen N, Lai R, Olsen TS, Solez K. Morphometric and immunohistochemical investigation of renal biopsies from patients with transplant ATN, native ATN, or acute graft rejection. *Transplant Proc* 1996,28:470-476
50. Sollinger H and the US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group: Mycophenolate Mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995,60:225-230
51. Matas A, Gillingham K, Payne W, Najarian J. The impact of acute rejection episode on long-term renal allograft survival. *Transplantation* 1994,57:857-861
52. Nickerson P, Jeffery J, Gough J, et al. Identification of clinical and histopathologic risk factors for diminished renal function 2 years posttransplant. *J Am Soc Nephrol* 1998,9:482-487
53. Pavlakis M, Lipman M, Strom TB. Intragraft expression of T cell activation genes in human renal allograft rejection. *Kidney Int* 1996,49(Suppl 57):S7-S12
54. Βέργουλας Γ. Πτώματικός δότης νεφρού. Στο Βέργουλας Γ, εκδ. Μεταμόσχευση νεφρού, Art of Text, Θεσσαλονίκη, 2000, σελ 77-96
55. Rabb H, O'Meara YM, Maderna P, Coleman P, Brady HR. Leukocytes cell adhesion molecules and ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 1997,51:1463-1468
56. Dragum D, Tullius SG, Park JK, et al. ICAM-1 antisense oligodeoxynucleotides prevent perfusion injury and enhance immediate graft function in renal transplantation. *Kidney Int* 1998,54:590-602
57. Chen W, Bennet CF, Wang ME, et al. Perfusion of kidneys with unformulated "naked" intercellular adhesion molecule -1 antisense oligodeoxynucleotide prevents ischemic / perfusion injury. *Transplantation* 1999,68:880-887
58. Chandraker A, Takada M, Nadeau KC, Peach R, Tilney N, Sayegh MH. CD28-b7 blockade in organ dysfunction secondary to cold ischemia / reperfusion injury. *Kidney Int* 1997,52:1678-1684
59. Franklin SC, Moulton M, Sicard GA, Hammerman MR, Miller SB. Insulin like growth factor I preserves renal function postoperatively. *Am J Physiol* 1997,272:F257-259
60. Vukicevic S, Basic V, Rogic D. Osteogenic protein-1 (bone morphometric protein-7) reduces severity of injury after ischemic acute renal failure in rat. *J Clin Invest* 1998,102:202-214
61. Gianello P, Carlier M, Jamart J, et al. Effect of 1-28 alpha - h atrial natriuretic peptide on acute renal failure in cadaveric renal transplantation. *Clin Transpl* 1995,9:481-489
62. Chiao H, Kohda Y, McLeroy P, Craig L, Housini I, Star RA. Alpha-melanocyte-stimulating hormone protects against renal injury after ischemia in mice and rats. *J Clin Invest* 1997,99:1165-1172
63. Kwon TH, Frokiaer J, Fernandez-Llama P, Knepper MA, Nielsen S. Reduced abundance of aquaporins in rats with bilateral ischemia-induced acute renal failure : prevention by alpha-MSH. *Am J Physiol* 1999,277:F413-F427
64. Known TH, Frokiaer J, Han JS, Knepper MA, Nielsen S. Decreased abundance of major Na(+) transporters in kidneys of rats with ischemia - induced acute renal failure. *Am J Physiol* 2000,278:F925-F939
65. Brunson ME and Salomon DR. Prophylaxis and the treatment of renal transplant rejection. In "Comprehensive Clinical Nephrology " by RJ Johnson and J Feehally (eds), Mosby, Ediburg, 2000, p 88.1-88.5
66. Schroeder TJ, First MR. Monoclonal antibodies in organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 1994,23:138-143
67. Cecka JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. *Clin Transplant* 1996, p 1-6
68. Morozumi K, Oikawa T, Fukuda M, et al. Diagnosis of chronic rejection using peritubular and glomerular capillary lesions. *Transplant Proc* 1996,28:508-513
69. Racunsen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification on renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999,55:713-723
70. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, et al. Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 1996,49:518-524
71. Van Saase JLCM, Van Der Woude FJ, Thorogood J, et al: The relation between acute vascular and interstitial renal allograft rejection. *Transplantation* 1995,59:1280-1284
72. De Geest S, Borgermans L, Gemoets H, et al. Incidence, determinants and consequences of subclinical noncompliance with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients. *Transplantation* 1995,59:340-345
73. Jindal RM, Hariharan S. Chronic rejection in kidney transplants. *Nephron* 1999,83:13-17
74. Gjertson DW. A multi-factor analysis of kidney graft outcomes at one and five years posttransplantation:1996 UNOS update. In: Clinical transplants. Cecka JM, Terasaki PI(editors). Los Angeles : UCLA Tissue Typing Laboratory, 1997, p 343-348
75. Paul LC. Pathogenesis of chronic allograft nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypert* 1998,7:635-639
76. Kasiske BL. Chronic transplant rejection. In Jonson RJ and Feehally J(eds), "Comprehensive Clinical Nephrology", Mosby, Edimburgh, 2000, p 90.1-90.7

*Αλληλογραφία*

Γ. Βέργουλας  
 Αλκμίνης 53  
 542 49 Θεσσαλονίκη  
 τηλ.-fax (031) 302311  
 e-mail: geover@otenet.gr

*Corresponding author*

Vergoulas G,  
 53, Alkminis str  
 542 49 Thessaloniki  
 Greece  
 tel.-fax ++30 31 302311  
 e-mail: geover@otenet.gr

Διαφήμιση  
PRITOR