



Ιστοπαθολογία του νεφρικού μοσχεύματος

Λιάπης Γιώργος

Επιμελητής Α΄

Α΄ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής,
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Λαϊκό Νοσοκομείο

1) Στην οξεία απόρριψη μέσω αντισωμάτων («χυμική»), ιστολογικά παρατηρείται:

- Α. Έντονη λεμφοκυτταρική διήθηση στον διάμεσο χώρο και στο επιθήλιο των σωληναρίων (σωληνίτιδα).
 - Β. Θρόμβοι με ινική στα σπειράματα, περισωληναριακή τριχοειδίτιδα, σπειραματίτιδα, ενδαρτηρίτιδα με ουδετερόφιλα και ινική στο τοίχωμα των αγγείων και αιμορραγίες στο παρέγχυμα.
 - Γ. Όζοι υαλίνης στο τοίχωμα των αρτηριολίων και «ισομετρική μικροκενοτοπίωση» στο κυτταρόπλασμα των σωληναριακών κυττάρων.
 - Δ. Ίνωση χωρίς φλεγμονή στο παρέγχυμα.
-

2) Ιστολογικά, στην τοξικότητα της κυκλοσπορίνης, μπορεί να παρατηρηθούν:

- Α. Όζοι υαλίνης, οι οποίοι προβάλλουν προς την εξωτερική επιφάνεια του τοιχώματος των αρτηριολίων.
 - Β. «Ισομετρική» μικροκενοτοπίωση στο κυτταρόπλασμα των σωληναριακών κυττάρων, «ζωνοειδής» ίνωση.
 - Γ. Μια φυσιολογική βιοψία, χωρίς αλλοιώσεις.
 - Δ. Όλα τα παραπάνω.
-

3) Ποια από τις παρακάτω αλλοιώσεις, μπορεί να απαντήσει καλύτερα στην αντι-απορριπτική θεραπεία:

- Α. Φλεγμονώδεις διηθήσεις σε μη ατροφικό παρέγχυμα και ενδοαρτηρίτιδα.
 - Β. Αρτηριοσκλήρυνση προερχόμενη από τον δότη.
 - Γ. Χρόνια αρτηριοπάθεια του μοσχεύματος και σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος με πλήρες μεμβρανοϋπερπλαστικό πρότυπο.
 - Δ. Φλεγμονώδεις διηθήσεις σε θέσεις ατροφίας.
-

4) Ποια από τα παρακάτω, είναι τα ιστολογικά ευρήματα της ΒΚ νεφροπάθειας:

- Α. Φλεγμονή στο διαμεσοσωληναριακό χώρο.
 - Β. «Σωληνίτιδα» και απογύμνωση των βασικών μεμβρανών των σωληναρίων από τα επιθηλιακά τους κύτταρα.
 - Γ. Ενδοπυρηνικά έγκλειστα, «φυσαλιδώδεις» πυρήνες.
 - Δ. Όλα τα παραπάνω.
-

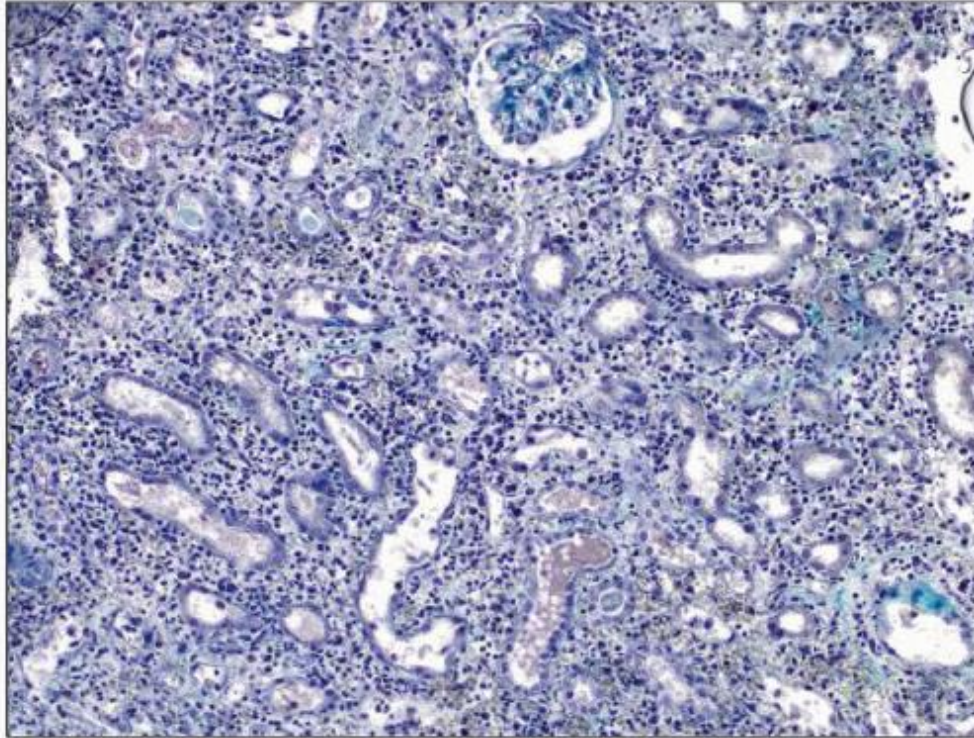


FIGURE 29.1 Photomicrograph of the first renal transplant biopsy (27). A living related kidney transplant (mother to son) was done under no immunosuppression in Paris in 1952 at the Necker Hospital under the supervision of Jean Hamburger. The biopsy was done for anuria on day 21 and shows a diffuse infiltrate of activated mononuclear cells, capillaritis with intracapillary neutrophils, glomerulitis, interstitial hemorrhage, and severe tubular injury, typical of combined acute TCMR (T-cell mediated rejection) and AMR. Trichrome-stained slide. (Courtesy of Christophe Legendre, Paris.)

- Τα χρόνια πέρασαν, η ιστορία άλλαξε...
- Επαναστάσεις στην κατανόηση και τη θεραπεία των μηχανισμών της απόρριψης, αλλά και της παθολογίας της μεταμόσχευσης συνολικά.

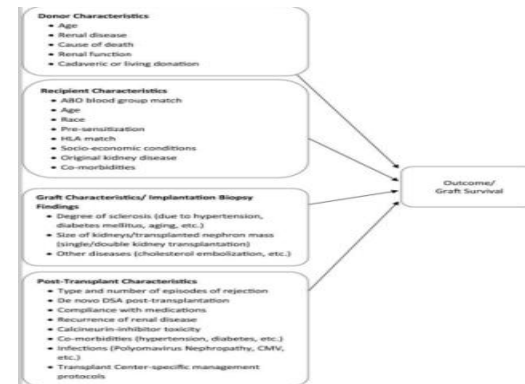
Σημαντικός ο καθορισμός των αλλοιώσεων

Βιοψία με πολλές προκλήσεις:

- Πιθανότητα διπλής παθολογίας, συνύπαρξη αλλοιώσεων.
 - Αλλοιώσεις δότη – λήπτη
 - Βλάβες από ανοσοκαταστολή και απόρριψη
- **Ιστολογική ομοιότητα νόσων** με διαφορετική παθοφ/λογία και διαφορετική θεραπεία.
 - Υποτροπή νόσου–ΣΝ δδ. σπειραματοπάθεια μοσχεύματος.
- Όχι πάντα εύκολη διάκριση, **τι είναι οξύ και τι χρόνια**, πχ η φλεγμονή.
- **Οξείες αλλοιώσεις σε έδαφος χρόνιων βλαβών.**
- Το ερώτημα που ενδιαφέρει πάντα: **τι είναι «ενεργό»** (Οξεία δυσλειτουργία σε έδαφος χρόνιας δυσλειτουργίας).
- Ακόμα καλύτερα, **τι θα ανταποκριθεί στη θεραπεία.**

Δυσλειτουργία του μοσχεύματος: σύνθετη αιτιολογία

- Η έκβαση εξαρτάται από ποικίλα χαρακτηριστικά:
 - Δότη.
 - Λήπτη.
 - Μοσχεύματος.
 - Πορεία μετά τη μεταμόσχευση.

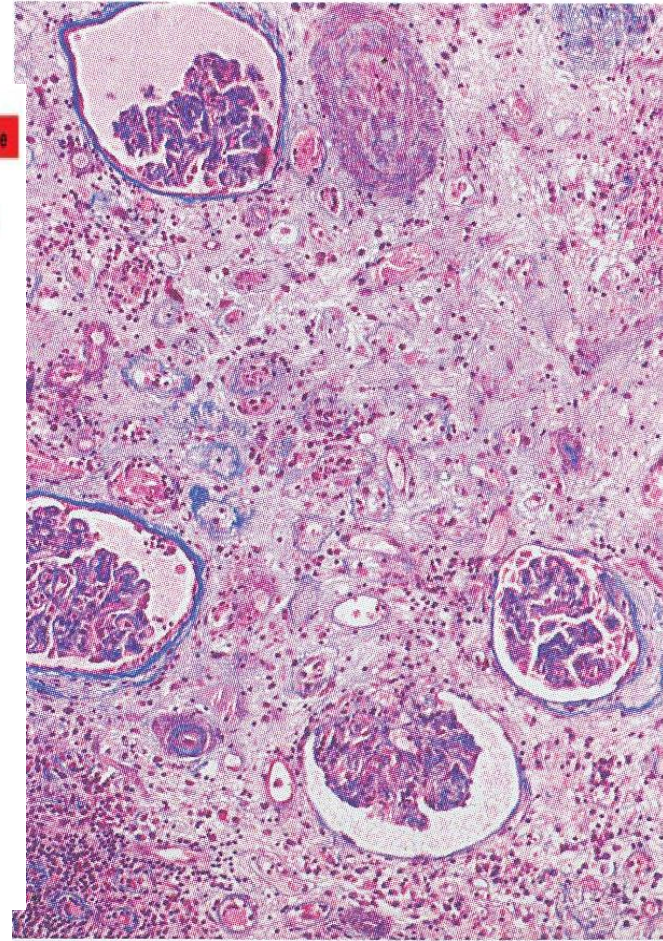
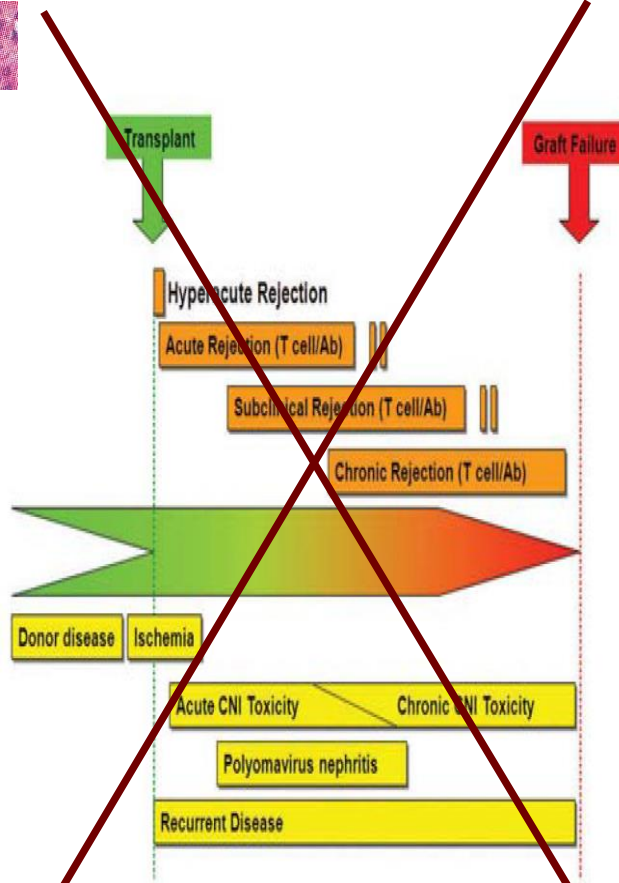
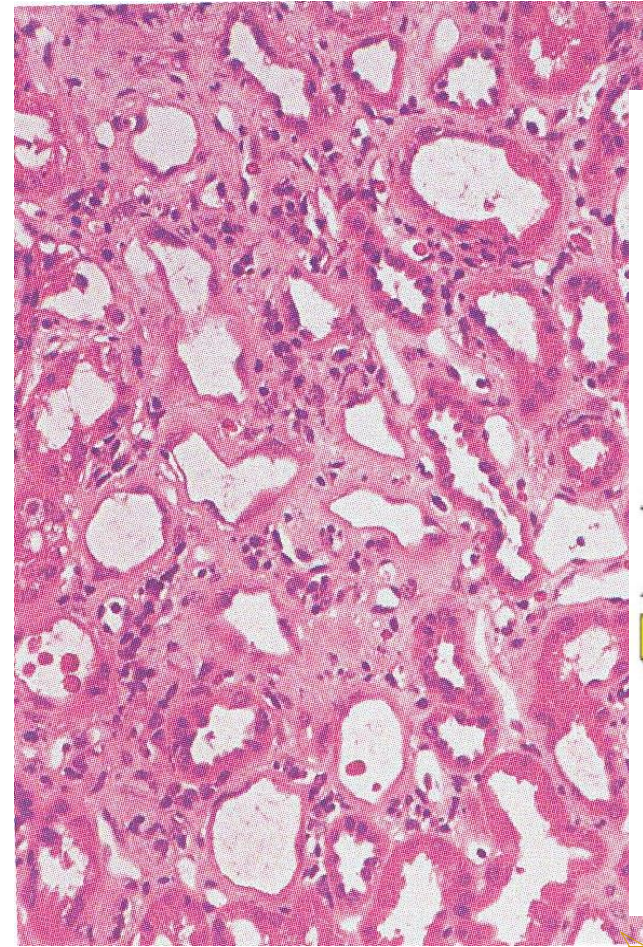


Καθοριστικά γεγονότα, ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση:

- Βλάβη επαναιμάτωσης & χειρ. επιπλοκές (θρόμβωση).
- Αντίδραση λήπτη κατά οργάνου δότη- απόρριψη.
- Αλλοιώσεις ανοσοκαταστολής.
 - Φάρμακα (τοξικότητα).
 - ΒΚ νεφροπάθεια.
- Άλλες αλλοιώσεις μοσχεύματος (υπ. νόσου, πνευμονεφρίτιδα, ΣΔ, ΑΥ)

Οι αλλοιώσεις εξαρτώνται από τον χρόνο

- Αλλοιώσεις πρώιμης (early) μεταμοσχευτικής περιόδου.
 - Αλλοιώσεις επαναιμάτωσης - ΟΣΝ (αρχή)
 - Χειρουργικές επιπλοκές (θρόμβωση φλέβας ή αιμάτωμα)
 - Κυτταρική απόρριψη (πτωτική τάση με τον χρόνο)
 - Χυμική απόρριψη
 - Τοξικότητα από φάρμακα και ιοί από την ανοσοκαταστολή (BK)
 - Υποτροπή πρωτοπαθούς νόσου (FSGS)
- Αλλοιώσεις όψιμης (late) μεταμοσχευτικής περιόδου.
 - «Μη ειδική διάμεση ίνωση και ατροφία»
 - Υποτροπή πρωτοπαθούς νόσου
 - Άλλα αίτια (πυελονεφρίτιδα, χρόνια τοξικότητα από φάρμακα κλπ)
 - Χρόνια απόρριψη (χυμική)



Πρώιμη περίοδος,
βλάβη επαναιμάτωσης

Στόχος κάθε φορά, η
εξάλειψη των αιτίων
δυσλειτουργίας

Όψιμη περίοδος,
«χρόνια νεφροπάθεια»

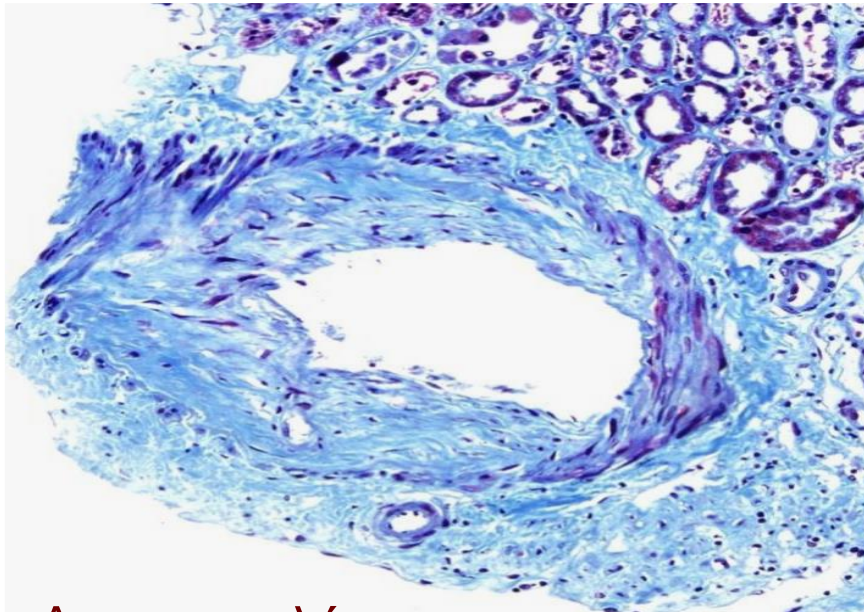
Η σημασία της βιοψίας του δότη

Η βιοψία του δότη είναι η ιστορία του μοσχεύματος, «η πρώτη σκηνή της ταινίας».

- Βιοψία αναφοράς.
- Αρτηριοσκλήρυνση/ίνωση στο υπόστρωμα & χρόνος ψυχρής ισχαιμίας, αιτίες:
 - καθυστερημένης λειτουργίας,
 - τροποποίησης θεραπείας, αλλά και
 - μειωμένης επιβίωσης του μοσχεύματος.
- Χρήσιμη σε πρόγνωση και διαφοροδιάγνωση αλλοιώσεων.

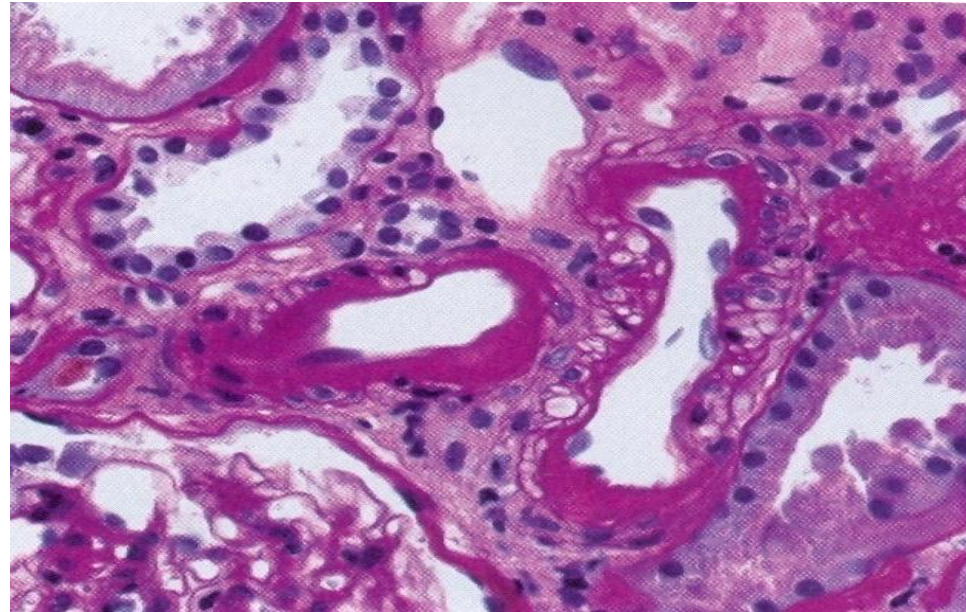
«Καταλληλότητα» μοσχεύματος

- «Σκληρά» cut off 20% GS -**29% λιγότερα λειτουργούντα μοσχεύματα!**
- **Οριακοί δότες** (“old for old”, “young for young”)



Αρτηριοσκλήρυνση

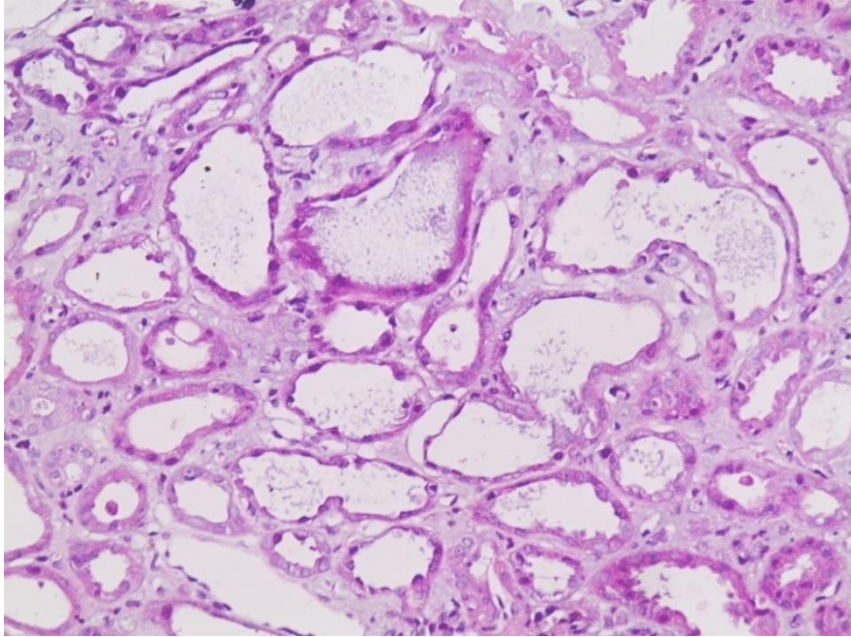
Αλλοιώσεις δότη δδ. από αλλοιώσεις που μπορούν να προκαλέσουν ανοσολογικοί μηχανισμοί



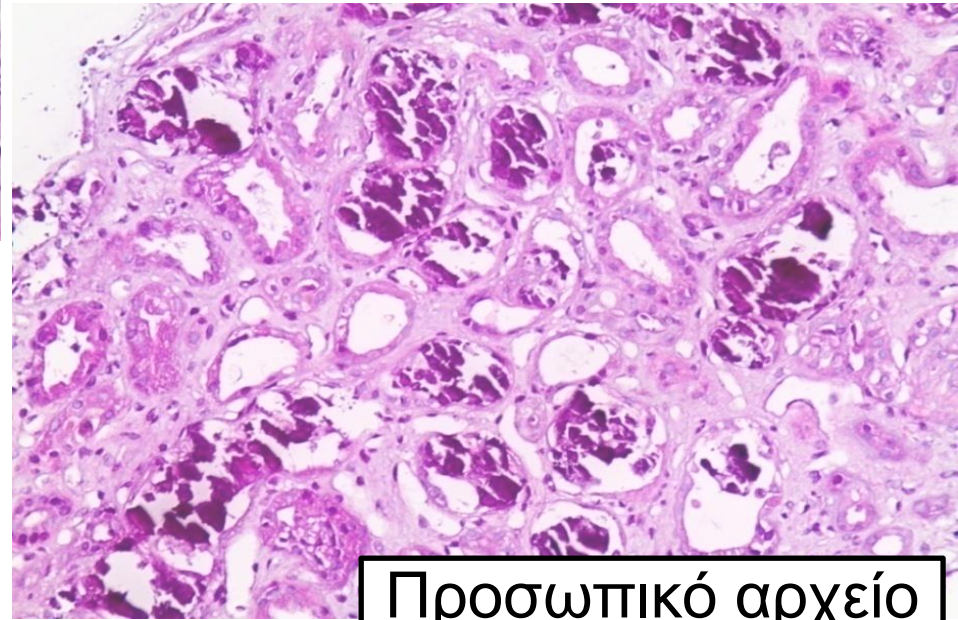
Αρτηριολοϋαλίνωση

Αλλοιώσεις δότη δδ. από τοξικότητα αναστολέων καλσινευρίνης

Βλάβη συντήρησης - επαναιμάτωσης



- Αυξάνει από τον χρόνο ψυχρής ισχαιμίας σε αποθανόντες δότες.



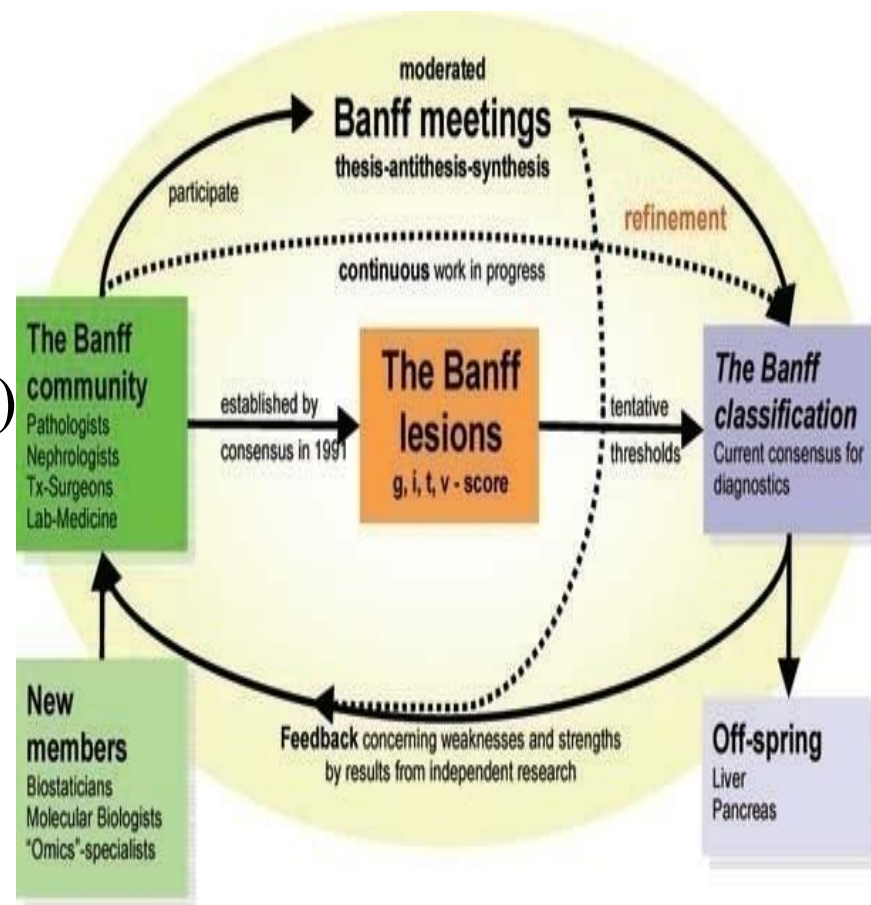
Προσωπικό αρχείο

- Κίνδυνος: Πρωτοπαθής μη λειτουργία του μοσχεύματος (Primary non function)

Προσπάθεια κατάταξης των αλλοιώσεων

Συνεργασία Παθολογοανατόμου - Νεφρολόγου

- Αύγουστος 1991, Banff, Alberta, Καναδάς (Solez, Racusen, κα).
- Κλινικοί και Εργαστηριακοί.
- Διεθνές (Καναδάς, Η.Π.Α., Δανία κα)
- *Workshop on International Standardization of the Nomenclature and Criteria for the Histologic Diagnosis of Kidney Transplant Rejection .. Banff / 2 χρόνια.*



Κύρια χαρακτηριστικά της κατάταξης

■ Κατατάσσονται όλες οι αλλοιώσεις.

■ (Ημι)προσοτική αξιολόγηση αλλοιώσεων

■ Διαχωρισμός ευρημάτων σε 5 ομάδες.

Διαγνωστικές κατηγορίες (διαγνώσεις):

1. Φυσιολογική (χωρίς αλλοιώσεις).
2. Αλλοιώσεις σχετιζ. με Χυμική απόρριψη.
3. Αλλοιώσεις ύποπτες για οξεία T-κυτταρική απόρριψη.
4. T - κυτταρική απόρριψη.
5. ΒΚ νεφροπάθεια.

LOUPE ET AL

AJT | 2022

TABLE 4 Updates of 2019 Banff classification for ABMR, borderline changes, TCMR, and polyomavirus nephropathy. All updates in boldface type^a

Category 1: Normal biopsy or nonspecific changes
Category 2: Antibody-mediated changes
Active ABMR: all 5 criteria must be met for diagnosis
1. Histologic evidence of acute tissue injury, including 1 or more of the following: <ul style="list-style-type: none">• Microvascular inflammation (g + 0 and/or ptc > 0), in the absence of recurrent or de novo glomerulonephritis, although in the presence of acute TCMR, borderline infiltrate, or infection, ptc ≤ 1 alone is not sufficient and g must be ≥ 1• Intimal or transmural arteritis (v + 0)^b• Acute thrombotic microangiopathy, in the absence of any other cause
2. Evidence of current/recent antibody interaction with vascular endothelium, including 1 or more of the following: <ul style="list-style-type: none">• Linear C4d staining in peritubular capillaries or medullary vessels (C4d₁ or C4d₂ by IF on frozen sections, or C4d + 0 by IHC on paraffin sections)• At least moderate microvascular inflammation (g + ptc ≥ 2) in the absence of recurrent or de novo glomerulonephritis, although in the presence of acute TCMR, borderline infiltrate, or infection, ptc ≤ 2 alone is not sufficient and g must be ≥ 1• Increased expression of gene transcripts/classifiers in the biopsy tissue strongly associated with ABMR, if thoroughly validated
3. Serologic evidence of circulating donor-specific antibodies (DSA to HLA or other antigen), C4d staining or expression of validated transcripts/classifiers as noted above in criterion 2 may substitute for DSA; however thorough DSA testing, including testing for non-HLA antibodies if HLA antibody testing is negative, is strongly advised whenever criteria 1 and 2 are met
Chronic active ABMR: all 5 criteria must be met for diagnosis
1. Morphologic evidence of chronic tissue injury, including 1 or more of the following: <ul style="list-style-type: none">• Transplant glomerulopathy (g + 0) if no evidence of chronic TMA or chronic recurrent/de novo glomerulonephritis; includes changes evident by electron microscopy (EM) alone (g₁)• Severe peritubular capillary basement membrane multilayering (ptcm1); requires EM^c• Arterial intimal fibrosis of new onset, excluding other causes; leukocytes within the sclerotic intima favor chronic ABMR if there is no prior history of TCMR, but are not required
2. Identical to criterion 2 for active ABMR, above
3. Identical to criterion 3 for active ABMR, above, including strong recommendation for DSA testing whenever criteria 1 and 2 are met. Biopsy meeting criterion 1, but not criterion 2 with current or prior evidence of DSA (posttransplant) may be stated as showing chronic ABMR, however remote DSA should not be considered for diagnosis of chronic active or active ABMR
Chronic (inactive) ABMR
1. cg + 0 and/or severe ptcm1 (ptcm1 ₂)
2. Absence of criterion 2 of current/recent antibody interaction with the endothelium
3. Prior documented diagnosis of active or chronic active ABMR and/or documented prior evidence of DSA

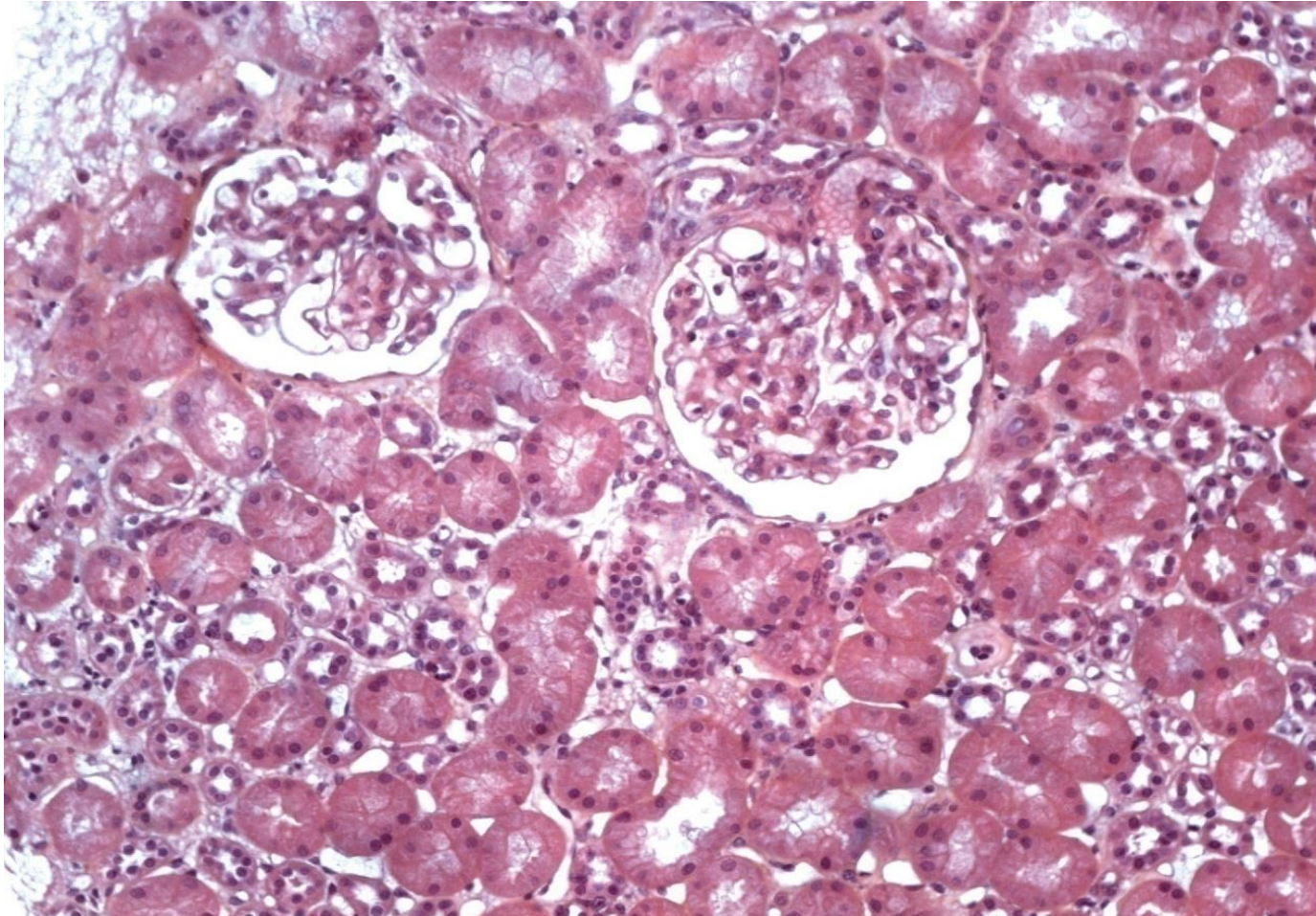
(Continues)

TABLE 4 (Continued)

C4d staining without evidence of rejection; all 4 features must be present for diagnosis ^d
1. Linear C4d staining in peritubular capillaries (C4d ₁ or C4d ₂ by IF on frozen sections, or C4d + 0 by IHC on paraffin sections)
2. Criterion 1 for active or chronic active ABMR not met
3. No molecular evidence for ABMR as in criterion 2 for active and chronic active ABMR
4. No acute or chronic active TCMR, or borderline changes
Category 3: Borderline (Suspicious) for acute TCMR
Pool of tubulitis (t1, t2, or t3) with mild interstitial inflammation (i1, i2) or mild (t1) tubulitis with moderate-severe interstitial inflammation (i2 or i3)
No intimal or transmural arteritis (v + 0)
Category 4: TCMR
Acute TCMR
Grade IA: Interstitial inflammation involving >25% of non-sclerotic cortical parenchyma (i2 or i3) with moderate tubulitis (t2) involving 1 or more tubules, not including tubules that are severely atrophic ^e
Grade IB: Interstitial inflammation involving >25% of non-sclerotic cortical parenchyma (i2 or i3) with severe tubulitis (t3) involving 1 or more tubules, not including tubules that are severely atrophic ^e
Grade IIA: Mild to moderate intimal arteritis (v1), with or without interstitial inflammation and/or tubulitis
Grade IIB: Severe intimal arteritis (v2), with or without interstitial inflammation and/or tubulitis
Grade IIC: Transmural arteritis and/or arterial fibrinoid necrosis involving medial smooth muscle with accompanying mononuclear cell intimal arteritis (v3), with or without interstitial inflammation and/or tubulitis
Chronic active TCMR^f
Grade IA: Interstitial inflammation involving >25% of sclerotic cortical parenchyma (i1-IPTA2 or i-IPTA5) ΔiΔi + 25% of total cortical parenchyma (i2 or i3) with moderate tubulitis (t2 or i-IPTA2) involving 1 or more tubules, not including severely atrophic tubules ^g ; other known causes of i-IPTA should be ruled out
Grade IB: Interstitial inflammation involving >25% of sclerotic cortical parenchyma (i1-IPTA5) ΔiΔi + 25% of total cortical parenchyma (i2 or i3) with severe tubulitis (t3 or i-IPTA3) involving 1 or more tubules, not including severely atrophic tubules ^g ; other known causes of i-IPTA should be ruled out
Grade IC: Chronic allograft arteriopathy (arterial intimal fibrosis with mononuclear cell inflammation in fibrosis and formation of neointima). This may also be a manifestation of chronic active or chronic ABMR or mixed ABMR/TCMR
Category 5: polyomavirus nephropathy^h
PVN Class 1
pvl 1 and cl 0-1
PVN Class 2
pvl 1 and cl 2-3 OR pvl 2 and cl 0-3 OR pvl 3 and cl 0-1
PVN Class 3
pvl 3 and cl 2-3

(Continues)

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 1 (Φυσιολογική βιοψία, ή μη ειδικές αλλοιώσεις)



Κατηγορία 4 (T- κυτταρική απόρριψη)

REVIEW



T-cell-mediated rejection of the kidney in the era of donor-specific antibodies: diagnostic challenges and clinical significance

Parmjeet Randhawa

Purpose of review

Burgeoning literature on antibody-mediated rejection (ABMR) has led to a perception that T-cell-mediated rejection (TCMR) is no longer a significant problem. This premise needs to be carefully appraised.

Recent findings

A review of the literature indicates that TCMR remains an independent-risk factor for graft loss. Importantly, it can occur as a sensitizing event that triggers ABMR, and adversely affects its outcome. Moreover, T cells are regularly present in lesions used to diagnose ABMR, and these lesions can also develop in the absence of donor-specific antibodies (DSA). Conversely, patients with DSA are at risk for mixed ABMR-TCMR, which is quite common in many studies, and may require a combined anti-T-cell and anti-B-cell strategy for the best outcome.

Summary

T-cell-based clinical monitoring and therapy is still relevant for prophylaxis of both cellular and humoral rejection, treatment of steroid refractory TCMR, which occurs in up to 20% of patients, and optimization of clinical outcome in mixed TCMR-ABMR, which is more frequently encountered than generally appreciated, and still associated with unacceptably high rates of graft loss.

Keywords

antibody, donor-specific antibodies, mixed rejection, rejection, T-cells

Οξεία επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας

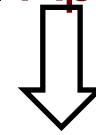
Κυτταρική Απόρριψη: Πυκνή λεμφοκυτταρική διήθηση.

διαμέσου υποστρώματος & σωληνίτιδα (φλεγμονή >25% παρεγχύματος).

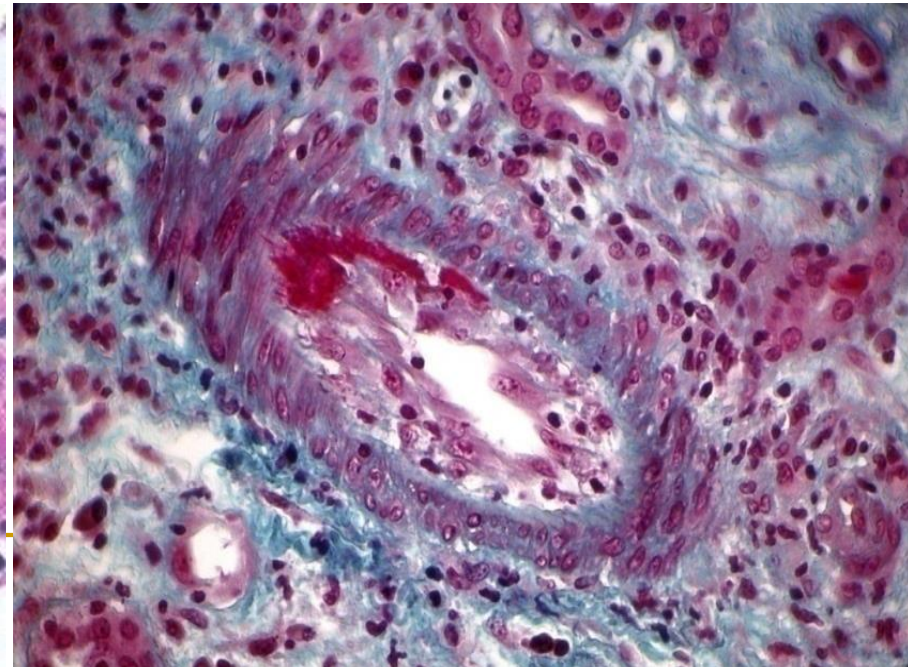
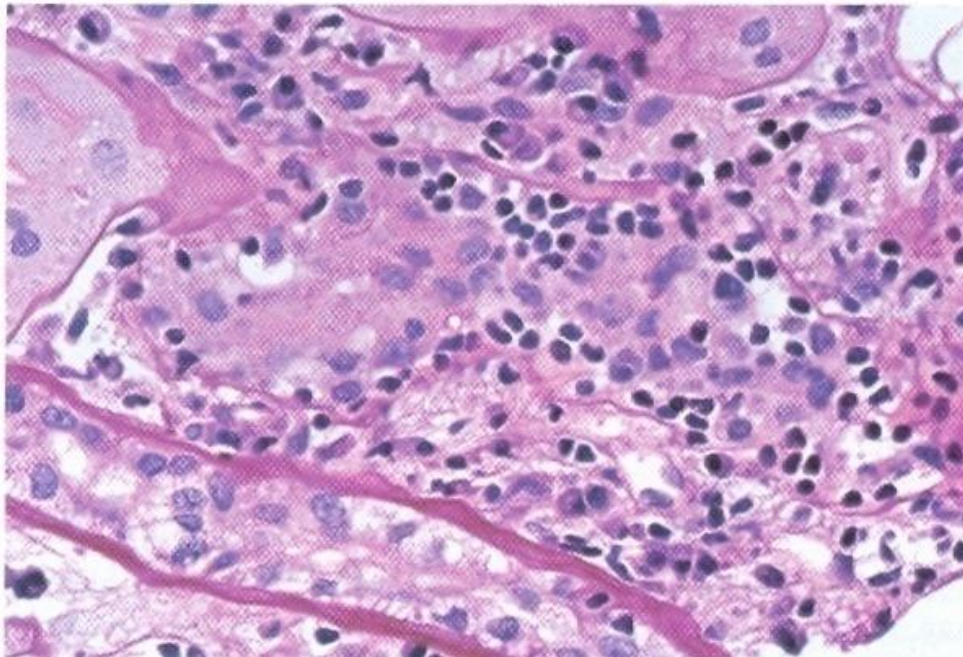
Κυτταρική απόρριψη: Διαμεσοσωληναριακή και Αρτηριακή.



Διαμεσοσωληναριακή Απόρριψη



Ενδοαρτηρίτιδα, βαριά κυτ. απόρ.





Προσωπικό αρχείο

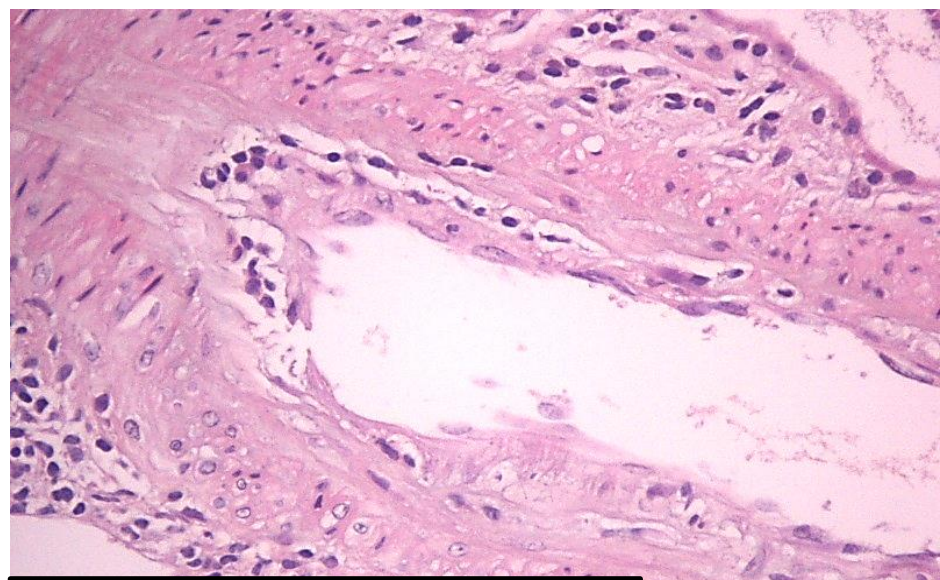
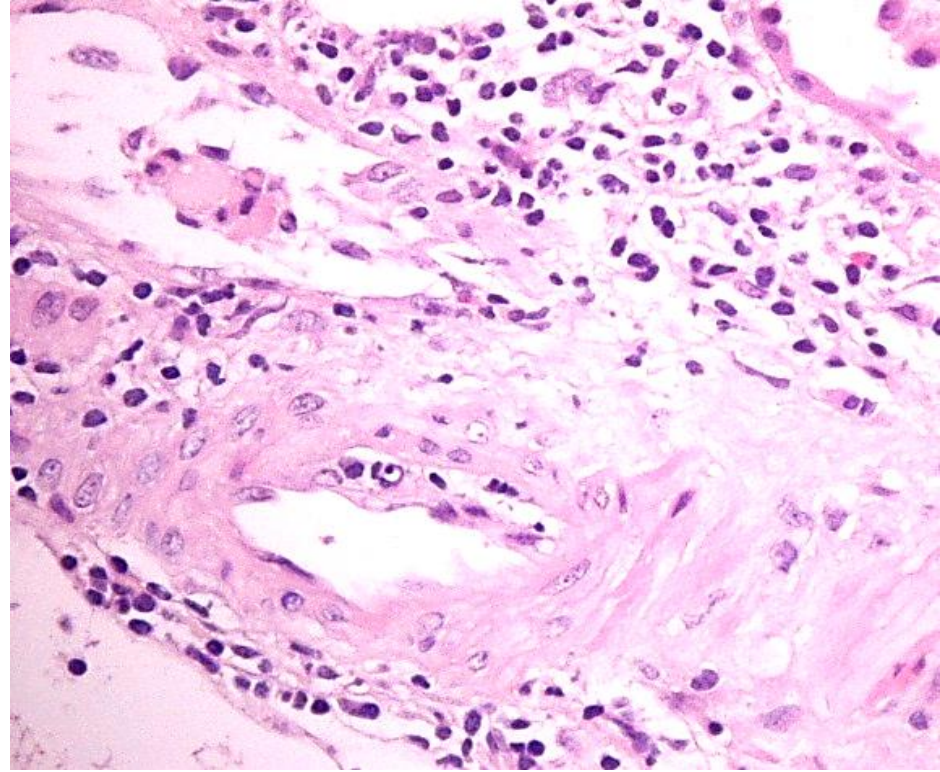


Προσωπικό αρχείο

**Ενδαρτηρίτιδα («αγγειακή
κυτταρικού τύπου απόρριψη»):**

παρουσία λεμφοκυττάρων
στον υπενδοθηλιακό χώρο,
μετά από ρήξη της ΒΜ του
ενδοθηλίου.

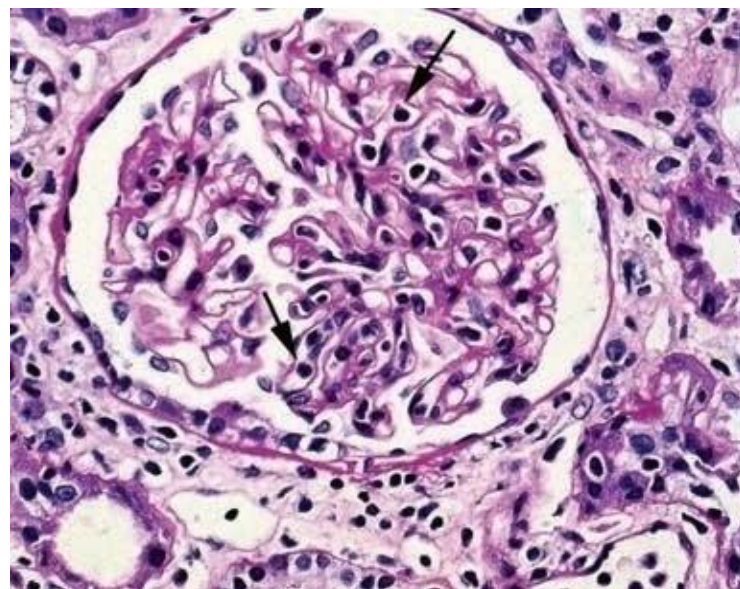
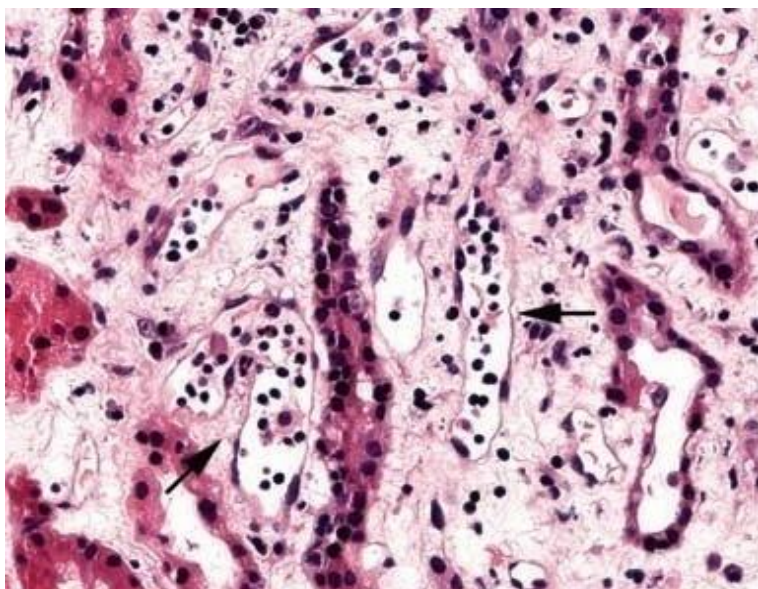
Βαριά κυτταρική απόρριψη,
χειρότερη πρόγνωση,
διαφορετική θεραπεία.



Προσωπικό αρχείο

Περισωληναριακή τριχοειδίτιδα & Σπειραματίτιδα

- Παρατηρούνται σε **Κυτταρική** & σε **Χυμική** απόρριψη (AMR).
- Όμως, **πιο έντονες αλλοιώσεις στη Χυμική** (AMR).
- **Πιο πολλά ουδετερόφιλα πολυμορφοπ. στη χυμική** (AMR).



- Παρουσία φλεγ. κυττάρων εντός των ΠΤ.
- Ποσοτικά και ποιοτικά κριτήρια.
- **Σχόλιο** με την σύνθεση των κυττάρων, μονοκύτταρα- μακροφάγα & ουδετερόφιλα ή λεμφοκύτταρα & την έκτασή τους.

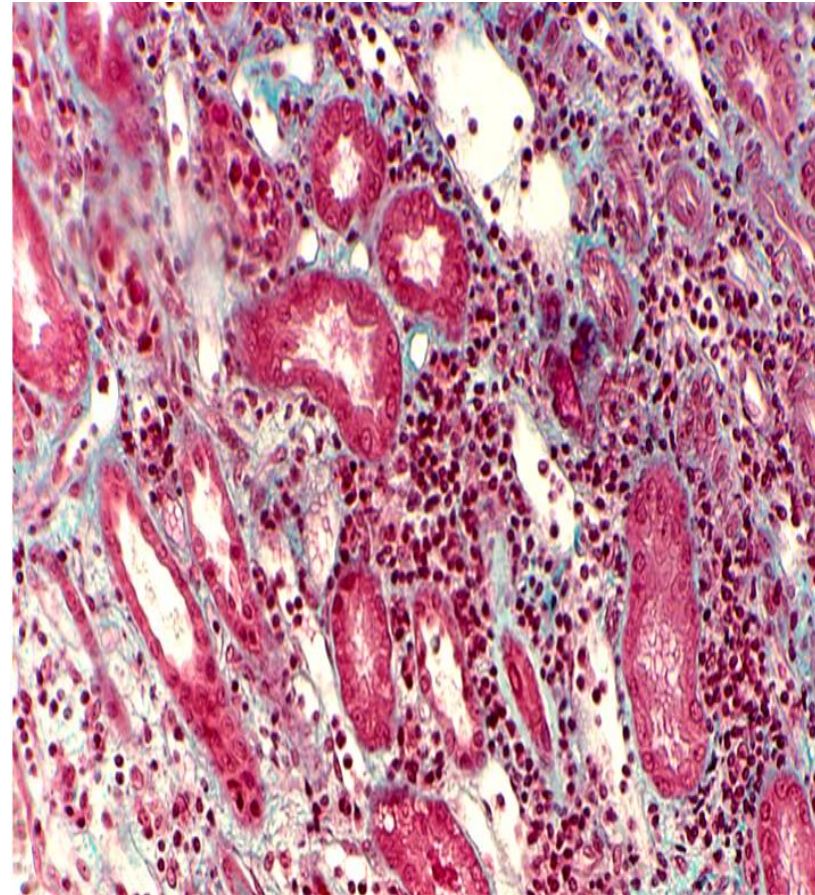
- Παρουσία φλεγ. κυττάρων στις σπειραματικές αγκύλες.
- Προβληματισμοί: (ποια κύτταρα ευθύνονται, πόσα κύτταρα; σε πόσες σπειραματικές αγκύλες;)

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 3 (Υποψία για T κυτταρική απόρριψη)

Ορισμός:

- Ελάχιστη/ήπια σωληνίτιδα.
($4 \leq$ λεμφοκύτταρα/μονοκύτταρα /10 σωληναριακά κύτταρα).
- Ελάχιστη/ήπια διάμεση φλεγμονή.
($>10 < 26\%$ του μη σκληρ. παρεγχύματος).

- ✓ Όρος χωρίς βιολογική αντιστοιχία.
- ✓ Συχνή η χρήση στεροειδών.
- ✓ Χρήσιμος ο δείκτης HLA-DR.
- ✓ **Κίνδυνος η υπερ-χρήση του όρου.**
- ✓ Πρόβλημα η μικρή βιοψία.
- ✓ **Αντιμετώπιση: η καλή επικοινωνία.**



Χρόνια ενεργός T κυτταρική απόρριψη:

- Η φλεγμονή στην πλήρη ατροφία, προφανώς δεν θεραπεύεται.
- Κάποιες φορές, δύσκολη η διάκριση μεταξύ πλήρους ατροφικού και μη.
- Κάποιες φορές η θεραπεία αποδίδει, κάποιες φορές αχρείαστη/επιζήμια θεραπεία.

Received: 5 November 2017 | Revised: 6 December 2017 | Accepted: 7 December 2017
DOI: 10.1111/ajt.14625

MEETING REPORT

AJT

The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-

304 | AJT

HAAS ET AL.

TABLE 5 (Continued)

Chronic Active TCMR

Grade IA

Interstitial inflammation involving $\geq 25\%$ of the total cortex (I score 2 or 3) and $\geq 25\%$ of the sclerotic cortical parenchyma (i-IFTA score 2 or 3) with moderate tubulitis (t2) involving 1 or more tubules, not including severely atrophic tubules¹; other known causes of i-IFTA should be ruled out

Grade IB

Interstitial inflammation involving $\geq 25\%$ of the total cortex (I score 2 or 3) and $\geq 25\%$ of the sclerotic cortical parenchyma (i-IFTA score 2 or 3) with severe tubulitis (t3) involving 1 or more tubules; not tubulolysis

302 | AJT

HAAS ET AL.

Απόρριψη

Όχι
Απόρριψη

Απόρριψη??

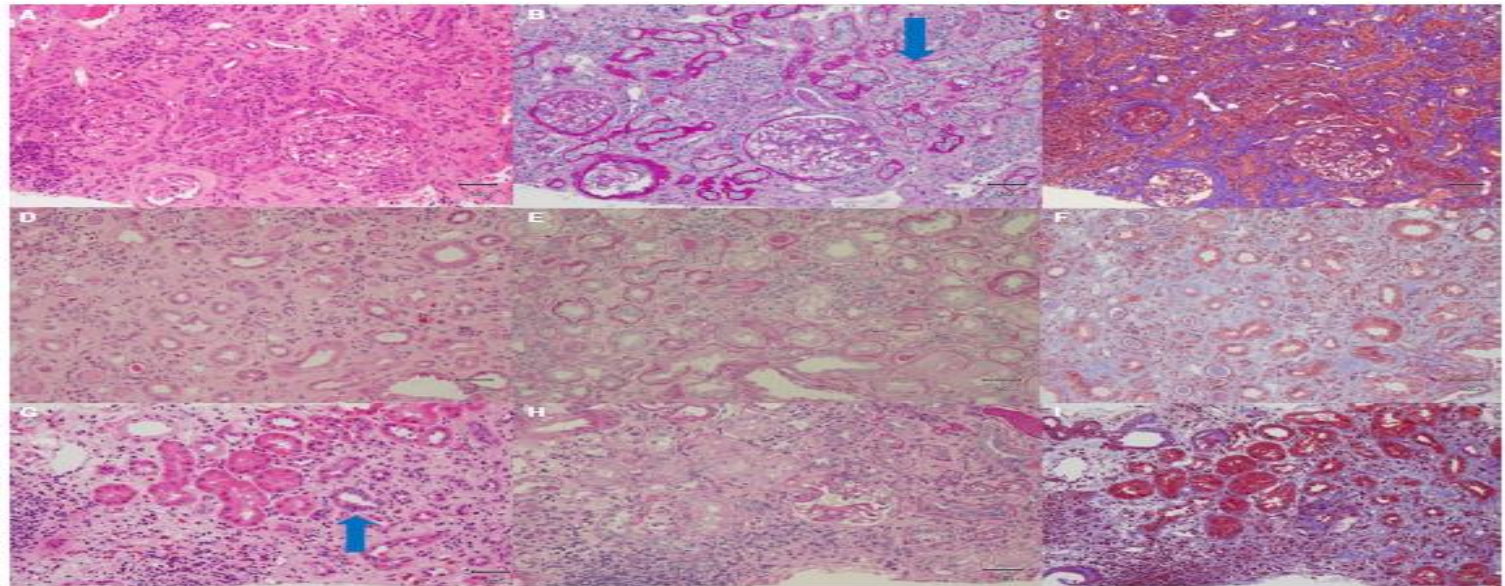
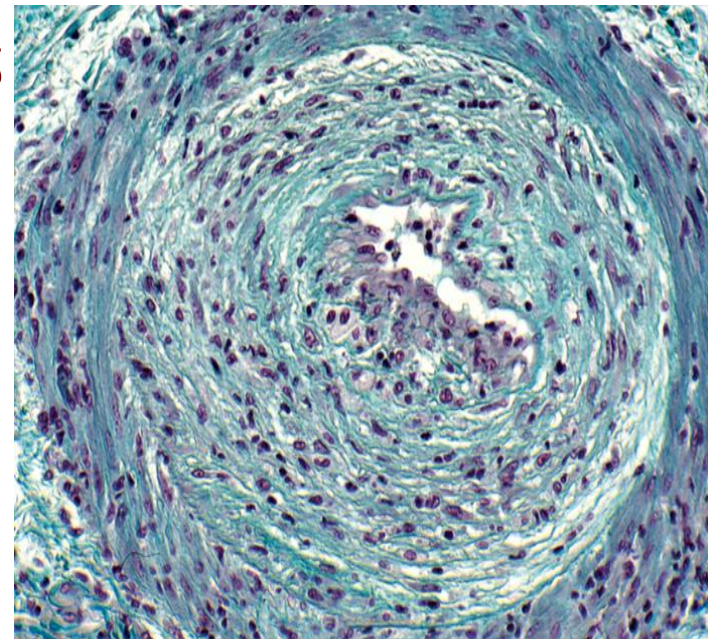


FIGURE 2 Three renal allograft biopsies specimens showing inflammation in areas of interstitial fibrosis and tubular atrophy (i-IFTA) with varying densities of interstitial fibrosis and degrees of interstitial inflammation, edema, and tubulitis, using 3 different histologic stains. The biopsy specimen in A–C shows dense interstitial fibrosis but also widespread and focally heavy inflammation in the sclerotic interstitium (i-IFTA 3) with tubulitis involving several mildly to moderately atrophic tubules, up to score t3 (arrow, B). The biopsy specimen in D–F also shows dense interstitial fibrosis, but milder inflammation. Although the inflammation in D–F is fairly diffuse, this was not true in other areas of cortex with fibrosis, and the i-IFTA score on this biopsy was 2. In addition, there is only mild tubulitis (t1), and as such, this biopsy specimen did not meet criteria for chronic active T cell-mediated rejection. In the biopsy specimen in G–I, the interstitial fibrosis is focally dense and focally less so with interstitial edema, as is most evident on the trichrome stain in I. There is more variable inflammation (overall i-IFTA score was 2), although t2 tubulitis is evident in a mildly atrophic tubule (arrow, G). Hematoxylin and eosin (H&E; A, D, G), periodic acid–Schiff (PAS; B, E, H), and Masson trichrome (C, F, I) stains; original magnification 200 \times (all panels). The scale bar at the bottom right of each panel indicates 50 μ m.

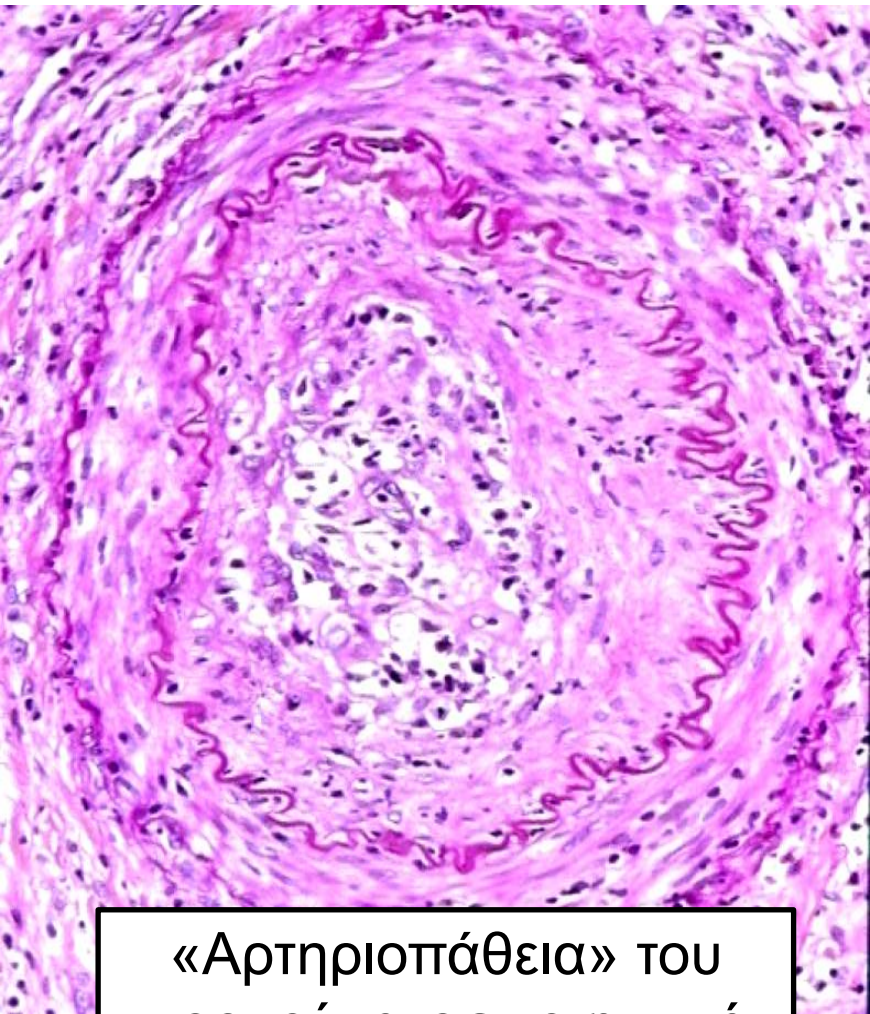
Χρόνια ενεργός T κυτταρική απόρριψη

- Σε αγγειακή συμμετοχή, βαριές, συνήθως μη αντιστρεπτές αλλοιώσεις.
- Προοδευτική επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας, λεύκωμα.
- Πολλές φορές δεν γίνεται σωστή διάγνωση.
- **Αρτηριοπάθεια του μοσχεύματος, με ή χωρίς:**
 - Σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος και σπειραματίτιδα
 - Αναδιπλασιασμοί της Β.Μ. των περισωληναριακών τριχοειδών.
 - Διάμεση ίνωση/σωληναριακή ατροφία.



- Πάχυνση του έσω χιτώνα με απόφραξη του αυλού χωρίς αναδιπλασιασμό ελ. πετάλων, ίνωση, ινοβλάστες εναποπομείναντα φλ. κύτταρα.

- Διαφορετική φυσική ιστορία και πρόγνωση.
- Διαφορετική ανταπόκριση στη θεραπεία.

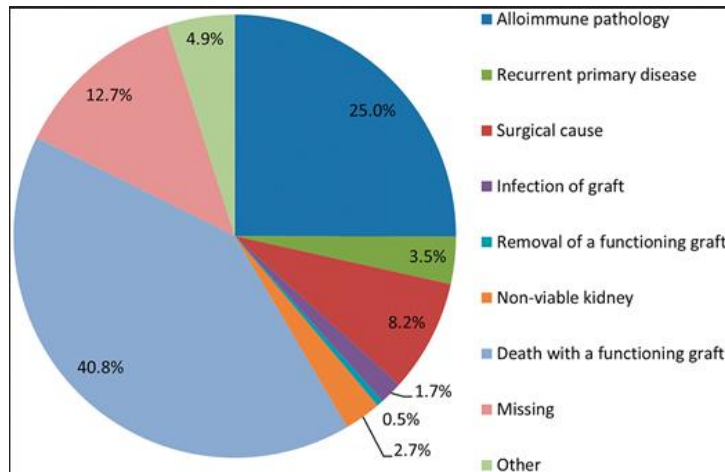


«Αρτηριοπάθεια» του
μοσχεύματος με φτωχή
πρόγνωση



Μεταμοσχευτικά γεγονότα που
έχουν προστεθεί σε νόσο του δότη
με σχετικά καλή ανταπόκριση και
πρόγνωση.

Ενεργός απόρριψη μέσω αντισωμάτων - Κατηγορία 2

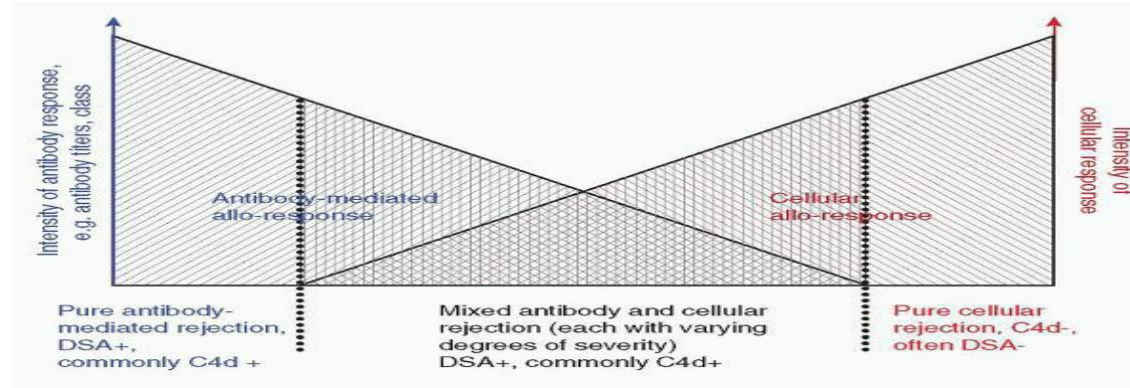


Burton H. Nephrol Dial, Transplant. 2018 Jul 2.

- 1995-2005, ΗΠΑ, 10ετής απώλεια μοσχεύματος βελτιώθηκε από:
 - 59,2% σε 52,8% για μοσχεύματα από αποθανόντες δότες.
 - 44,8% σε 37,5% για μοσχεύματα από ζώντες δότες.
- Συνεχής βελτίωση, αλλά όχι όση θα θέλαμε. Γιατί;
- Καλύτερη αντιμετώπιση της κυτταρικής απόρριψης (σημαντικά καλύτερη επιβίωση του μοσχεύματος στον πρώτο χρόνο), αλλά όχι τόσο της χυμικής απόρριψης - μέσω αντισωμάτων (μικρή βελτίωση της «μακροχρόνιας πρόγνωσης»).

Ενεργός απόρριψη μέσω αντισωμάτων

- Η κατηγορία/διάγνωση που εξετάζεται περισσότερο.
- Η διάγνωση με την χειρότερη πρόγνωση & ανάγκη θεραπείας.
- Δυσκολία στην αναγνώριση, ειδικά στη «χρόνια» απόρριψη.
- Αντισώματα, «αόρατος» εχθρός, σε αντίθεση με την TCMR.
- Στην ιστολογία δεν «βλέπουμε» τα αντισώματα, μπορούμε όμως να δούμε τα αποτελέσματά τους στον ιστό.
- Από τις πιο συχνές αιτίες απώλειας του μοσχεύματος.



«Υπεροξεία» απόρριψη

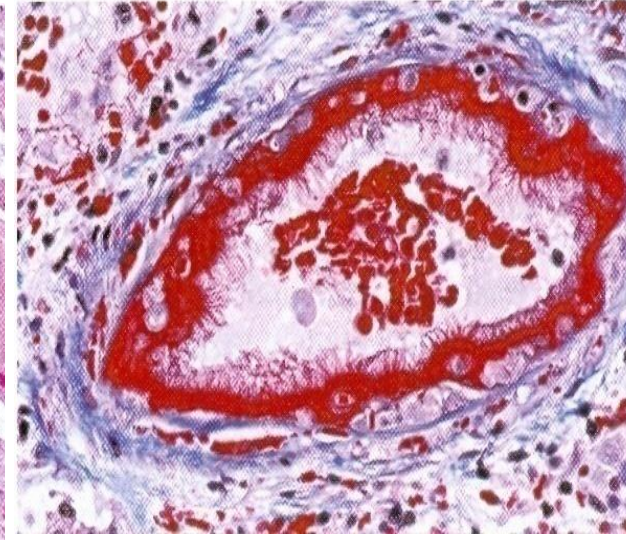
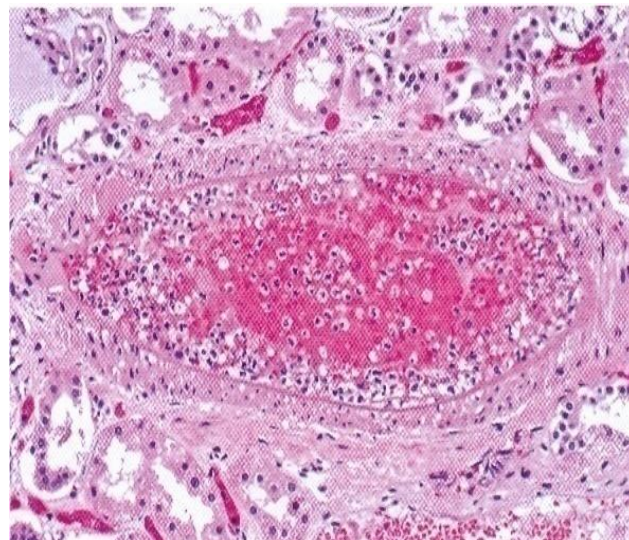
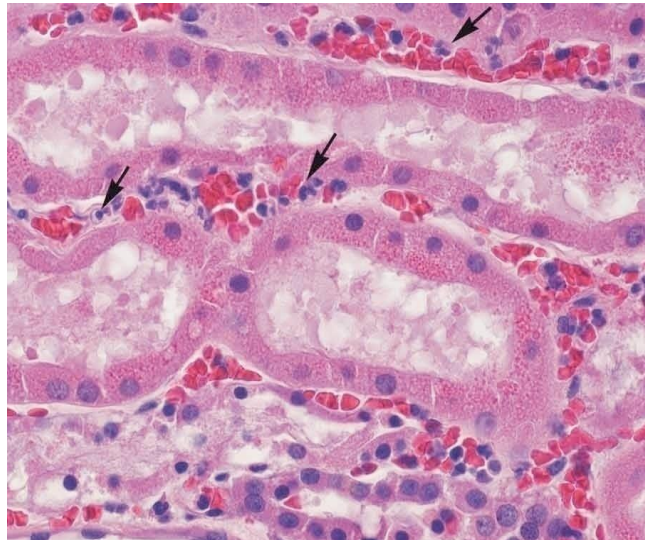
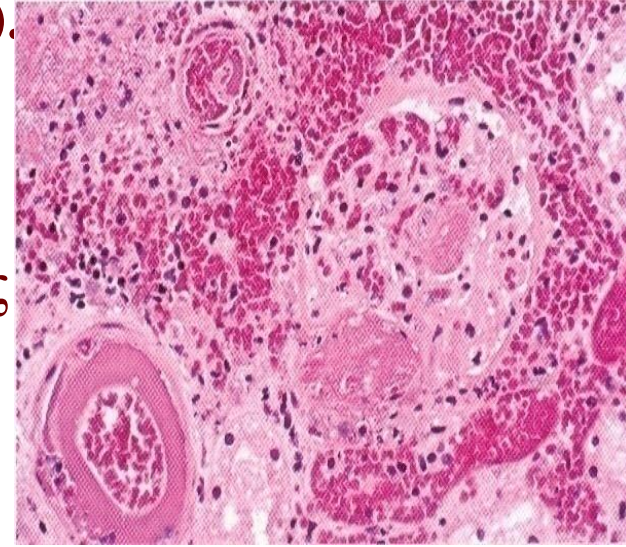
Δεν περιλαμβάνεται πλέον στην κατάταξη.

- Προσχηματισμένα αντισώματα του λήπτη κατά αντιγόνων ABO ή HLA σε ενδοθήλια του μοσχεύματος.
- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου II.
- Σπάνια, μείωση της συχνότητας με τον πληρέστερο έλεγχο αντιγόνων.
- Συνήθως μέσα σε 10' ή σπάνια μία ώρα, μετά την αναστόμωση.
- Παρόμοια παθοφυσιολογία με χυμική σε ακραία μορφή, παρόμοια ιστολογική εικόνα σε ακραία μορφή.
- Κακή έκβαση.



Ιστολογικά ευρήματα Υπεροξείας Απόρριψης

- ✓ **Οξεία φλεγμονή στη μικροκυκλοφορία (MVI).**
- ✓ Έμφρακτα, ισχαιμικές νεκρώσεις, αιμορραγία
- ✓ Θρόμβοι ινικής στα σπειράματα (TMA).
- ✓ Ινιδοειδής νέκρωση με ενδαρτηρ. & θρομβώσεις αγγείων («αγγειακή χυμικού τύπου απόρριψη»).
- ✓ Άφθονα ουδετερόφιλα στα περισωληναριακά τριχοειδή και στα σπειράματα.



Ενεργός απόρριψη μέσω αντισωμάτων (Οξεία χυμική)

- “Antibody mediated rejection” (AMR).
- **≥1 εβδομάδα μετά τη μεταμόσχευση** (σπάνια <1 εβδ. “accelerated rejection”).
- Στόχος των αντισωμάτων: αντιγόνα ενδοθηλίου του MHC (συχνότερα τάξης I και σπανιότερα II) & λιγότερο συχνά ABO.
- Άλλα αντιγόνα που δεν ανήκουν στο MHC, όπως τα MICA (πολύμορφα αντιγόνα ενδοθηλιακής επιφάνειας).
- Συμμετοχή B λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων.
- **Συμμετοχή συμπληρώματος – C4d.**

Κατηγορία 2 (ενεργός απόρριψη μέσω αντισωμάτων)

C4d(+), + ανεύρεση ειδικών αντισωμάτων κατά δότη + ιστολογία

(έκφραση και μεταγραφικών παραγόντων/classifiers).

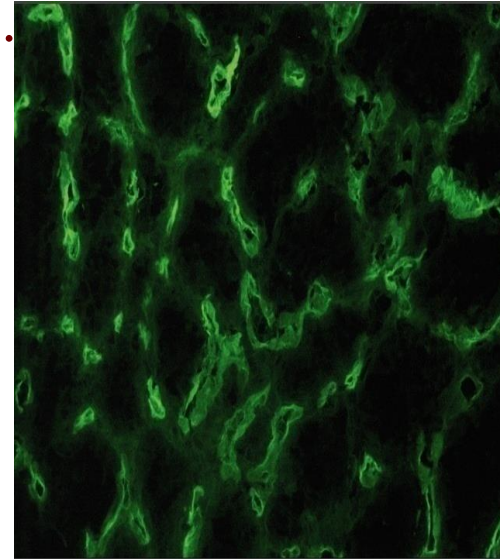
Ρόλος άλλων αντισωμάτων

- αντιενδοθηλιακά αντισώματα κατά αγγειοτενσίνης II
- άλλοι δρόμοι ενεργοποίησης χωρίς συμπλήρωμα

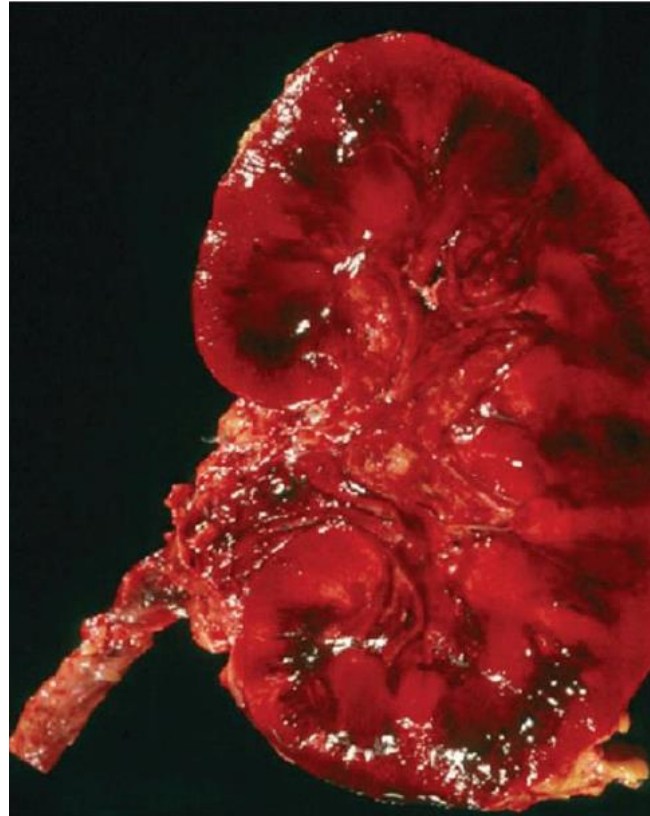
Ανάγκη για άμεση αντιμετώπιση.

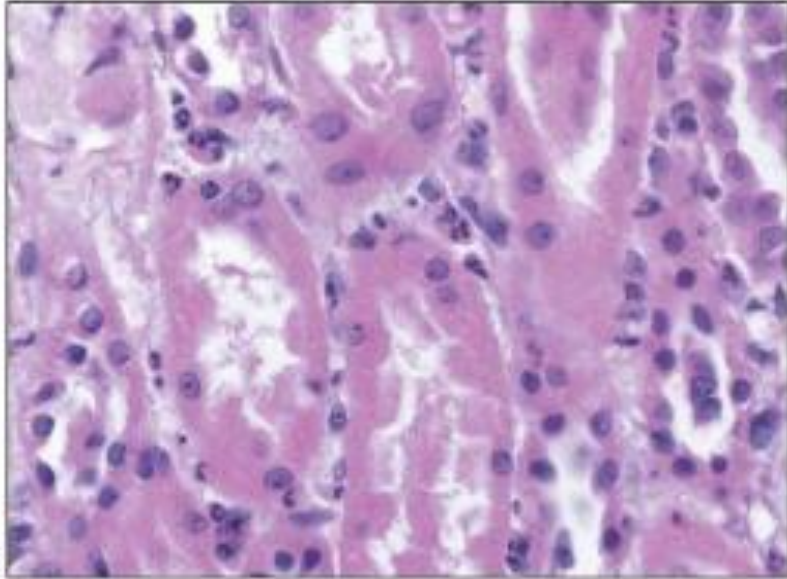
Ιστολογία οξείας χυμικής απόρριψης:

- *Οξεία σωληναριακή βλάβη/νέκρωση.*
- *Μεγάλες αθροίσεις από ουδετερόφιλα/μονοκύτταρα στα περισωληναριακά τριχοειδή ή/& στις σπειραματικές αγκύλες, θρομβώσεις & ινική στα σπειράματα, εικόνα θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας.*
- *Διατοιχωματική νέκρωση αρτηριών με ινική, βαριά ενδαρτηρίτιδα με ουδετερόφιλα, θρόμβωση αγγείων, αιμορραγίες στο παρέγχυμα.*

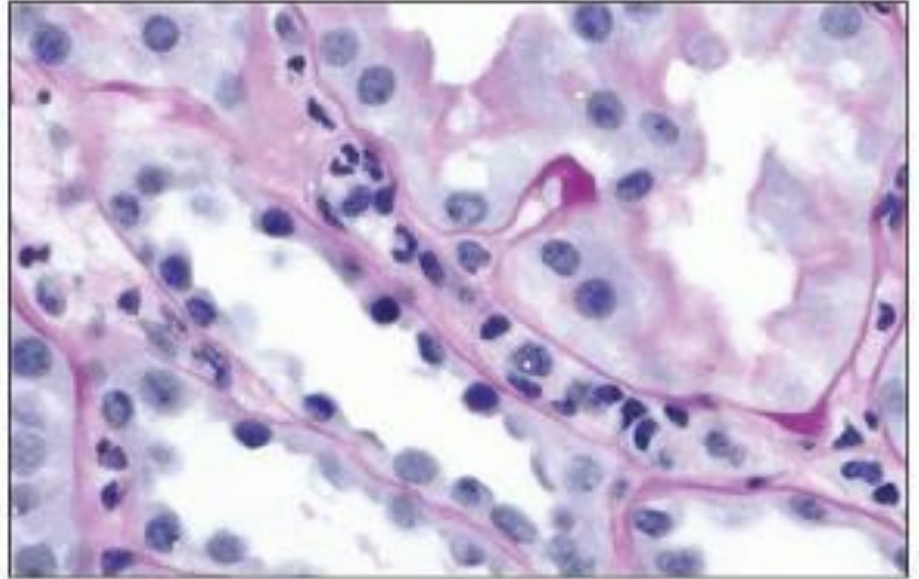


- Αιμορραγικά έμφρακτα
- Ισχαιμικά έμφρακτα

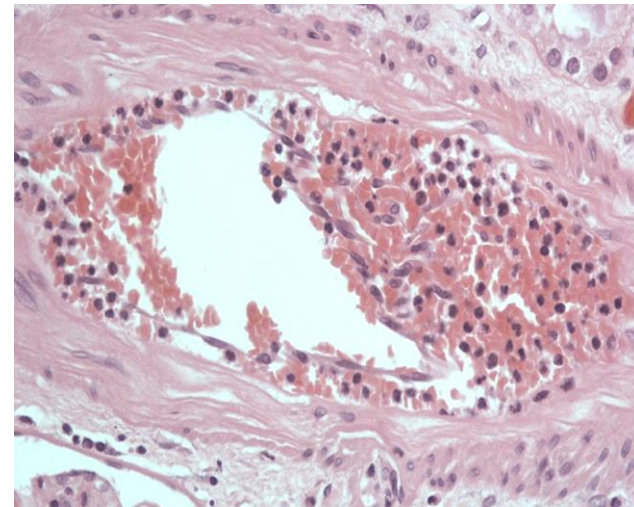
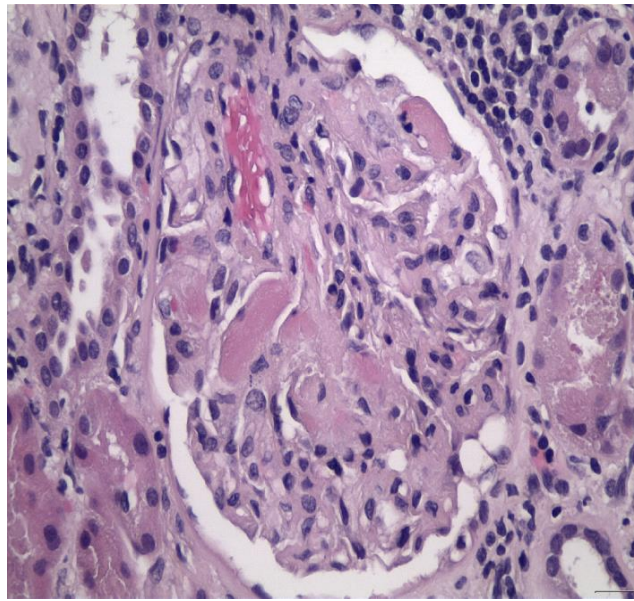
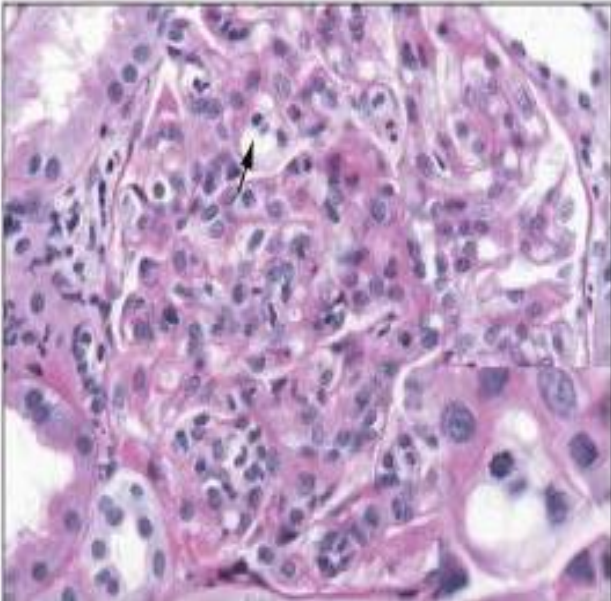




A



B

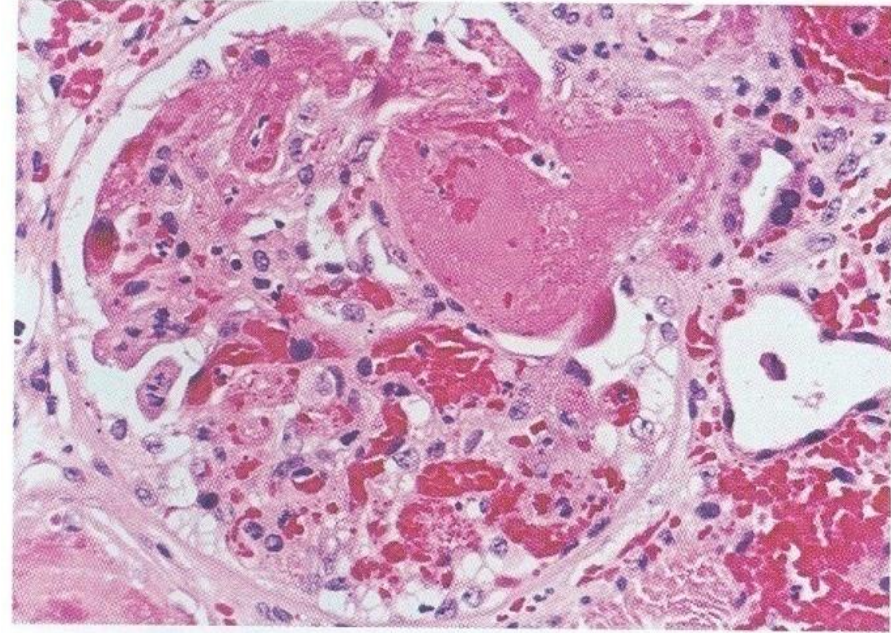
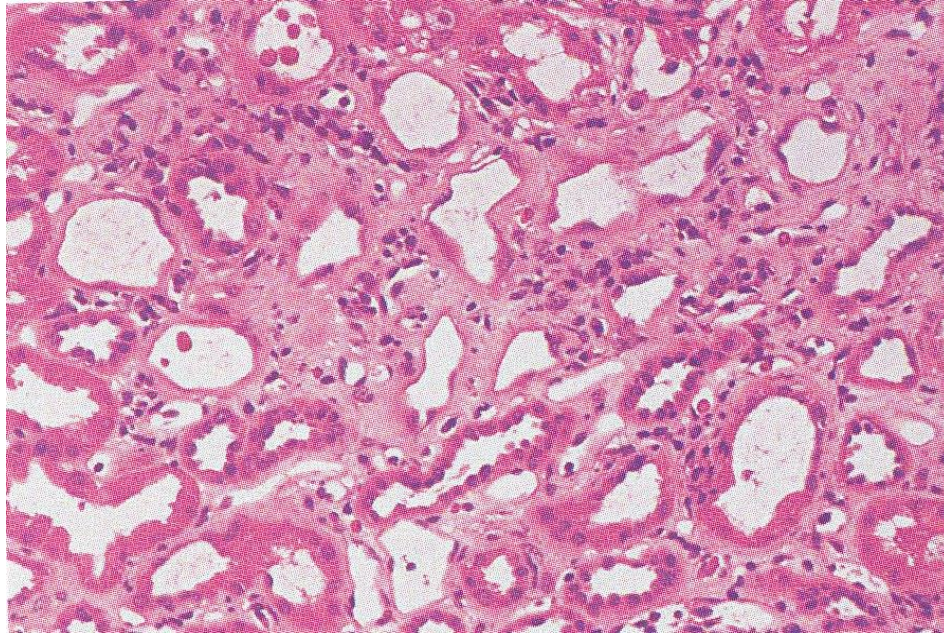


Προσωπικό αρχείο

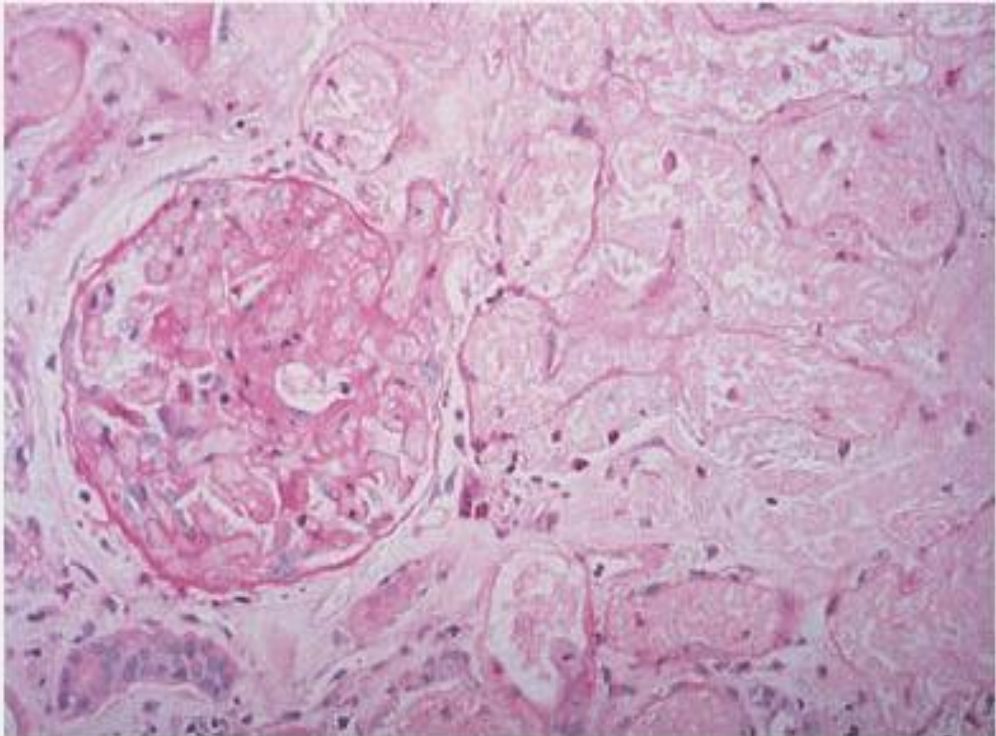
Kafetzi ML, Iniotaki AG, Liapis GC, N Darema M, Doxiadis II, Boletis JN. IgM antibodies towards pre-endothelial cells: strong indication for an association with accelerated rejection. A case report. *NDT Plus*. 2011 Dec;4(6):416-7

Δδ. απόρριψης μέσω αντισωμάτων (ABMR)

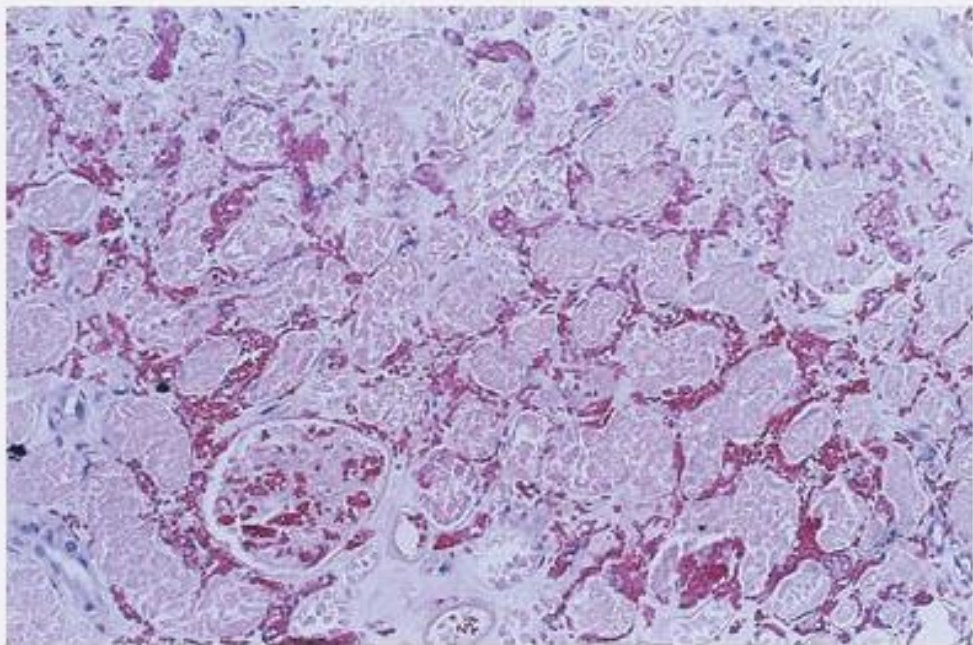
- Βλάβη επαναιμάτωσης (πολλά φλεγμονώδη στα Περισωλ. Τριχοειδή!)



- Θρόμβωση μεγάλων φλεβικών κλάδων (ισχαιμικά έμφρακτα, απουσία φλεγμονής, απουσία ινιδοειδούς νέκρωσης αγγείων).
- Τοξικότητα από φάρμακα (απουσία φλεγμονής, όζοι υαλίνης σε αρτηριόλια)
- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, άλλα αίτια (σπάνια)
- Πιθανή συμμετοχή & κυτταρικής απόρριψης (μικτή απόρριψη, συνηθέστερη)



- Απώλεια μοσχεύματος, λόγω θρόμβωσης αγγειακών κλάδων (χειρουργική επιπλοκή).



Χρόνια ενεργός και χρόνια «ανενεργός» απόρριψη μέσω αντισωμάτων («χρόνια χυμική απόρριψη»).

Σταδιακή επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας, λεύκωμα

ΠΡΟΣΟΧΗ στη χρήση του όρου.

- **Σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος.**
- *Με ή χωρίς χρόνια αρτηριοπάθεια.*
- *C4d (+), εύρεση αντισωμάτων.*
- *Αναδιπλώσιασμοί της Β.Μ. των ΠΤ.*
- *Διάμεση ίνωση/σωληναριακή ατροφία.*

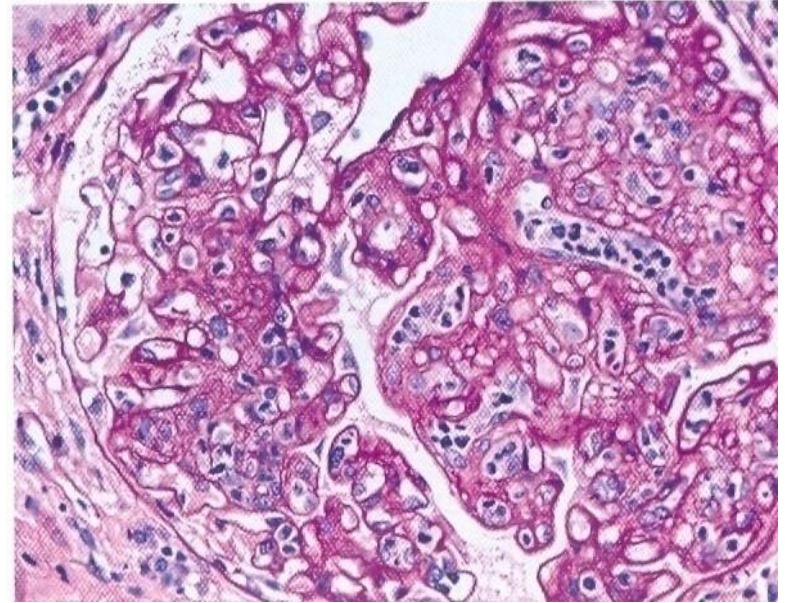
DIAGNOSTIC CRITERIA FOR CHRONIC ACTIVE ANTIBODY MEDIATED REJECTION (CHR)^a

1. Histologic evidence of chronic injury: need two of four
 - Arterial intimal fibrosis without elastosis
 - Duplication of glomerular basement membrane
 - Multilaminated PTC basement membrane^b
 - Interstitial fibrosis with tubular atrophy
2. Evidence for Ab action/deposition in tissue (e.g., C4d in PTC)
3. Serologic evidence of anti-HLA or other antidonor antibody

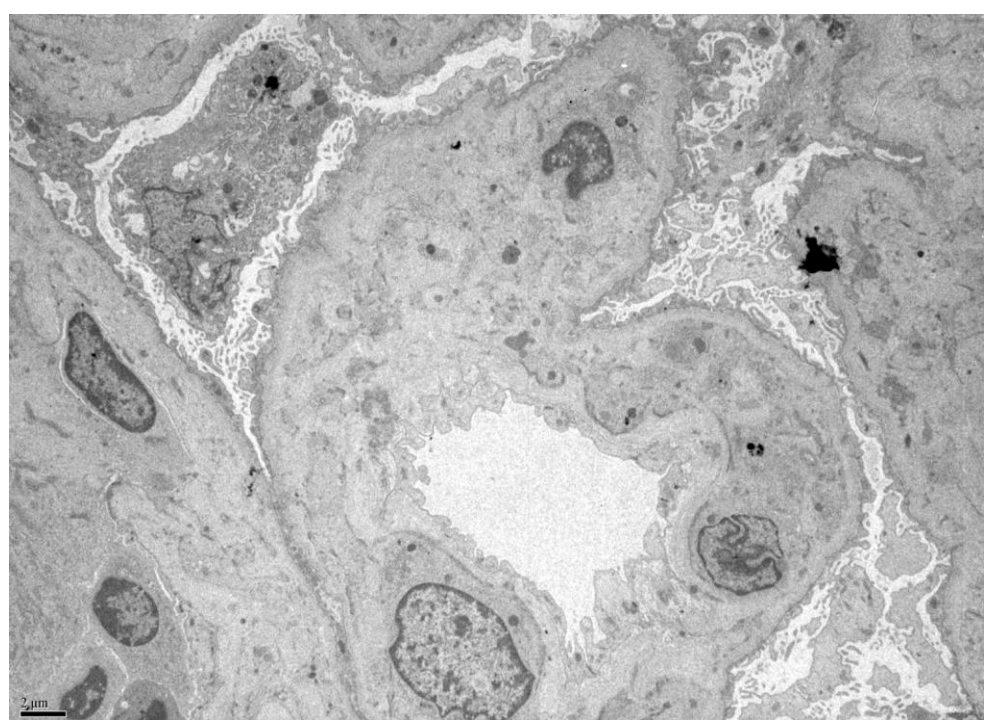
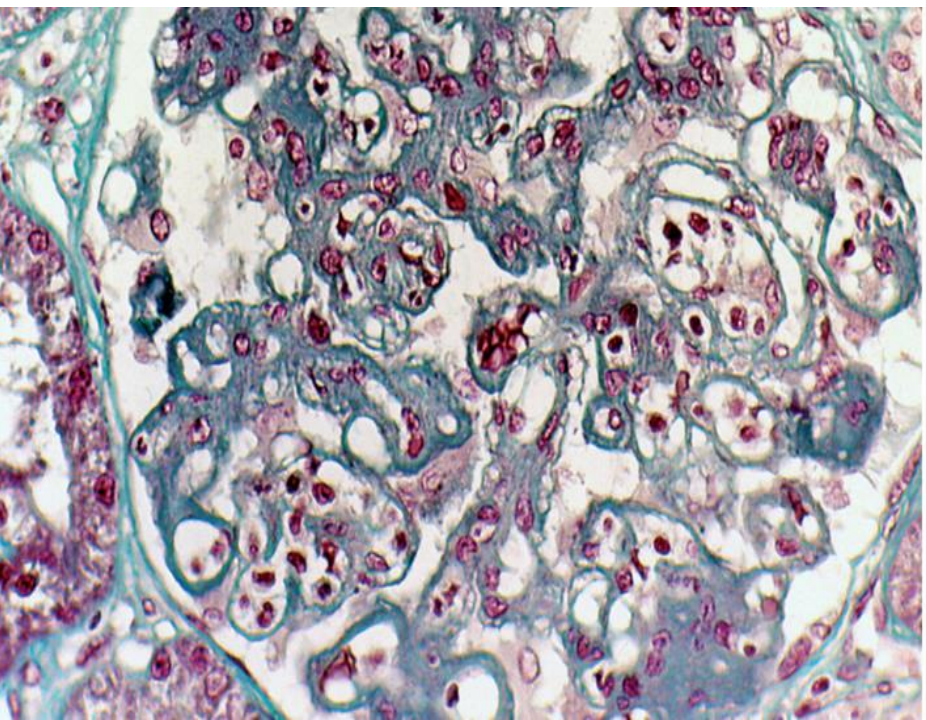
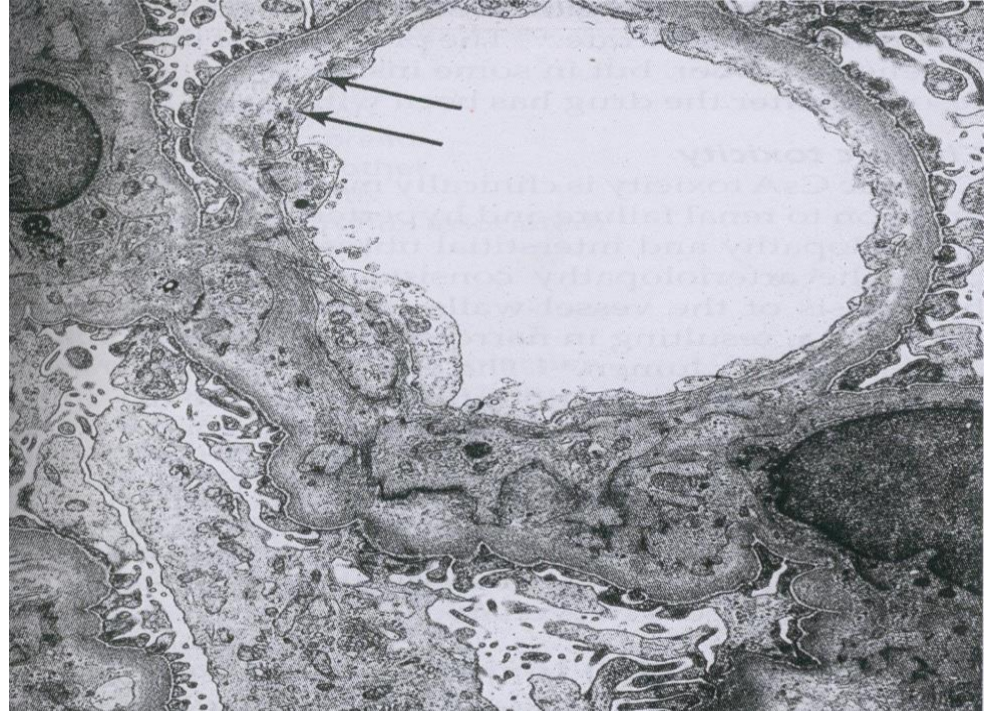
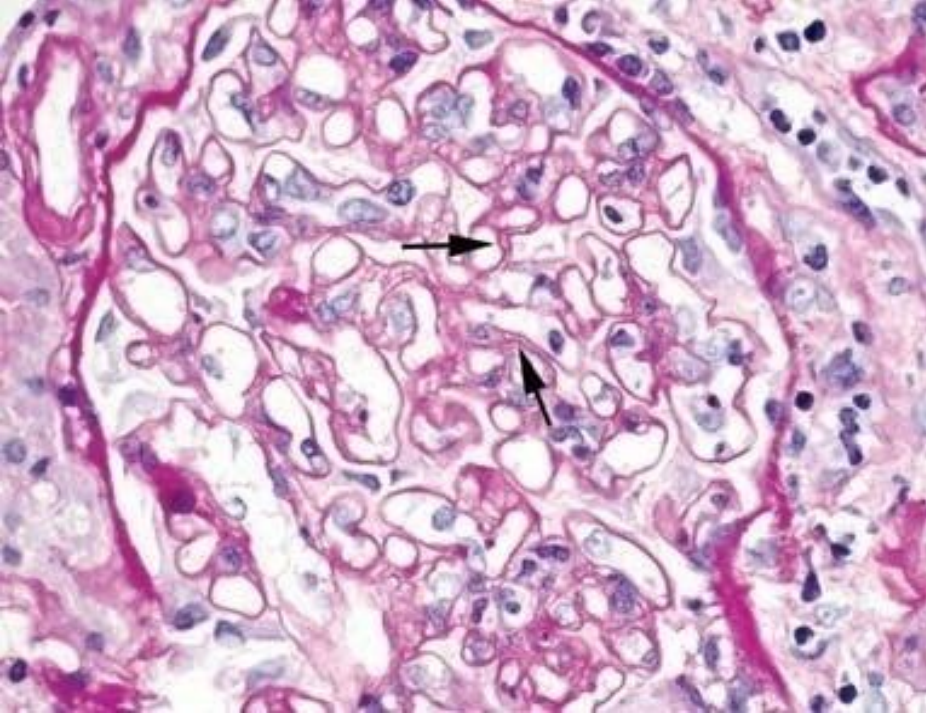
^aAll three major criteria required (392). These parallel those used in the Banff schema for acute antibody-mediated rejection and have been incorporated into the Banff classification (Solez et al, submitted). The presence or absence of graft dysfunction determines whether rejection is clinical or subclinical, as in other forms of rejection.

^bCriteria of Ivanyi are recommended (three or more capillaries with five to six layers or one capillary with seven or more layers (see text).

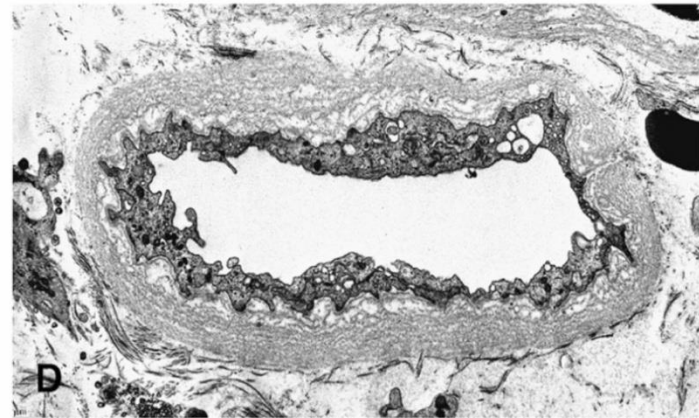
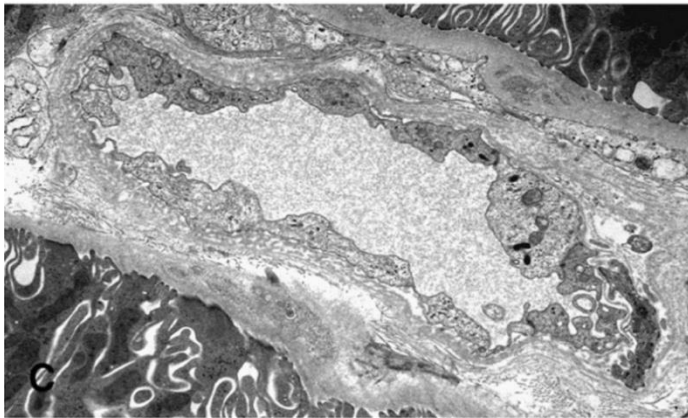
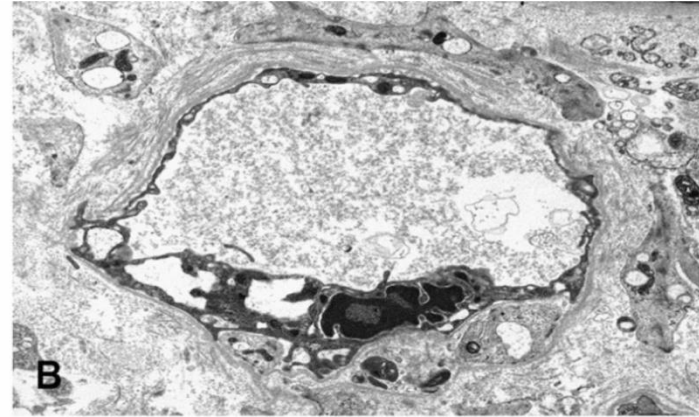
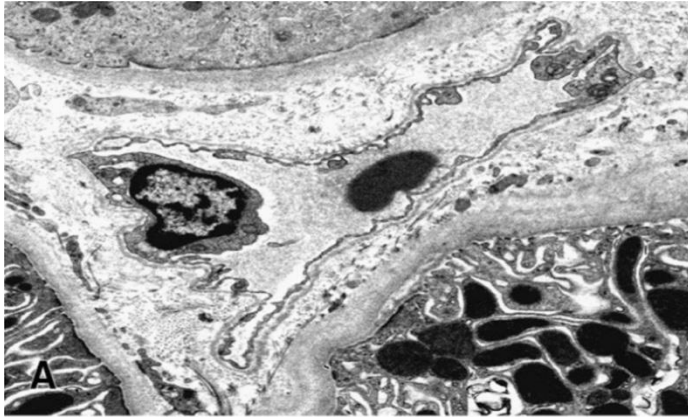
Χρόνιες σπειραματικές αλλ. – Σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος



- Λεύκωμα, σταδιακή επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας.
- **Διπλασιασμός της σπειραματικής Β.Μ. με το οπτικό μικροσκόπιο δδ. Μεμβρανοϋπερπλαστική ΣΝ.**
- Πολυπαραγοντική αιτιολογία, φάρμακα, κυτταρική απόρριψη vs Χυμικής απόρριψης, AMR (C4d +).
- Συνηθέστερα όμως χρόνια απόρριψη μέσω αντισωμάτων.
- **Το πλήρες μεμβρανοϋπερπλαστικό πρότυπο, κακή πρόγνωση, δεν απαντάει στη θεραπεία.**



Πολυστιβάδωση βασικών μεμβρανών περισωληναριακών τριχοειδών



Transplantation. 2012 September 27; 94(6): 620–629. doi:10.1097/TP.0b013e31825f4df4.

Diagnostic Significance of Peritubular Capillary Basement Membrane Multilaminations in Kidney Allografts: Old Concepts Revisited

George Liapis^{1,2}, Harsharan K. Singh¹, Vimal K. Derebail³, Adil M.H. Gasim¹, Tomasz Kozłowski⁴, and Volker Nickleleit^{1,5}

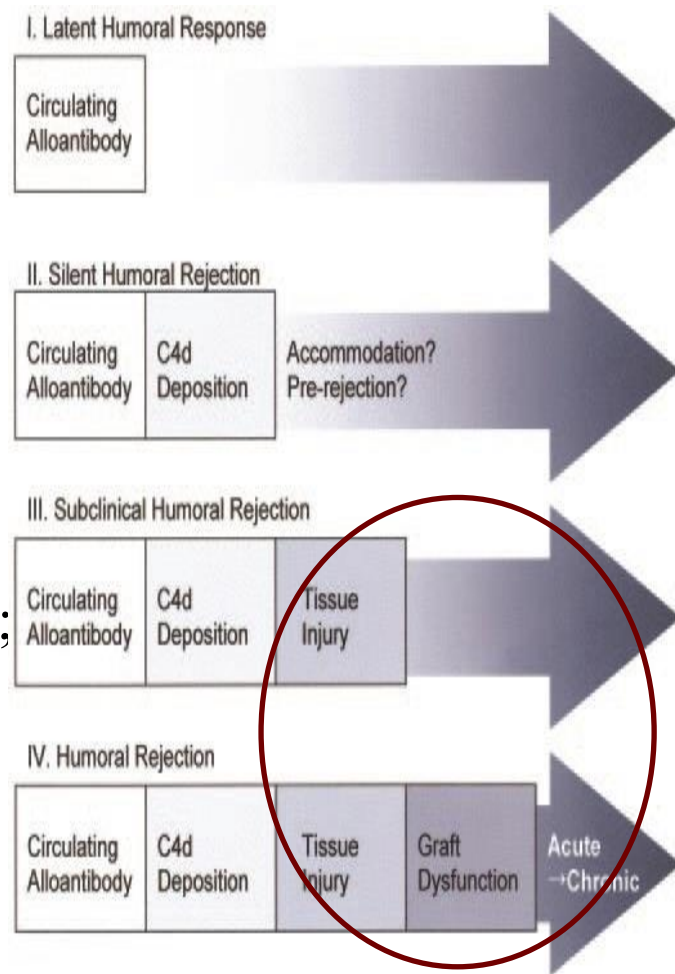
C4d, στην όψιμη περίοδο: ένας γρίφος

1) C4d (+) δεν σημαίνει πάντα οξεία χυμική απόρριψη (ABO ασύμβατες μεταμοσχεύσεις, «χρόνια» απόρριψη).

2) Τα επίπεδα των αντισωμάτων μπορεί να μην είναι σταθερά.

- ABO ασυμβατότητα (Accommodation;)
- Λανθάνουσα απόρριψη;
- Οξεία απόρριψη σε έδαφος χρόνιων βλαβών;
- Ανταπόκριση στη θεραπεία;
- Ακαθόριστη σημασία;

Μάλλον χειρότερη έκβαση, ανάγκη για μελέτες.



Αντισώματα & «μικροκυκλοφορία» -MVI (περισωληναριακή τριχοειδίτιδα, σπειραματίτιδα, C4d-)

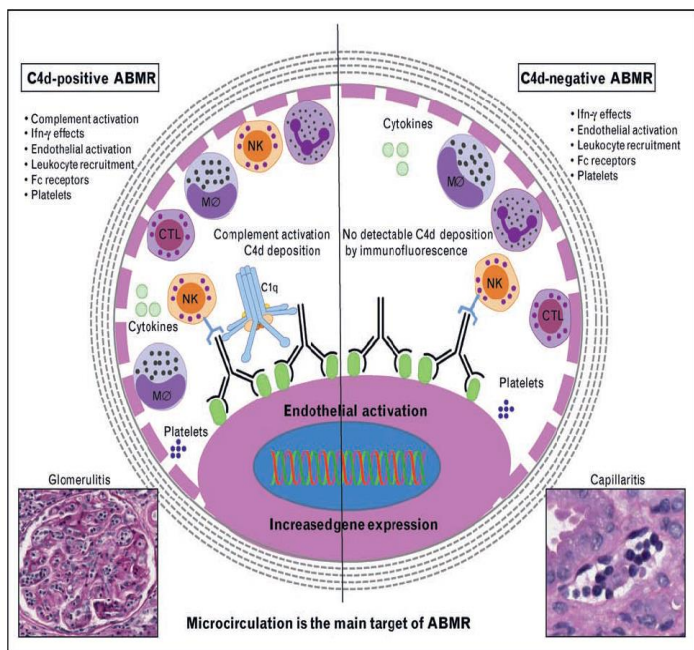
American Journal of Transplantation 2014; 14: 272-283
Wiley Periodicals Inc.

© Copyright 2013 The American Society of Transplantation
and the American Society of Transplant Surgeons
doi: 10.1111/ajt.12590

Meeting Report

Banff 2013 Meeting Report: Inclusion of C4d-Negative Antibody-Mediated Rejection and Antibody-Associated Arterial Lesions

Figure 1 Schematic representation of molecular mechanisms of two types of active antibody-mediated rejection: C4d-positive antibody-mediated rejection and C4d-negative antibody-mediated rejection



Endothelial transcripts uncover a previously unknown phenotype: C4d-negative antibody-mediated rejection

Banu Sis^{a,b} and Philip F. Halloran^{b,c}

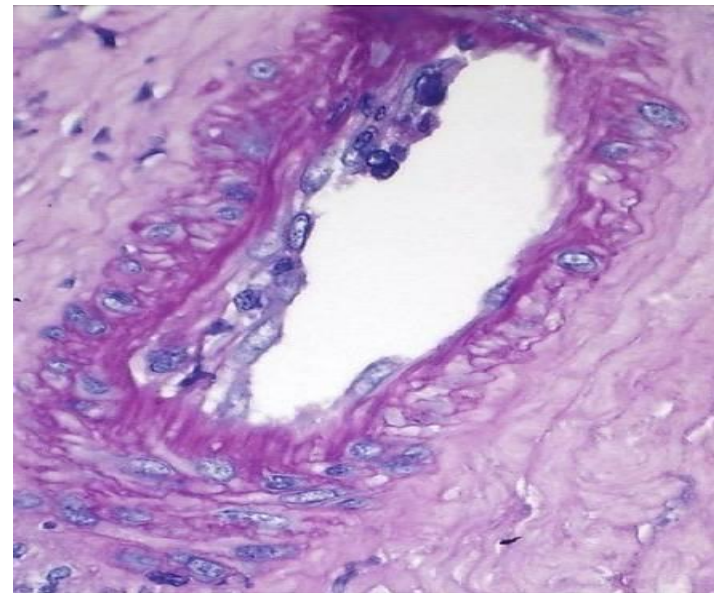
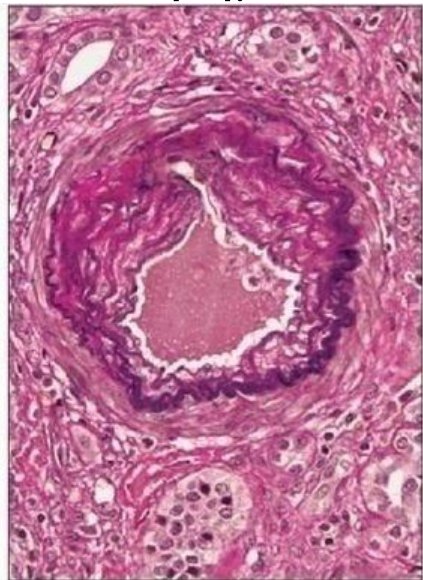
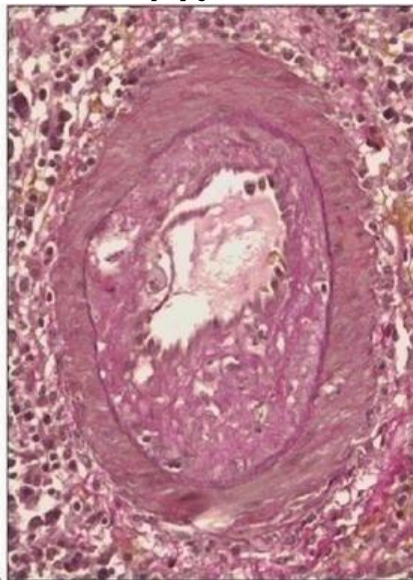
TABLE 3 Prime gene list of published studies in renal transplantation and related diagnoses. Courtesy by Dr. Robert Colvin (Massachusetts General Hospital) and Dr. Alexandre Loupuy (Paris Translational Research Center for Organ Transplantation INSERM U970)

ABMR	TCMR	TCMR	eGFR later	Exhaustion	Tolerance (Blood)	GoCAR	Glomerulus	TCMR	Constant rej	IF127	ABMR	DSAT	TCMR	MYB	ENG	RHD1	
Adam	ADAMDEC1	IFNG	BC2L	Vibrio	Wherry	O'Connell	APLE1	Halloran	IGH	IGH	Halloran	Halloran	Vesmer	PHF8	ENG	RDC4	
CAV1	ADAMDEC1	IFNG	BC2L	CD244/204	ATX2	AD25	COL4A3	ADAMDEC1	ADAMDEC1	ADAMDEC1	ADAMDEC1	ADAMDEC1	ADAMDEC1	PHF8	ENG	RDC4	
CD34	AM2	IL18RB1	C04	EDA	BC16	EBL2A1	COL4A4	ANKRD22	ANP	IL1R	CD21a/63	CDH5	AIM2	PSTPIP1	FCG3R1	SIPR1	
CD74	ANKRD22	IL18BP	CXCL10	SLC12A2	BT1A	EEF1A1	COL4A5	BT1A	COL13A1	ANKRD22	ANKRD22	ANKRD22	PITPN7	FCG2B2	SDR1K5		
CDH13	ADAH	IL21R	CXCL9	SLC22A2	CD57	GEMN7	END3	CD28	Beto-2M	IL21R	CAV1	COL13A1	ADAH	RARRES3	GNL1	SELP	
CDH5	APOL2	LAGE3	GZMB	SLC22A15	CTLA4	IGLC1	NPHS1	CD72	CASP1	IL3RA	CDH13	DARC	APOL2	SH2D1A	GNLY	SH2D1B	
CD3CR1	BT1A	LAR1	IL1R1	SC4A1	IGFBP5	MET	NPHS2	CD84	CASP9	IL1R	CDH5	FCG2B	BT1A	SIRPB	HEG1	SOX7	
CXCL11	CD274	LAP3	IL4	TMEM178	GATA3	NFKBIA	RNF149	CD96	CASP4	INDO	CETP	GNLY	GNG11	CD274	SLA	HSPA12B	
DARC	CD28	LCF2	WARS	TRAF4	KZFB	RAB40C	RORA	CXCL13	CD38	CD38	CD38	CD38	CD38	CD38	CD38	CD38	
FGFBP2	CD30	MYB			IL10	TNFAIP3	ALDOA	IFNG	CCL2	IP-30	CD3CR1	HLA-DQB3	CD30	SP140	ICAM2	THBD	
GATA3	CD72	PHEX			IL21	SPRY4	ARE	IGFBP3	CCL18	IGFBP3	IGFBP3	IGFBP3	IGFBP3	IGFBP3	IGFBP3	IGFBP3	
GNLY	CD84	PSME2			ANG2	ST5	CCL5	IL12RB1	CCL19	JAK1	CXCL11	CD84	TAP1	R17	TM6SF18		
IFNG	CD88	PSTPIP1	CD163	CPA3	NFAT	BDCA2	CCR4	IL21R	CCL5	JAK2	DARC	MALL	CD86	TIGIT	IL18RAP	TRD5	
KLFA	CD8A	PITPN7	CD206	CTSS	PD1	BDCA2	CCR5	LAGE3	CCR5	LAGE3	CCR5	LAGE3	CCR5	LAGE3	CCR5	LAGE3	
KLRF1	CD88	RARRES3	CD88	FCG3R1A	PDL1/CD274	CCL21	CLEC4C	MIR155HG	CD14	Ly6D	IFGFBP2	PGM5	CD88	KLRF1	VWF		
MBL1	CD86	SH2D1A	LGALS3	HAVCR1	CD137/VECT1	CD137/VECT1	IL7	OR10P	CD2	MMP-9	GNL1	PLA1A	CD96	Vesmer	LAFN		
PALMD1	CTCR6	SIRPB	VGEF8A	PRDM1	FOXP3	FOXP3	Meson C1	SHROOM3	MIF	PLA2G2D	CTLA4	CD96	PLAT	CTLA4	ACVRL1	LDLR	
PEGAM1	DUSP2	SLAMF8															
PLA1A	EPH2	SP140	PRDM1	MEDP11	TIGIT	IFN1	Matrix	TNFRSF18/GITR	SCM4	CXCL11	PSMB8	MEDK1	SOX7	EPH2	ANXA1	MALL	
PLAT	FAM25F	ST8SIR4	IGHG1	NFKB2	TM63	ITGAM/CD11C	Matrix	SH2D1A	CXCL9	PSMB8	PALMD1	TER	FAM25F	ADBECD3A	MCAM		
PSMB10	FCG2B1	TAP1	IGHG2	ROMT1	LTA	ITGAM/CD11C	Matrix	SH2D1A	CXCL9	PSMB8	PALMD1	TER	FAM25F	ADBECD3A	MCAM		
ROBO4	GBP5	TNFSF8	IGHG4	RARRES1			Matrix	SH2D1A	CXCL9	PSMB8	PALMD1	TER	FAM25F	ADBECD3A	MCAM		
RP58	GIMAP5		IGHM	SOD2	VWF	TNFSF3	Matrix	SH2D1A	CXCL9	PSMB8	PALMD1	TER	FAM25F	ADBECD3A	MCAM		
RP58B1	IGD5		IGHG1	SPL	CD85	TNFSF3	Matrix	SH2D1A	CXCL9	PSMB8	PALMD1	TER	FAM25F	ADBECD3A	MCAM		
SH2D1B	SELF		IGHG2	IGLC1	VMP1	PECAM1	Matrix	SH2D1A	CXCL9	PSMB8	PALMD1	TER	FAM25F	ADBECD3A	MCAM		
SOX7			IGHG4	RARRES1			Matrix	SH2D1A	CXCL9	PSMB8	PALMD1	TER	FAM25F	ADBECD3A	MCAM		
TRK2			IGHG1	SOD2	VWF	TNFSF3	Matrix	SH2D1A	CXCL9	PSMB8	PALMD1	TER	FAM25F	ADBECD3A	MCAM		
TRK3			IGHG2	IGLC1	VMP1	PECAM1	Matrix	SH2D1A	CXCL9	PSMB8	PALMD1	TER	FAM25F	ADBECD3A	MCAM		
TRF			IGHG4	RARRES1			Matrix	SH2D1A	CXCL9	PSMB8	PALMD1	TER	FAM25F	ADBECD3A	MCAM		
TRF1			IGHG1	SOD2	VWF	TNFSF3	Matrix	SH2D1A	CXCL9	PSMB8	PALMD1	TER	FAM25F	ADBECD3A	MCAM		
TRF2			IGHG2	IGLC1	VMP1	PECAM1	Matrix	SH2D1A	CXCL9	PSMB8	PALMD1	TER	FAM25F	ADBECD3A	MCAM		
VWF			IGHG4	RARRES1			Matrix	SH2D1A	CXCL9	PSMB8	PALMD1	TER	FAM25F	ADBECD3A	MCAM		

Microcirculation inflammation (peritubular capillaritis and glomerulitis; bottom microscopic pictures) and damage (multilayering of basement membrane -dashed lines in the schematic capillary figure - and/or glomerular double contours, transplant glomerulopathy) are the typical histological lesions in allografts exposed to antibody-mediated injury (periodic acid-Schiff reagent staining, original magnification $\times 400$). ABMR, antibody-mediated rejection; CTL, cytotoxic T lymphocytes; Mφ, monocytes-macrophages; IFN γ , interferon-gamma; NK, natural killer.

Αντισώματα και αλλοιώσεις στα μεγάλα αγγεία

- DSAs +, πάχυνση του έσω χιτώνα χωρίς αναδιπλασιασμούς ελ. πετάλων.
- Να μην έχει προηγηθεί επεισόδιο κυτταρικής απόρριψης με ενδαρτηρίτιδα.
- Πρόσφατης έναρξης ίνωση στα αγγεία, φλεγμονώδη κύτταρα.
- Να υπάρχουν και άλλα ευρήματα AMR.



- Χρόνια αγγειοπάθεια: απουσία ελαστικού πετάλου, σε αντίθεση με αρτηριοσκλήρυνση

Lefaucheur C, Loupy A et al. vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):313-9.

Άλλη παθολογία, άλλα αίτια δυσλειτουργίας

- Ετερογενής ομάδα από αιτίες χρόνιων παθήσεων, εκτός από ρριψης, που οδηγούν σε διάμεση ίνωση και σωληναριακή ατροφία.

Banff 97 classification

Table 13. Other non-rejection diagnoses in renal allograft biopsies

Post-transplant lymphoproliferative disorder
Nonspecific changes
focal interstitial inflammation without tubulitis
reactive vascular changes
venulitis
Acute tubular necrosis
Acute interstitial nephritis
Cyclosporine or FK506-associated changes, acute or chronic
Subcapsular injury
“healing in ”
Pretransplant acute endothelial injury
Papillary necrosis
<i>De novo</i> glomerulonephritis
Recurrent disease
immune complex glomerulonephritis
focal segmental glomerulosclerosis
diabetes
hemolytic-uremic syndrome
other
Pre-existing disease
Viral infection
Obstruction/reflux, urine leak
Other

Τοξικότητα από αναστολείς καλσινευρίνης

- Παλαιότερα είχε ενοχοποιηθεί για βαριές μη αντιστρεπτές βλάβες ίνωσης, επεισόδια Θρομβωτικής Μικροαγγειοπάθειας, **σήμερα δεν αποδίδονται συχνά απώλειες μοςχέυματος σε τοξικότητα.**

- Πρώιμες και όψιμες αλλοιώσεις.

- Λειτουργική τοξικότητα (αγγειόσπασμος).

- Μικροκενοτοπίωση στο κυτταρόπλασμα των σωλ. κυττάρων, όζοι υαλίνης στα αρτηριόλια, «ζωνοειδής» ίνωση.

- Ίσως η πιο συχνή εικόνα της, η «φυσιολογική» βιοψία!

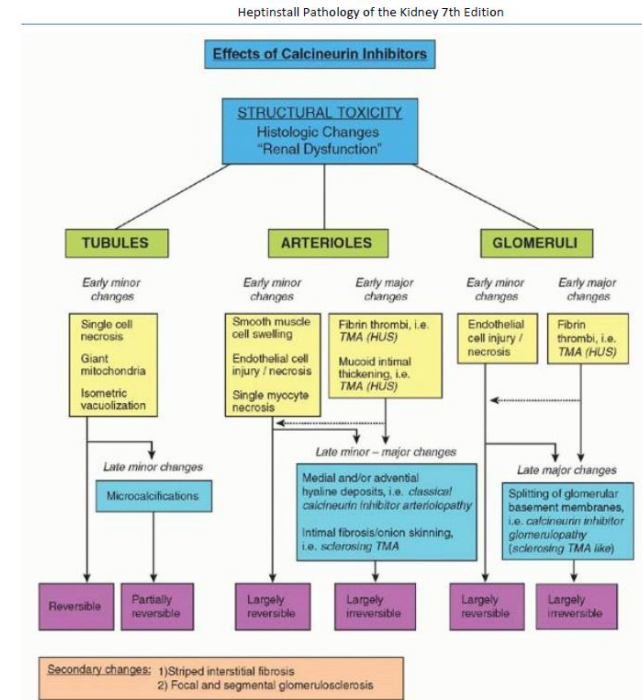


FIGURE 29.68 Schematic of CNI-induced structural toxicity. (TMA, thrombotic microangiopathy; HUS, hemolytic uremic syndrome.)

CYCLOSPORINE-INDUCED ACUTE RENAL DYSFUNCTION IN THE RAT

EVIDENCE OF ARTERIOLAR VASOCONSTRICTION WITH PRESERVATION OF TUBULAR FUNCTION¹

JAN ENGLISH,² ANDREW EVAN³ DONALD C. HOUGHTON,⁴ AND WILLIAM M. BENNETT^{2,5}

Departments of Medicine and Pathology, Oregon Health Sciences University, Portland, Oregon; and Department of Anatomy, University of Indiana Medical Center, Indianapolis, Indiana

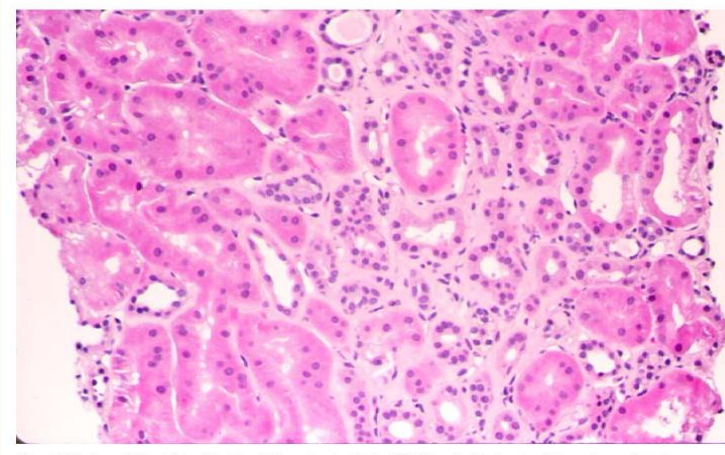
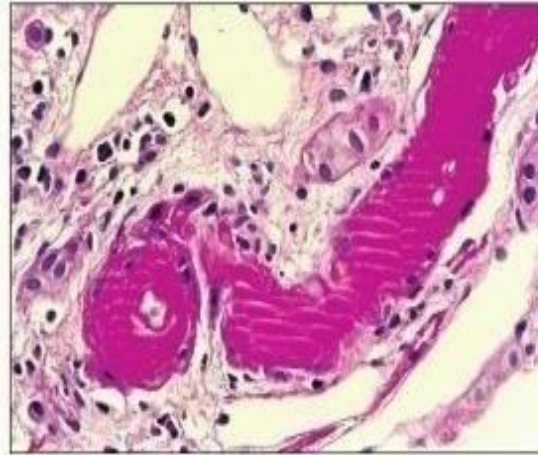
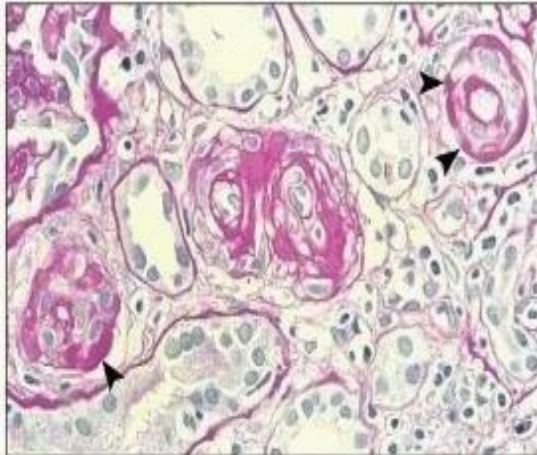
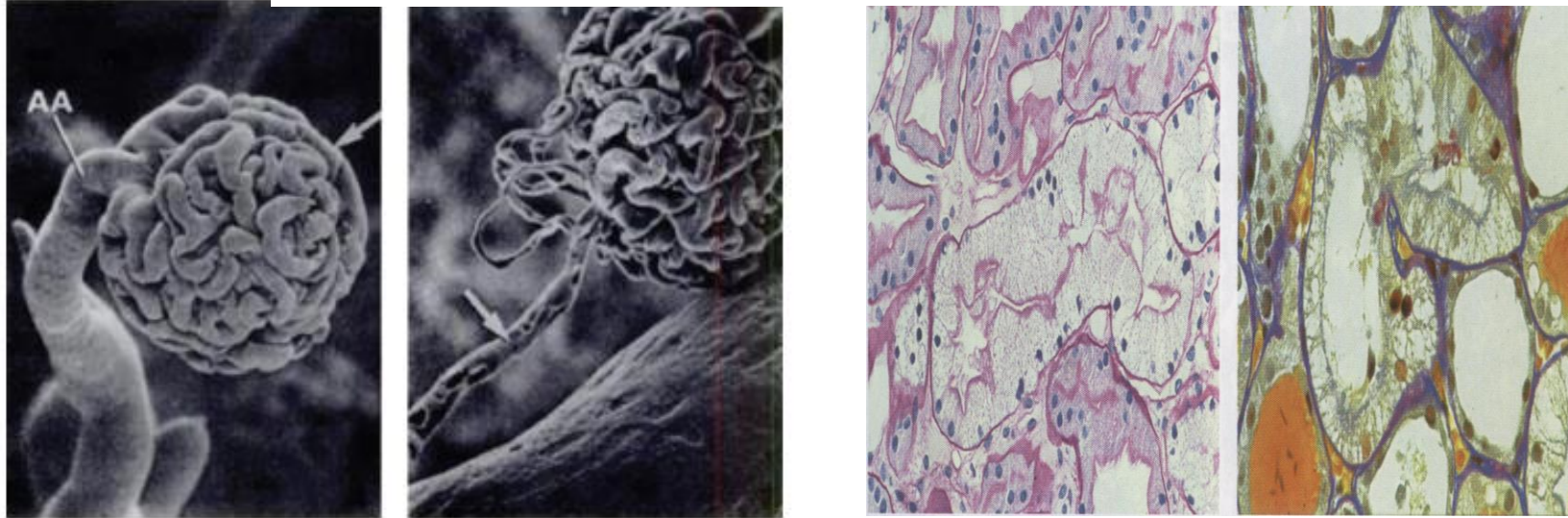


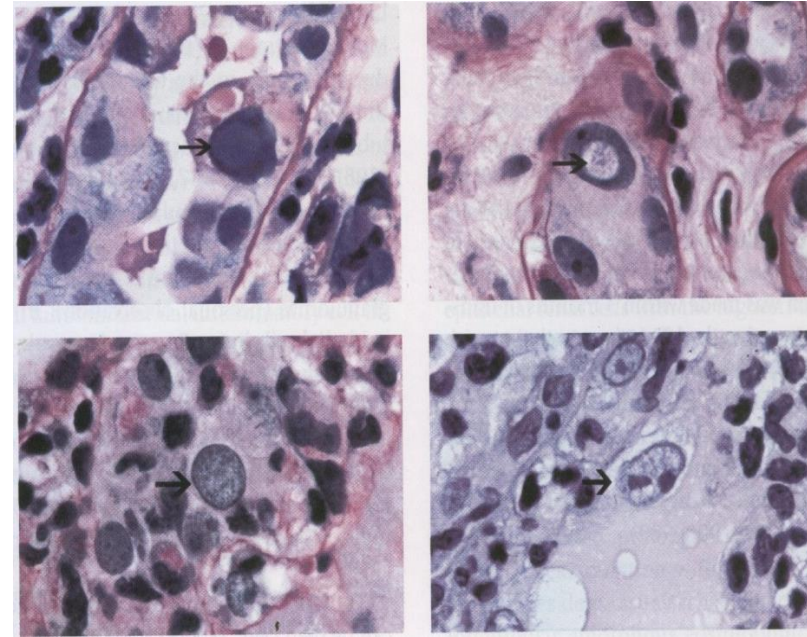
Figure 1. The term "striped fibrosis" refers to linear bands of interstitial fibrosis with atrophy of the entrapped tubules.

ΒΚ νεφροπάθεια (κατηγορία 5 Banff 2019)

2-4% των βιοψιών.

Χωρίς θεραπεία,
οδηγεί σε βαριά ίνωση και ατροφία.

- **Φλεγμονή και σωληνίτιδα.**
- **Κυτταρολογικές αλλαγές,**
ευμεγέθεις φουσαλιδώδεις πυρήνες.



Διαφορική διάγνωση:

Μιμείται κυτταρική απόρριψη.

Σε πρώιμο στάδιο, μιμείται
φυσιολογική βιοψία (ανευρίσκεται
με ανοσοϊστοχημεία).

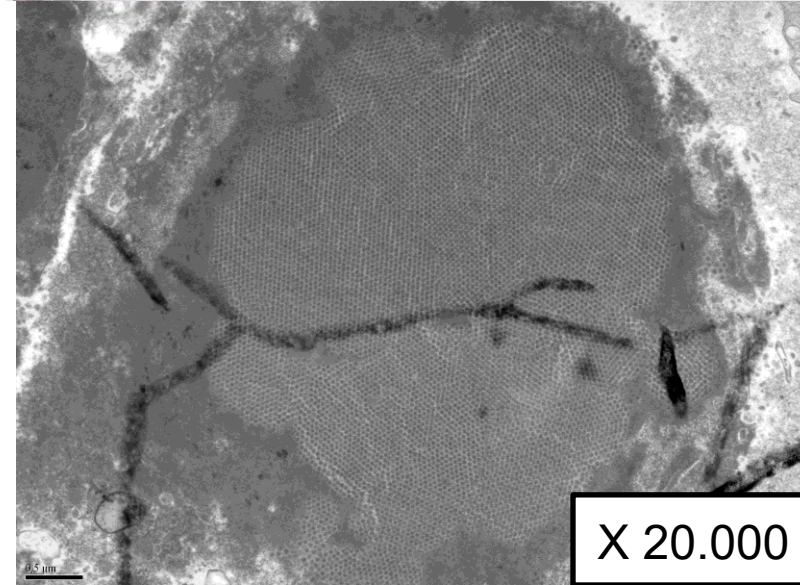
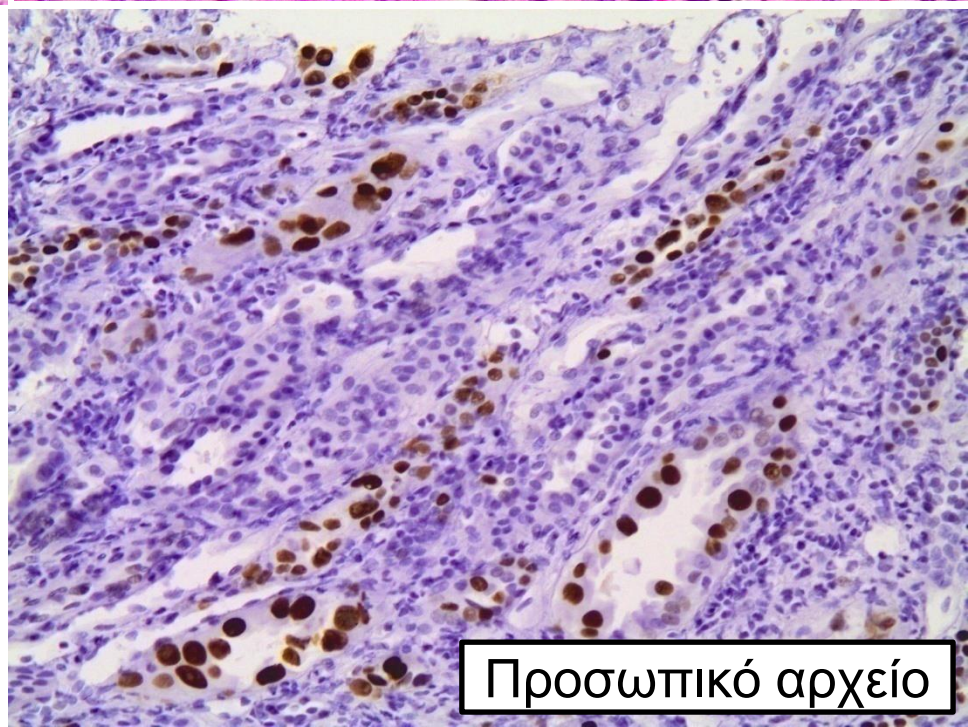




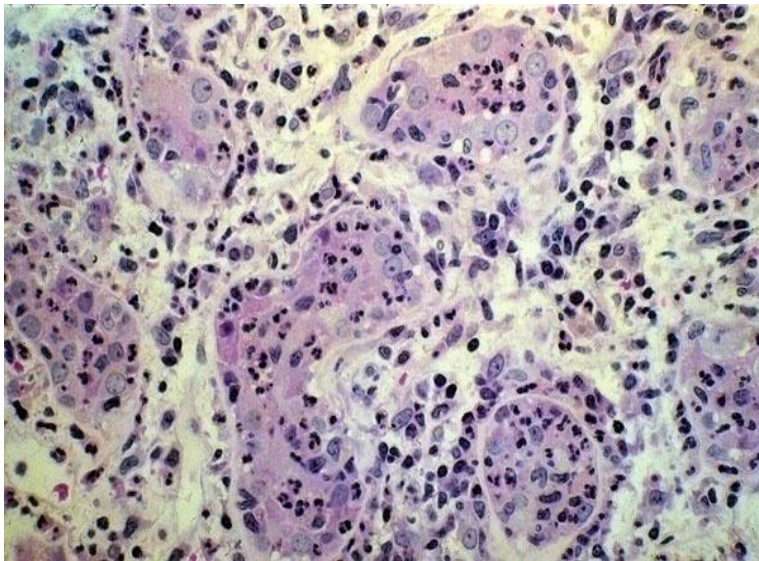
TABLE 2 Definition of PVN disease classes

Polyomavirus nephropathy classes ^a					
Class I		Class II		Class III	
pvl	Banff ci score	pvl	Banff ci score	pvl	Banff ci score
1	0-1	1	2-3	—	—
—	—	2	0-3	—	—
—	—	3	0-1	3	2-3



Πυελονεφρίτιδα

- Αιτία δυσλειτουργίας, συχνά αθόρυβη, συγχέεται με «χρόνια νεφροπάθεια».
- Μπορεί να συνυπάρχει με απόρριψη.



Υποτροπή πρωτοπαθούς νόσου



Μεμβρανώδης,
Προσωπικό αρχείο

- Αύξηση της Cr, συχνή εκδήλωση η λευκωματουρία (FSGS, MPGN κλπ).
- Απαραίτητο το ιστορικό και ο ανοσοφθορισμός ή/και το Η.Μ.
- Άμεση υποτροπή της FSGS.



Chronic allograft nephropathy or interstitial fibrosis and tubular atrophy: what is in a name?

Mark Haas

Purpose of review

Chronic allograft nephropathy has fallen into disfavor as a morphologic term to describe parenchymal scarring in the renal allograft, with a recommendation that this be replaced by the more descriptive term 'interstitial fibrosis and tubular atrophy'. However, neither term addresses the underlying cause of the scarring. This review focuses on whether all interstitial fibrosis and tubular atrophy in the renal allograft has the same implications for long-term graft survival, and whether there are specific features of interstitial fibrosis and tubular atrophy that can be used to identify its underlying cause.

Recent findings

Results from a number of studies indicate that interstitial fibrosis and tubular atrophy, when associated with interstitial inflammation, is a strong predictor of graft loss, much more so than interstitial fibrosis and tubular atrophy alone. Most notably, findings from the multicenter Long-Term Deterioration of Kidney Allograft Function study, designed to identify the causes of late allograft dysfunction, showed interstitial inflammation in the areas of interstitial fibrosis and tubular atrophy (i-IF/TA) was predictive of reduced time to graft failure, even after adjustment for serum creatinine. In addition, the presence of i-IF/TA correlates with increased acute kidney injury gene transcripts. However, neither interstitial fibrosis and tubular atrophy nor i-IF/TA is associated with any specific cause of chronic graft injury.

Summary

Although (i-IF/TA), especially when widespread, is clearly associated with reduced renal allograft survival and molecular markers of active graft injury and repair, there is presently no reliable way, using either morphology alone, immunohistochemistry, or molecular techniques, to differentiate i-IF/TA (or interstitial fibrosis and tubular atrophy alone) resulting from different causes.

TABLE 29.8 Causes of slowly deteriorating graft function^a

Chronic Rejection

T cell mediated

Antibody mediated

Structural CNI toxicity

Infection (e.g., polyomavirus nephropathy/PVN)

Recurrent disease

De novo disease (e.g., diabetic nephropathy)

De novo arteriosclerosis (hypertensive vascular disease)

Renal artery stenosis

Unclassified (interstitial fibrosis and tubular atrophy, not otherwise specified)

Progression of donor disease (arteriosclerosis, fibrosis)

^aDeath with a functioning graft is responsible for about 22% to 25% of graft failures.

- Χρόνια νεφροπάθεια:προσπάθεια ελαχιστοποίησης χρήσης του όρου
- Πολλές περιπτώσεις, σήμερα αποδίδονται στη «χρόνια» ενεργό απόρριψη μέσω αντισωμάτων (chronic antibody mediated rejection).
- Μπορεί να συμβεί σχετικά γρήγορα, ακόμα και 3-6 μήνες μετά την μεταμόσχευση (συνήθως > 1 χρόνο).
- Προτείνεται ο όρος «μη ειδική» ΔΙ και ΣΑ.
- Επιβίωση μοσχεύματος: φλεγμονή & ίνωση/ατροφία<ίνωση/ατροφία.

«Παγίδες» της βιοψίας της μεταμόσχευσης

- **Ανεπαρκές υλικό**, απαιτούμενο: Δύο κύλινδροι, **16άρα βελόνη**
 - απώλεια ενδαρτηρίτιδας.
 - προβληματική η εκτίμηση του οιδήματος και της φλεγμονής.
 - «συμπιεστικά» φαινόμενα –artifacts- στα σπειράματα.
- **Χρόνος βιοψίας** (αλλοιώσεις μετά θεραπεία/σε σχέση με θεραπεία).
- **«Λίγες» φλεγμονώδεις διηθήσεις** (καλό ιστορικό, παρακολούθηση).
- **Εκτίμηση του C4d** - Συνεκτίμηση με αντισώματα κατά του δότη.
- **«Υποκλινική» απόρριψη (βιοψίες πρωτοκόλλου).**
- **Απουσία βιοψίας δότη.**
- **Χρόνιες βλάβες:** Ανάγκη για θέση (~30% δεν ανευρίσκεται η αιτία).

Συμπεράσματα

- Η δυσλειτουργία του μοσχεύματος είναι **μία πολύπλοκη και συχνά πολυπαραγοντική διαδικασία.**
- **Ο ρόλος της βιοψίας είναι σημαντικός** και συχνά η μόνη διέξοδος για την προσπέλαση των κλινικών προβλημάτων.
- Ζητούμενα, **η απλούστευση των κατατάξεων**, με την καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας, αλλά και **η έγκαιρη διάγνωση** (βιοψίες πρωτοκόλλου, ή βιοψία «στην ελάχιστη ένδειξη» κλπ).
- Αναγκαία **η επικοινωνία νεφρολόγου – παθολογοανατόμου.**

Ευχαριστώ

1) Στην οξεία απόρριψη μέσω αντισωμάτων («χυμική»), ιστολογικά παρατηρείται:

- Α. Έντονη λεμφοκυτταρική διήθηση στον διάμεσο χώρο και στο επιθήλιο των σωληναρίων (σωληνίτιδα).
 - Β. Θρόμβοι με ινική στα σπειράματα, περισωληναριακή τριχοειδίτιδα, σπειραματίτιδα, ενδαρτηρίτιδα με ουδετερόφιλα και ινική στο τοίχωμα των αγγείων και αιμορραγίες στο παρέγχυμα.
 - Γ. Όζοι υαλίνης στο τοίχωμα των αρτηριολίων και «ισομετρική μικροκενοτοπίωση» στο κυτταρόπλασμα των σωληναριακών κυττάρων.
 - Δ. Ίνωση χωρίς φλεγμονή στο παρέγχυμα.
-

1) Στην οξεία απόρριψη μέσω αντισωμάτων («χυμική»), ιστολογικά παρατηρείται:

- Α. Έντονη λεμφοκυτταρική διήθηση στον διάμεσο χώρο και στο επιθήλιο των σωληναρίων (σωληνίτιδα).
- Β. Θρόμβοι με ινική στα σπειράματα, περισωληναριακή τριχοειδίτιδα, σπειραματίτιδα, ενδαρτηρίτιδα με ουδετερόφιλα και ινική στο τοίχωμα των αγγείων και αιμορραγίες στο παρέγχυμα.
- Γ. Όζοι υαλίνης στο τοίχωμα των αρτηριολίων και «ισομετρική μικροκενοτοπίωση» στο κυτταρόπλασμα των σωληναριακών κυττάρων.
- Δ. Ίνωση χωρίς φλεγμονή στο παρέγχυμα.

2) Ιστολογικά, στην τοξικότητα της κυκλοσπορίνης, μπορεί να παρατηρηθούν:

- Α. Όζοι υαλίνης, οι οποίοι προβάλλουν προς την εξωτερική επιφάνεια του τοιχώματος των αρτηριολίων.
 - Β. «Ισομετρική» μικροκενοτοπίωση στο κυτταρόπλασμα των σωληναριακών κυττάρων, «ζωνοειδής» ίνωση.
 - Γ. Μια φυσιολογική βιοψία, χωρίς αλλοιώσεις.
 - Δ. Όλα τα παραπάνω.
-

2) Ιστολογικά, στην τοξικότητα της κυκλοσπορίνης, μπορεί να παρατηρηθούν:

- Α. Όζοι υαλίνης, οι οποίοι προβάλλουν προς την εξωτερική επιφάνεια του τοιχώματος των αρτηριολίων.
 - Β. «Ισομετρική» μικροκενοτοπίωση στο κυτταρόπλασμα των σωληναριακών κυττάρων, «ζωνοειδής» ίνωση.
 - Γ. Μια φυσιολογική βιοψία, χωρίς αλλοιώσεις.
 - **Δ. Όλα τα παραπάνω.**
-

3) Ποια από τις παρακάτω αλλοιώσεις, μπορεί να απαντήσει καλύτερα στην αντι-απορριπτική θεραπεία:

- Α. Φλεγμονώδεις διηθήσεις σε μη ατροφικό παρέγχυμα και ενδοαρτηρίτιδα.
 - Β. Αρτηριοσκλήρυνση προερχόμενη από τον δότη.
 - Γ. Χρόνια αρτηριοπάθεια του μοσχεύματος και σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος με πλήρες μεμβρανοϋπερπλαστικό πρότυπο.
 - Δ. Φλεγμονώδεις διηθήσεις σε θέσεις ατροφίας.
-

3) Ποια από τις παρακάτω αλλοιώσεις, μπορεί να απαντήσει καλύτερα στην αντι-απορριπτική θεραπεία:

- **A. Φλεγμονώδεις διηθήσεις σε μη ατροφικό παρέγχυμα και ενδοαρτηρίτιδα.**
 - B. Αρτηριοσκλήρυνση προερχόμενη από τον δότη.
 - Γ. Χρόνια αρτηριοπάθεια του μοσχεύματος και σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος με πλήρες μεμβρανοϋπερπλαστικό πρότυπο.
 - Δ. Φλεγμονώδεις διηθήσεις σε θέσεις ατροφίας.
-

4) Ποια από τα παρακάτω, είναι τα ιστολογικά ευρήματα της ΒΚ νεφροπάθειας:

- Α. Φλεγμονή στο διαμεσοσωληναριακό χώρο.
 - Β. «Σωληνίτιδα» και απογύμνωση των βασικών μεμβρανών των σωληναρίων από τα επιθηλιακά τους κύτταρα.
 - Γ. Ενδοπυρηνικά έγκλειστα, «φυσαλιδώδεις» πυρήνες.
 - Δ. Όλα τα παραπάνω.
-

4) Ποια από τα παρακάτω, είναι τα ιστολογικά ευρήματα της ΒΚ νεφροπάθειας:

- Α. Φλεγμονή στο διαμεσοσωληναριακό χώρο.
 - Β. «Σωληνίτιδα» και απογύμνωση των βασικών μεμβρανών των σωληναρίων από τα επιθηλιακά τους κύτταρα.
 - Γ. Ενδοπυρηνικά έγκλειστα, «φυσαλιδώδεις» πυρήνες.
 - **Δ. Όλα τα παραπάνω.**
-