

ODRZUCANIE ALLOPRZESZCZEPU NERKOWEGO

W rozdziale omówiono następujące zagadnienia:

1. TYPY ODRZUCANIA ALLPRZESZCZEPU NERKOWEGO I MECHANIZM ICH ROZWOJU.
2. DIAGNOSTYKA HISTOPATOLOGICZNA REAKCJI ODRZUCANIA ALLPRZESZCZEPU NERKOWEGO.

1. TYPY ODRZUCANIA ALLOPRZESZCZEPU NERKOWEGO I MECHANIZM ICH ROZWOJU.

Ze względu na typ reakcji immunologicznej wyróżnia się:

1. odrzucanie humoralne (związane z obecnością w krążeniu biorcy przeciwciał przeciwko antygenom dawcy).
 - odrzucanie nadostre
 - odrzucanie ostre związane z obecnością przeciwciał
 - przewlekłe odrzucanie humoralne
2. odrzucanie komórkowe.
 - ostre odrzucanie śródmiąższowo-cewkowe
 - ostre odrzucanie naczyńiowe
 - przewlekłe odrzucanie komórkowe

Ze względu na charakter uszkodzenia, lub przebudowy narządu przeszczepionego:

- odrzucanie nadostre,

- odrzucanie ostre,
- odrzucanie przewlekłe.

1.1 Nadostre odrzucanie

- Proces humoralny rozwijający się w ciągu pierwszych minut-godzin po transplantacji na tle obecności w organizmie biorcy przeciwciał przeciwko antygenom dawcy.
- W nadoстрым odrzucaniu faza uczulenia (powstania skierowanych przeciwko alloantygenom przeciwciał) miała miejsce przed transplantacją, co stanowi podstawową cechę odróżniającą ten typ odrzucania od rozwijających się całkowicie *de novo* po przeszczepieniu odrzucania ostrego i przewlekłego.
- Czynniki ryzyka uczulenia biorcy na alloantygeny obejmują stany wiążące się z ekspozycją układu immunologicznego biorcy na obce antygeny (tak transplantacyjne, jak i antygeny ABO), w tym przede wszystkim:
 - transfuzje krwi,
 - noszenie w przeszłości przeszczepu,
 - ciąży.

Mechanizm przebiegu: po wypełnieniu łożyska naczyniowego alloprzeszczepu krwią biorcy przeciwciała biorcy wiążą się z komórkami śródbłonna naczyniowego wywołując kaskadę reakcji prowadzących (poprzez aktywację układu dopełniacza, chemotaksję neutrofilii, stymulację procesu wykrzepiania) do niedokrwienia i martwicy ścian naczyń a następnie całego mięszu.

1.2 Odrzucanie rozwijające się *de novo* po transplantacji: odrzucanie ostre i odrzucanie przewlekłe

- obejmują różne formy odpowiedzi układu immunologicznego na alloantygeny
- warunkiem ich rozwoju jest rozpoznanie obcych antygenów w przeszczepie i wykształcenie specyficznych wobec tych antygenów komórek zapalnych i przeciwciał (faza uczulenia).

- specyficzne wobec alloantygenów komórki zapalne i przeciwciała wywołują ostrą, i/lub przewlekłą reakcję immunologiczną prowadzącą do uszkodzenia i/lub przebudowy narządu przeszczepionego (faza efektorowa).

Czynniki ryzyka rozwoju ostrego i przewlekłego odrzucania

Na przebieg rozwijającej się *de novo* po transplantacji reakcji immunologicznej w przeszczepie wpływ mają:

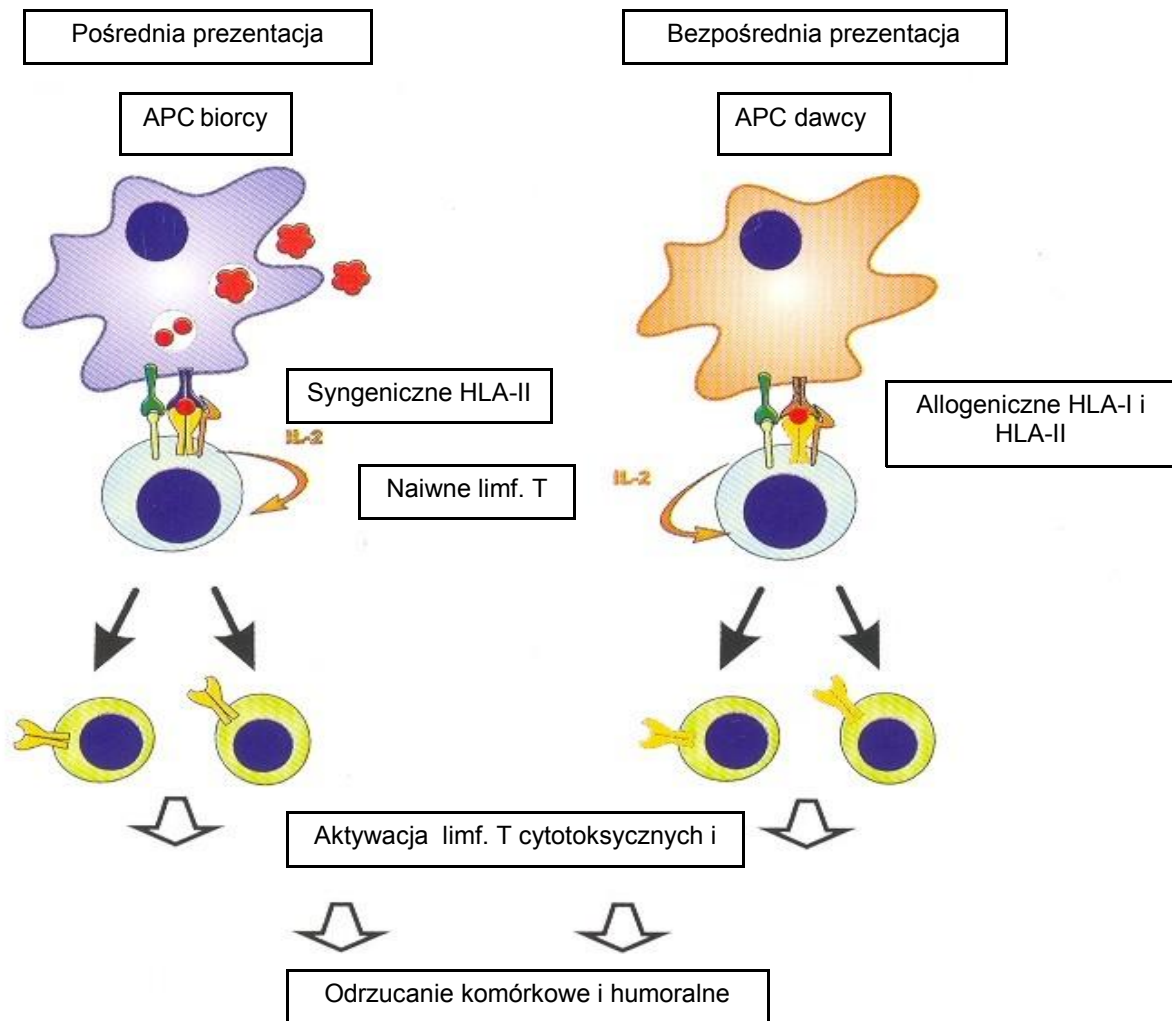
- czynniki związane z dawcą (ekspresja antygenów HLA, obecność w tkankach przeszczepu APC pochodzących od dawcy),
- czynniki związane z biorcą (poprzedzające transplantację uczulenie na antygeny układu ABO, i/lub HLA, które są obecne w tkankach przeszczepu).

Patomechanizm odrzucania de novo alloprzeszczepu

- Bardzo istotne w patogenezie ostrego i przewlekłego odrzucania jest wczesne (w okresie okołoprzeszczepiennym) uszkodzenie przeszczepu, związane przede wszystkim z zaburzeniami hemodynamicznymi, upośledzeniem perfuzji, a następnie reperfuzją narządu. W odpowiedzi na wczesne uszkodzenie dochodzi do uwolnienia szeregu mediatorów zapalenia: cytokin i chemokin, które przyczyniają się do pobudzenia śródbłonka i krążących leukocytów przez co nasilają pasaż leukocytów do tkanek przeszczepu. Zarówno uszkodzenie tkanek, jak i napływ leukocytów przyczyniają się do intensyfikacji rozpoznawania alloantygenów i rozwoju efektorowej reakcji zapalnej.
- Pobudzenie śródbłonek i pobudzenie komórek leukocytarnych wiąże się z nasileniem ekspresji antygenów powierzchniowych (śródbłonek) i cząsteczek adhezyjnych (śródbłonek i leukocyty), przez co możliwy staje się pasaż leukocytów biorcy z naczyń do tkanek alloprzeszczepu.

- Makrofagi biorcy, jak również obecne w przeszczepie autologiczne (pochodzące od dawcy) makrofagi i komórki dendrytyczne uprzątają uszkodzone tkanki, pełniąc przy tym rolę komórek prezentujących antygen (APC- antigen presenting cells) dla naiwnych, alloreaktywnych limfocytów T biorcy w drugorzędowych narządach limfatycznych.

Te dwa typy prezentacji antygenów transplantacyjnych określa się mianem **prezentacji bezpośredniej** (APC dawcy prezentują antygeny dawcy limfocytom biorcy w kontekście antygenów HLA klasy I i II) i **pośredniej** (APC biorcy prezentują antygeny dawcy limfocytom biorcy w kontekście antygenów HLA klasy II) (Rycina 1.). Limfocyty T uczulone na drodze **bepośredniej** prezentacji odgrywają dominującą rolę w odrzucaniu **przeszczepów we wczesnym okresie po transplantacji**, kiedy w przeszczepie są jeszcze obecne APC pochodzące od dawcy. Prezentacja **pośrednia** wydaje się mieć głównie znaczenie **w przewlekłym odrzucaniu przeszczepów**.



Mechanizm aktywacji limfocytów T

Aktywacja limfocytów T

Oddziaływanie między receptorem limfocyta T (TCR) a kompleksem złożonym z alloantygenem i HLA nie jest wystarczające do pełnej aktywacji limfocytów T pomocniczych.

Aby mogło dojść do pobudzenia limfocytów T niezbędne są:

- wspomniana już interakcja między antygenami HLA komórki prezentującej antygen a TCR (receptor limfocyta T) (pierwszy sygnał),
- Oddziaływanie między powierzchniowymi cząsteczkami adhezyjnymi limfocytów [CD11a/CD18 (LFA-1), CD49d (VLA-4), CD2 i CD28] odpowiednio z ich ligandami [CD54 (ICAM-1), CD106 (VCAM-1), CD58 (LFA-3) i CD80 (B7)] prowadzi do powstania tzw.

synapsy immunologicznej (sygnał drugi). Sygnału kostymulującego mogą także dostarczać cytokiny pozapalne IL-1 i IL-6.

- W wyniku opisanych interakcji dochodzi do pobudzenia syntezy i wydzielania IL-2 (sygnał trzeci), co stanowi etap niezbędny do aktywacji zarówno limfocytów T pomocniczych, jak i cytotoksycznych.
- W konsekwencji wymienionych procesów dochodzi do proliferacji alloreaktywnych limfocytów T, które naciekają tkanki przeszczepu wywołując komórkowe odrzucanie przeszczepu.
- Aktywacja limfocytów T pomocniczych może także prowadzić do aktywacji limfocytów B.

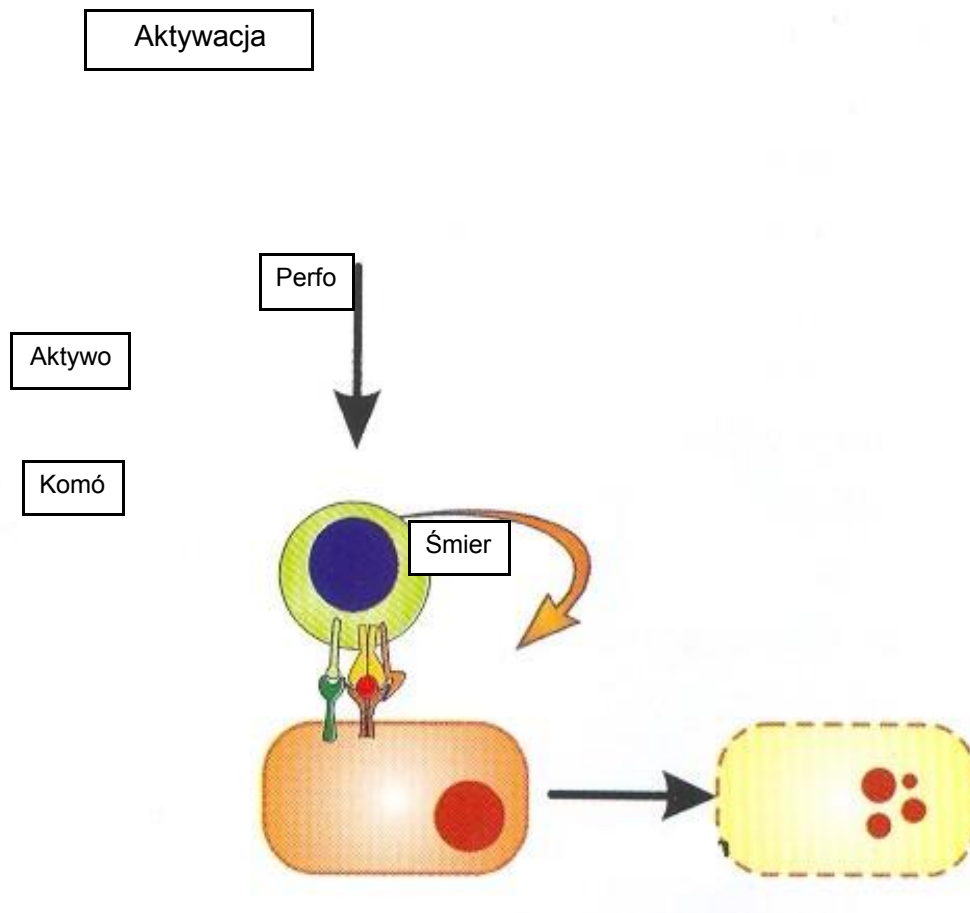
Aktywacja limfocytów B

- Każdy klon naiwnych limfocytów B ma charakterystyczny dla siebie obecnością unikalnego, specyficznego antygenowo receptora powierzchniowego BCR (B-cell receptor).
- W procesie aktywacji limfocytów B, receptory te rozpoznają specyficzne dla nich alloantygeny, które po przetworzeniu prezentują na swej powierzchni alloantygeny w kontekście antygenów HLA klasy II pobudzonym limfocytom T pomocniczym (CD4+).
- W odpowiedzi na rozpoznany kompleks złożony z alloantygenu i cząsteczek HLA klasy II, limfocyty T uwalniają kolejne cytokiny niezbędne do dojrzewania i proliferacji limfocytów B. Dojrzałe limfocyty B przekształcają się w zdolne do produkcji allprzeciwciał komórki plazmatyczne.

1.2.1 Komórkowe odrzucanie przeszczepu

W procesie odrzucania komórkowego dominują dwa typy reakcji immunologicznej: opóźniona reakcja nadwrażliwości, oraz reakcja cytotoksyczności limfocytów T:

1. W opóźnionej reakcji nadwrażliwości podstawową rolę pełnią limfocyty T pomocnicze (CD4+). Wydzielane przez nie limfokiny zwiększają przepuszczalność naczyń krwionośnych i stymulują lokalną akumulację zapalnych komórek jednojądrowych (limfocytów i makrofagów).
2. W reakcji cytotoksyczności limfocytów T rozpoznanie przez cytotoksyczny limfocyt T swoistego alloantygeny na komórce przeszczepu prowadzi do jej śmierci w jednym z dwóch mechanizmów:
 - A. apoptozy wywołanej interakcją między zlokalizowaną na powierzchni limfocyta cząsteczką CD178 (fas ligand) a cząsteczką CD95 (fas), obecną na powierzchni komórki przeszczepu.
 - B. lizy zależnej od układu obejmującego limfocytarne perforyny (uszkadzają błonę komórkową) i granzymy (enzymy proteolityczne) (Rycina 2).



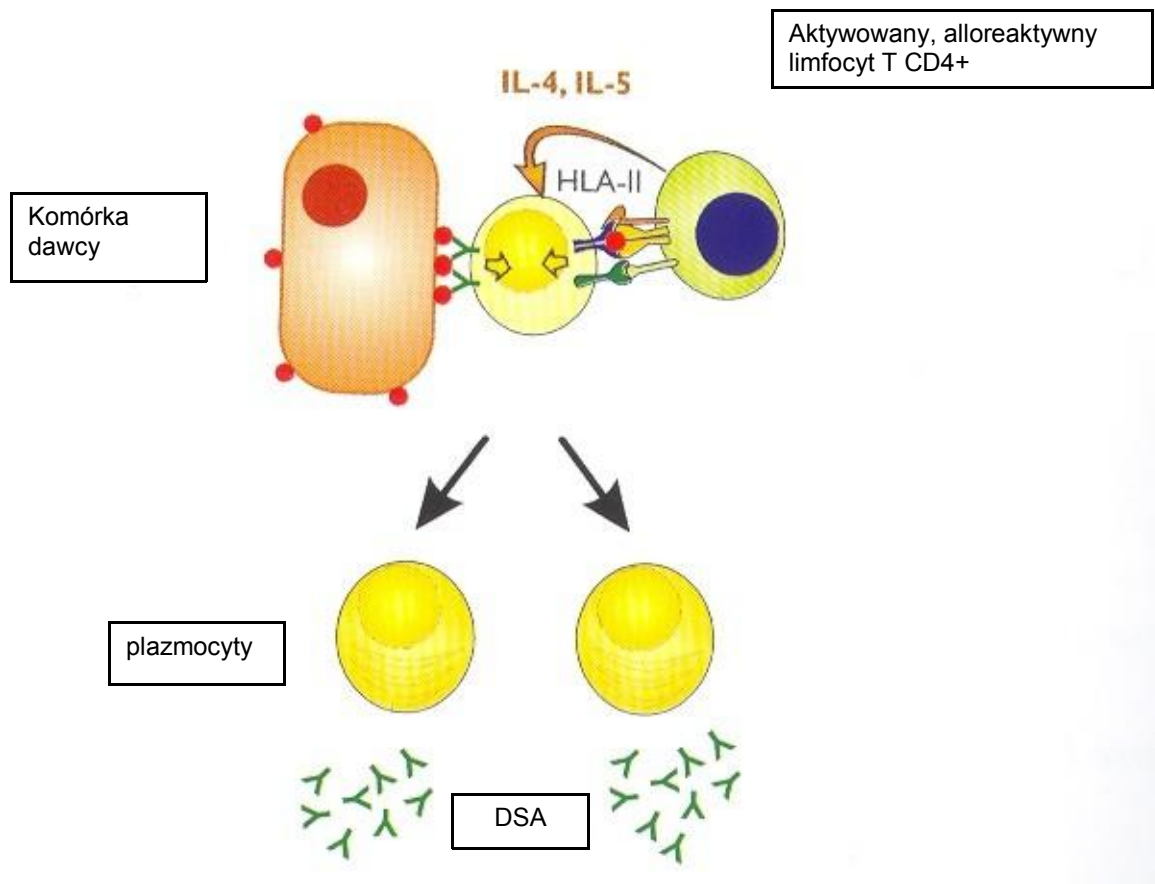
Rycina. 2.
Patomechanizm ostrego odrzucania komórkowego

1 . 2 . 2

Humoralne
, de novo
odrzucanie
przeszczepu
u

Zachodząca

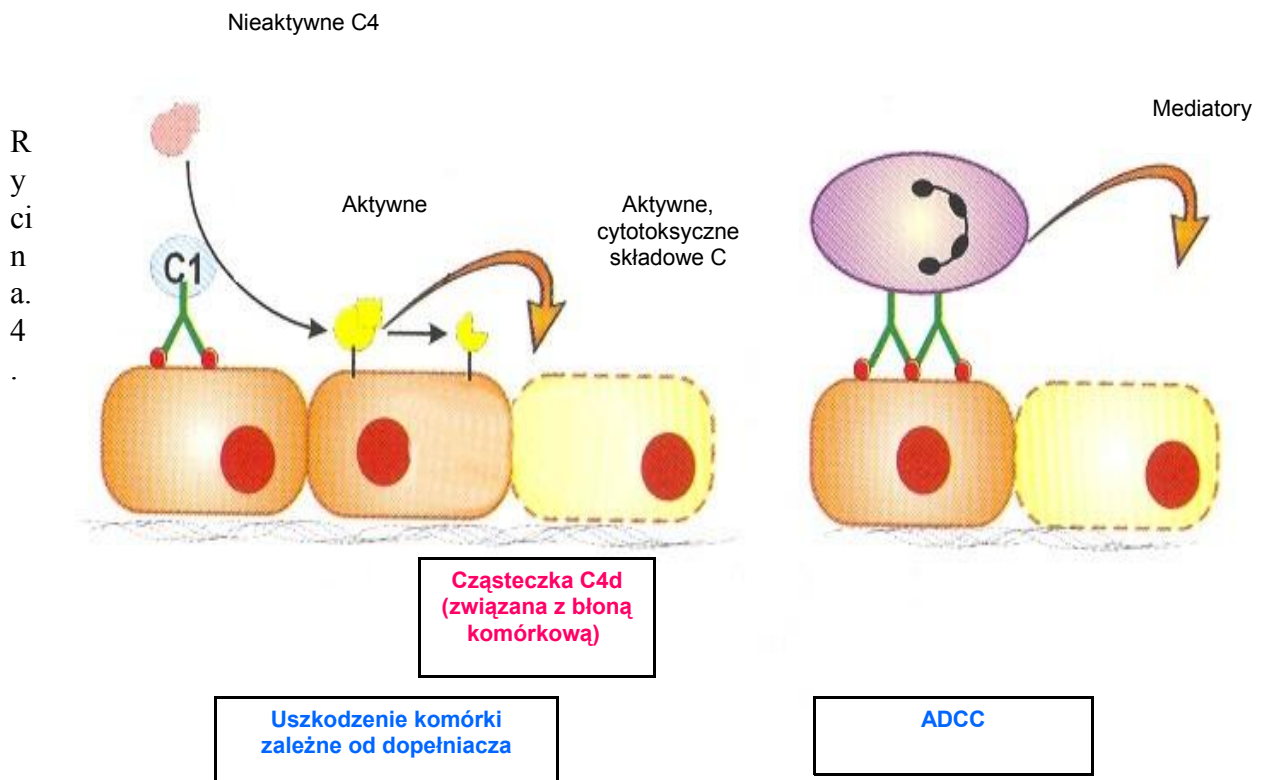
pod wpływem alloantygenów aktywacja i proliferacja limfocytów B prowadzi do ich przekształcenia się w zdolne do produkcji alloprzeciwciał komórki plazmatyczne (Rys. 3).



Rycina 3. Mechanizm aktywacji limfocytów B

1. Alloreaktywne komórki plazmatyczne produkują przeciwciała (przede wszystkim przeciwko antygenom MHC dawcy klasy I lub II, jak również przeciwciała skierowane przeciwko innego typu antygenom zlokalizowanym na komórkach przeszczepu (np. antygenom śródbłónka), które w procesie opsonizacji wiążą się z antygenami zlokalizowanymi na powierzchni śródbłónka naczyń w przeszczepie, powodując aktywację kaskady dopełniacza na drodze klasycznej. Aktywacja układu dopełniacza prowadzi do powstania kompleksu MAC (C5-9), który zaburza integralność błony komórkowej prowadząc do lizy komórki alloprzeszczepu.
2. Alloprzeciwciała mogą także wywołać lizę komórek przeszczepu w mechanizmie ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity), dzięki niespecyficznemu przyłączeniu za

pośrednictwem receptora dla fragmentu Fc komórek zapalnych (monocytów, granulocytów i komórek NK) (rycina. 4).



Mechanizm odrzucania humoralnego

2. DIAGNOSTYKA HISTOPATOLOGICZNA REAKCJI ODRZUCANIA ALLPRZESZCZEPU NERKOWEGO.

2.1 biopsja przeszczepu nerkowego – czułość, swoistość metody

Od początku lat 70-tych biopsja przeszczepu nerkowego pozostaje złotym standardem diagnostyki zaburzeń czynności przeszczepu nerkowego. Biopsja jest pomocna zarówno w diagnozowaniu przyczyn ostrego pogarszania się czynności nerki, jak i w różnicowaniu patologii prowadzących do postępującej przewlekłej patologii przeszczepu.

Od roku 1995 diagnostyka histopatologiczna zmian w przeszczepie nerkowym opiera się na okresowo aktualizowanej klasyfikacji banffijskiej (nazwa pochodzi od kanadyjskiego

miasteczka Banff, w którym po raz pierwszy odbyła się konferencja uzgodnieniowa poświęcona stworzeniu uniwersalnej klasyfikacji zmian histopatologicznych w narządach przeszczepionych). Klasyfikacja z Banff definiuje kryteria morfologiczne, a także kryteria ilościowe (stopień nasilenia/rozległości zapalenia w poszczególnych strukturach tkankowych).

Aktualnie obowiązuje klasyfikacja z roku 2005 roku.

Banfijska klasyfikacja zmian w przeszczepie nerkowym (Banff 05’).

1. Prawidłowy obraz

2. Odrzucanie związane z obecnością przeciwciał (AMR: Ab-mediated rejection)

TYP:

- natychmiastowy (nadostre odrzucanie)
- ostre AMR („delayed”, „de novo” - ostre odrzucanie humoralne)
- przewlekłe aktywne AMR

3. „Suspicious of cellular rejection” (dawniej “borderline changes”) (podejrzenie odrzucania T komórkowego)

4. Ostre odrzucanie T komórkowe

TYP:

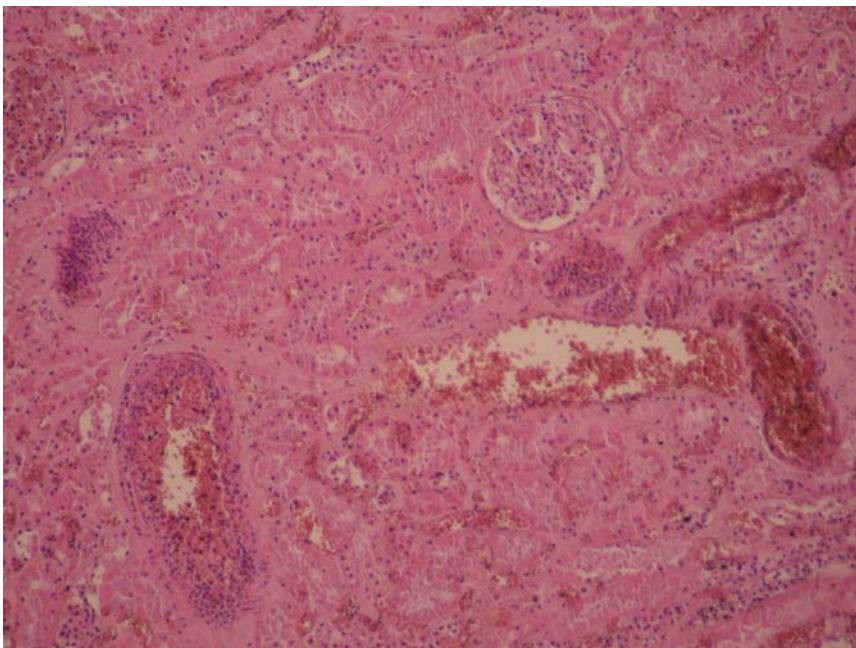
- Ostre: - śródmiąższowo-cewkowe (IA, IB)
- naczyniowe (IIA, IIB, III)
- Przewlekłe aktywne odrzucanie komórkowe (arteriopatia przeszczepu)

2.2. NADOSTRE ODRZUCANIE PRZESZCZEPU

Obraz mikroskopowy

Jedną z najwcześniejszych zmian jest gromadzenie się płytek w kapilarach kłębuszkowych. W ciągu pierwszych godzin po przeszczepieniu w naczyniach okołocewkowych, tętniczkach, tętnicach i kapilarach kłębuszkowych gromadzi się coraz więcej neutrofilów i płytek, które przylegają do komórek śródbłonka. Z czasem dochodzi do rozlanego uszkodzenia śródbłonka, śródmiąższ staje się coraz bardziej obrzęknięty, w świetle naczyń nasila się proces wykrzepiania. Rdzeń początkowo wydaje się oszczędzony, jednak z czasem zmiany martwicze obejmują cały narząd.

(Rycina 5).



Rycina 5. Nadostre odrzucanie (barwienie HE, powiększenie 100x)

Badanie immunomorfologiczne

W nadostrym odrzucaniu w obrazie immunomorfologicznym dominują złogi włókniaka, immunoglobulin (szczególnie IgM) i składowych dopełniacza w świetle naczyń tętniczych, kapilar okołocewkowych i kapilar kłębuszkowych.

Odrzucaniu nadostremu towarzyszy deponowanie złogów C4d w kapilarach okołocewkowych i w kapilarach kłębuszkowych przeszczepu.

2.2. OSTRE ODRZUCANIE

Ostre odrzucanie przeszczepu to proces rozwijający się de novo po transplantacji. Reakcja efektorowa prowadząca do uszkodzenia narządu przeszczepionego jest poprzedzona przez niema klinicznie fazę sensytyzacji (uczulenia) układu odpornościowego biorcy – dlatego też proces ten może się rozwinąć dopiero po kilku dniach od Tx.

Ostre odrzucanie występuje najczęściej w pierwszych tygodniach i miesiącach po transplantacji, w części przypadków towarzyszy innym rodzajom patologii, takim jak ostra martwica cewek nerkowych (ATN), nefrotoksyczne działanie inhibitorów kalcyneuryny, czy też przewlekłe odrzucanie przeszczepu.

Wyróżnia się ostre odrzucanie komórkowe i ostre odrzucanie humoralne. W około 70% przypadków ostrego odrzucania wykrywa się jedynie komponent komórkowy, w 30% mieszany (komórkowo-humoralny), a w 5% - jedynie humoralny.

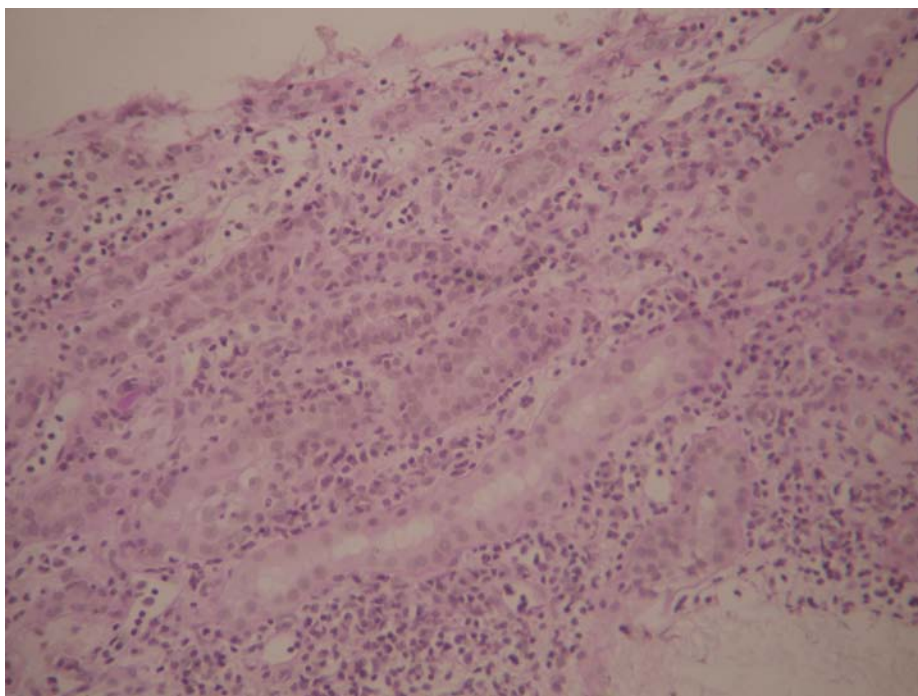
2.2.1. ostre odrzucanie komórkowe

Może przebiegać pod postacią odrzucania śródmiąższowo-cewkowego i odrzucania naczyniowego.

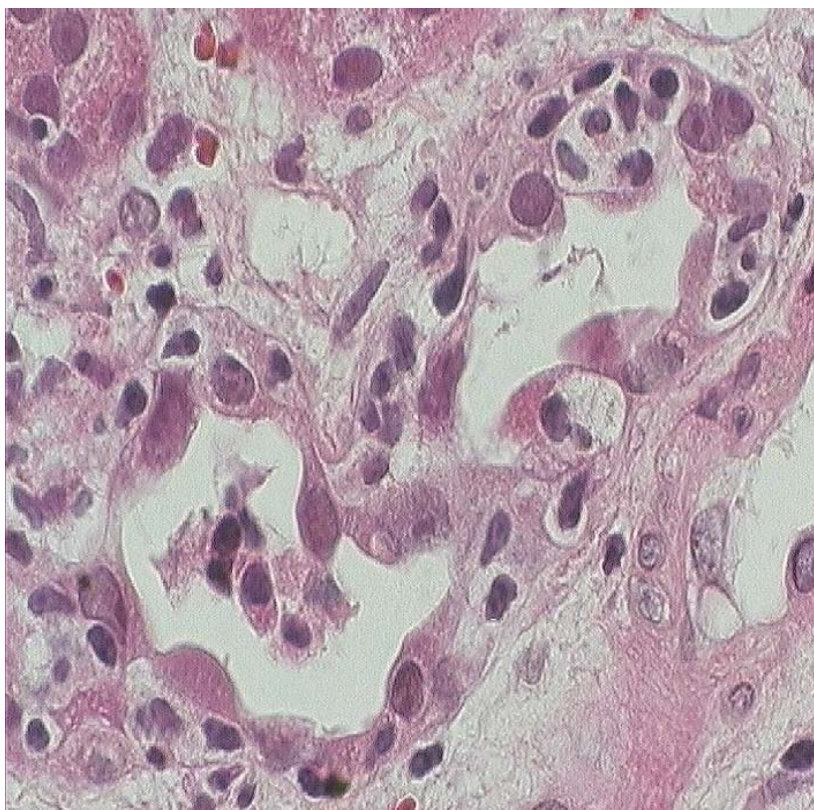
Oba te podtypy mogą występować osobno, lub współistnieć.

2.2.1.1. ostre odrzucanie śródmiąższowe

Ostre odrzucanie śródmiąższowe zwykle przyjmuje postać nacieku zapalnego w tkance zrębowej z towarzyszącym procesem *tubulitis* – naciekaniem nabłonka cewek przez zapalne komórki jednojądrowe. W nacieku śródmiąższowym dominują limfocyty T, liczne są także makrofagi, niewielki odsetek komórek zapalanych stanowią plazmocyty, neutrofile, a niekiedy też eozynofile. Wśród naciekających komórek limfoidnych widoczne są także formy młode i aktywowane. Poza naciekiem charakterystyczną cechą obrazu mikroskopowego jest obrzęk zrębu (Ryciny 6, 7).



Rycina 6. Ostre odrzucanie śródmiąższowo-cewkowe IA (barwienie PAS, powiększenie 100x).

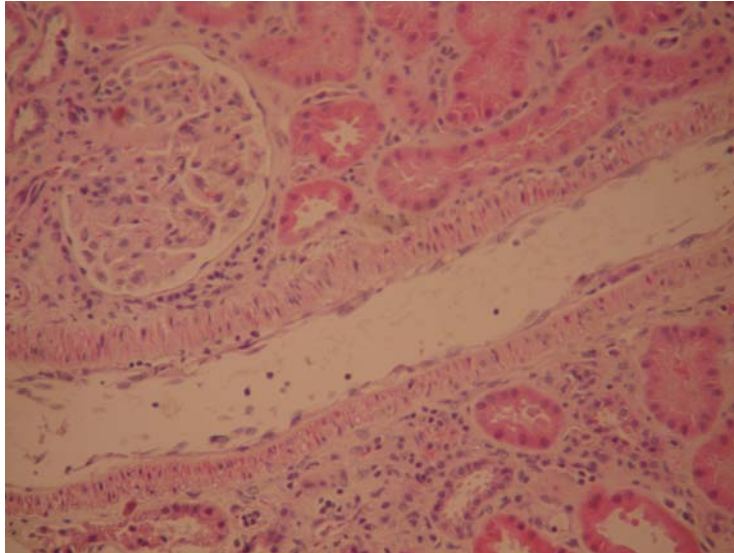


Rycina 7. *Tubulitis* (barwienie HE, powiększenie 1000x).

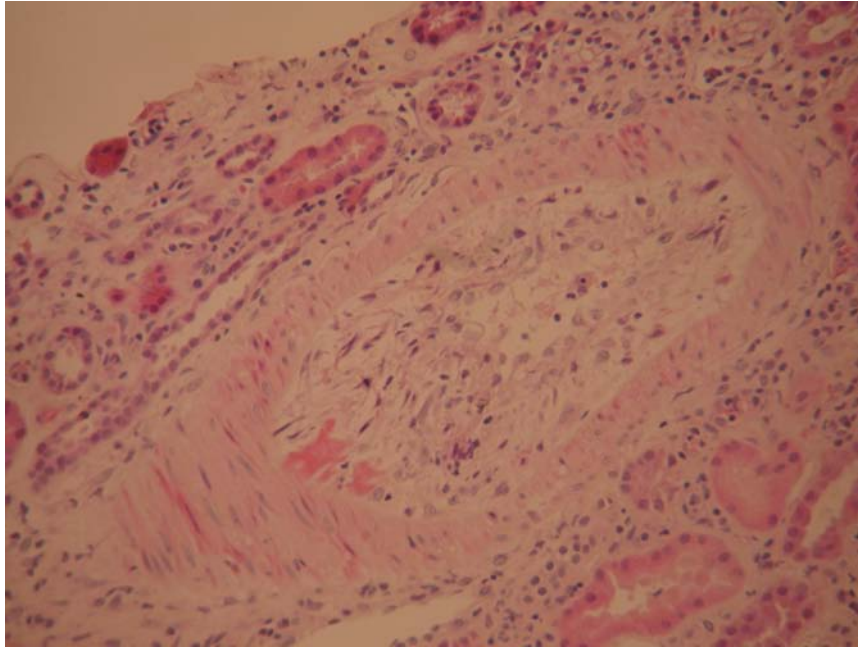
2.2.1.2. ostre komórkowe odrzucanie naczyniowe (endarteritis, endothelialitis, intimal vasculitis)

Jednym z pierwszym objawów rozpoczynającej się reakcji naczyniowej jest widoczne miejscami odwarstwianie i złuszczenie się komórek śródbłonka pod wpływem przylegających do jego powierzchni komórek zapalnych (Rycina 8). W miarę rozwijania się procesu, rejon podśródbłonkowy ulega poszerzeniu na skutek postępującej w jego obrębie kumulacji komórek zapalnych (Rycina 9). Wyсіk zapalny w błonie wewnętrznej wiąże się z ograniczeniem światła naczynia. Błona środkowa jest zwykle nienaruszona, poza nielicznymi przypadkami nasilonego odrzucania obejmującego wszystkie warstwy ściany naczyniowej (Rycina 10).

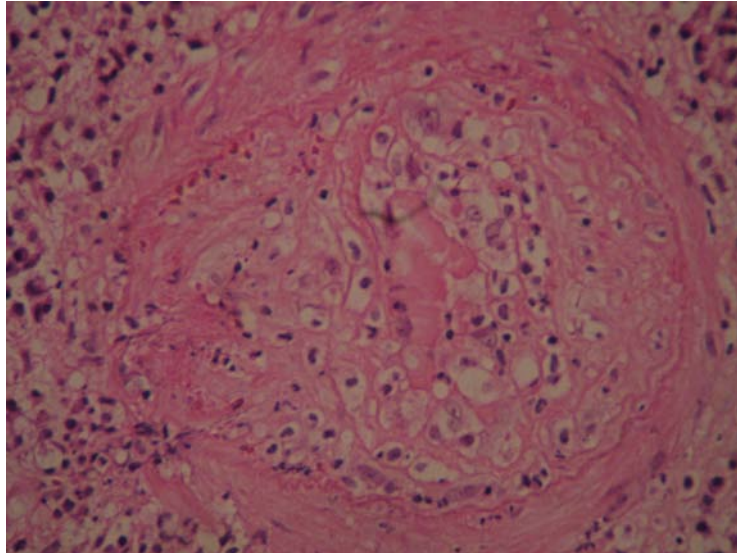
Proces ten ma ogniskowy, odcinkowy charakter i może zajmować naczynia tętnicze dowolnego kalibru, najczęściej występuje jednak w tętnicach łukowatych i międzypłatowych. W części przypadków w zmienionych zapalnie naczyniach widoczne są zakrzepy.



Rycina 8. Ostre odrzucanie naczyniowe (IIA). Miernego stopnia redukcja światła naczyń objętego odrzucaniem (barwienie HE, powiększenie 1000x).



Rycina 9. Ostre odrzucanie naczyniowe (III). Martwica włóknikowata (strzałka) w ścianie zmienionej zapalnie tętnicy (barwienie HE, powiększenie 200x). Strzałką zaznaczono ognisko martwicy włóknikowatej w ścianie tętnicy.



Rycina 10. Ostre odrzucanie naczyniowe (III). Odcinkowo pełnościenne zapalenie ściany tętnicy (strzałka), (barwienie HE, powiększenie 200x).

Badanie immunomorfologiczne wykazuje w części przypadków obecność złogów IgG, IgM, C3 i włókniaka w ścianie tętnic.

W wielu przypadkach, w przeszczepach stwierdza się przyleganie komórek zapalnych do śródbłonna żył i żyłek oraz wnikanie tych komórek w rejon podśródbłonkowy. Zmiany tego typu są uznawane za niespecyficzne i jako takie nie stanowią podstawy do rozpoznania ostrego odrzucania.

2.2.2. ostre odrzucanie związane z obecnością przeciwciał powstałych *de novo* po transplantacji (ostre AMR)

Najczęściej wiąże się z rozwojem przeciwciał przeciwko dawcy (DSA – donor specific antibodies).

Przebieg AMR zależy od typu antygenów przeciwko którym skierowane są przeciwciała, zdolności do wiązania składowych dopełniacza oraz czasu w jakim proces ten rozwija się w odniesieniu do zabiegu transplantacji.

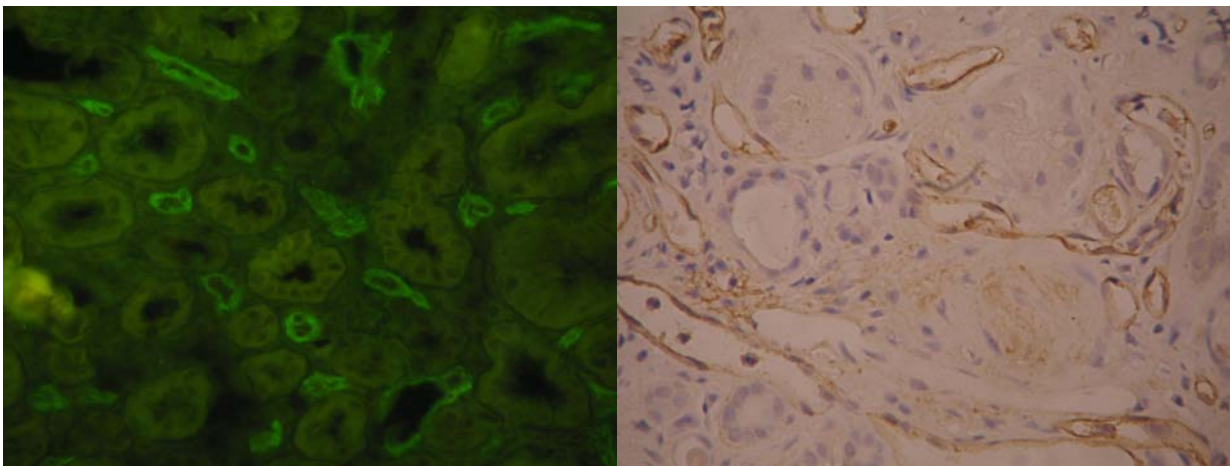
Jak dotąd nie wykryto zmian mikroskopowych, które byłyby specyficzne dla procesu ostrego odrzucania humoralnego, stąd rozpoznanie tego typu odrzucania opiera się na kryteriach serologicznych (potwierdzenie obecności w surowicy biorcy przeciwciał DSA) i immunopatologicznych.(obecność złogów C4d w kapilarach okołocewkowych).

Znaczenie złogów C4d w diagnostyce odrzucania humoralnego przeszczepu

C4d jest produktem degradacji składowej C4 układu dopełniacza. Składowa ta powstaje w klasycznej drodze aktywacji układu dopełniacza, inicjowanej przez konformacyjne zmiany w cząsteczkach immunoglobulin po ich połączeniu ze specyficznymi antygenami. W odróżnieniu od pozostałych fragmentów cząsteczki C4, które ulegają szybkiemu rozpadowi, składowa C4d tworzy stabilny, kowalencyjny kompleks z powierzchnią śródbłonna i błoną podstawną znacząc w ten sposób miejsce, w którym miała miejsce reakcja humoralna. Przeprowadzone dotychczas badania wskazują, iż lokalizacja złogów C4d w kapilarach okołocewkowych jest zjawiskiem wysoce specyficznym tak dla ostrego, jak i przewlekłego odrzucania humoralnego. W niektórych przypadkach obecność złogów C4d nie wiąże się jednak z pogorszeniem czynności, ani obecnością jakiegokolwiek patologii przeszczepu w badaniu morfologicznym co wskazuje, iż deponowanie tej składowej nie stanowi kryterium wystarczającego do rozpoznania odrzucania humoralnego.

Rutynowe stosowanie badania obecności składowej C4d w bioptacie wskazuje, iż w około 30% epizodów ostrych odrzuczeń występuje komponent humoralny. Ta forma odrzucania rozwija się najczęściej po upływie 1 do 6 tygodni od przeszczepienia.

Obecnie dostępne są dwie metody wykrywania złogów C4d w tkance bioptatu: technika immunofluorescencyjna na skrawkach mrożonych oraz technika immunoperaksydazowa na skrawkach parafinowych (Rycina 11).



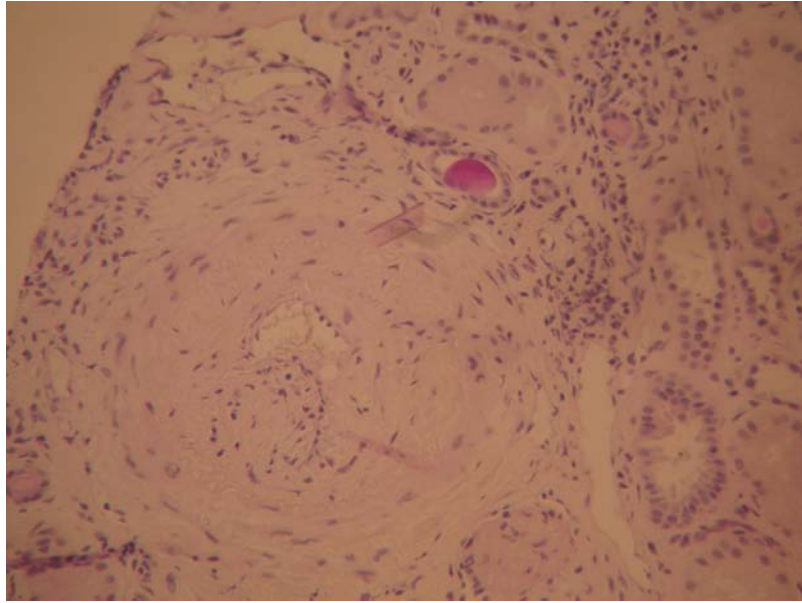
Rycina 11. Lewy panel – reakcja immunofluorescencyjna na skrawkach mrożonych.

Prawy panel - reakcja immunoperaksydazowa na skrawkach parafinowych

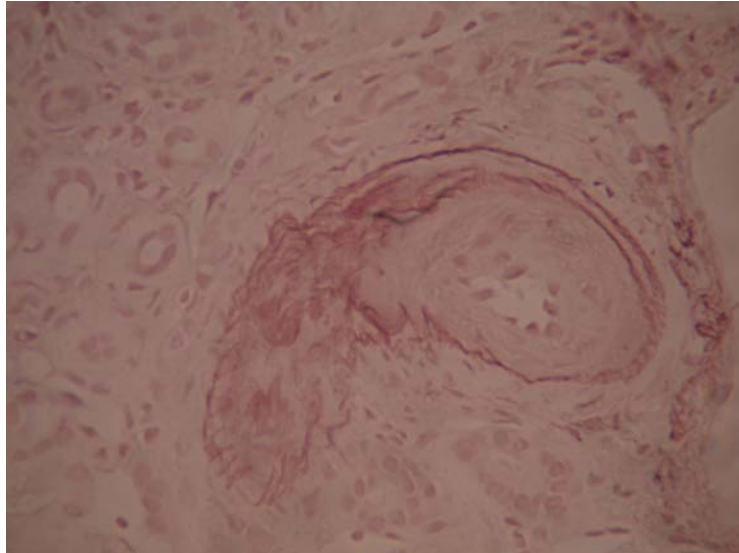
2.3. PRZEWLEKŁE ODRZUCANIE

2.3.1. Przewlekłe aktywne odrzucanie komórkowe (przewlekła arteriopatia przeszczepu)

W przewlekłym odrzucaniu błona wewnętrzna tętnic ulega sklerotyzacji – w jej obrębie dochodzi do rozplemu tkanki łącznej włóknistej, która ulega stopniowej kolagenizacji. W pogrubiałej, włóknistej błonie wewnętrznej widoczne są jednojądrowe komórki zapalne (Rycina 14). W części przypadków w zewnętrznych warstwach pogrubiałej błony wewnętrznej widoczne są komórki piankowate, czyli obładowane cząsteczkami lipidów makrofagi. Charakterystyczną cechą przewlekłego odrzucania naczyniowego odróżniającą ten proces od klasycznej arteriosklerozy jest niewystępowanie zwielokrotnienia blaszki elastycznej w pogrubiałej błonie wewnętrznej (Rycina 15). Należy jednak podkreślić, iż włókniste pogrubienie *intimy* bez towarzyszącej elastozy jest także charakterystyczne dla zmian tętnicznych rozwijających się w przebiegu ostrych i przewlekłych angiopatii zakrzepowych.



Rycina 14. Przewlekłe odrzucanie komórkowe (strzałką zaznaczono komórki zapalne we włókniste pogrubiłej błonie wewnętrznej) (barwienie HE, powiększenie 200x).



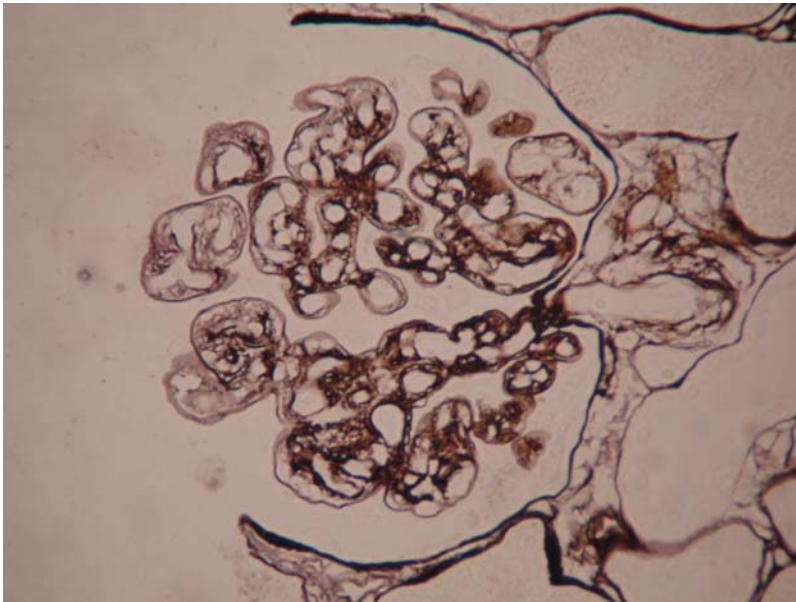
Rycina 15. Arterioskleroza bez zwielokrotnienia blaszki elastycznej (barwienie orceiną, powiększenie 100x).

2.3.2. Przewlekłe odrzucanie humoralne

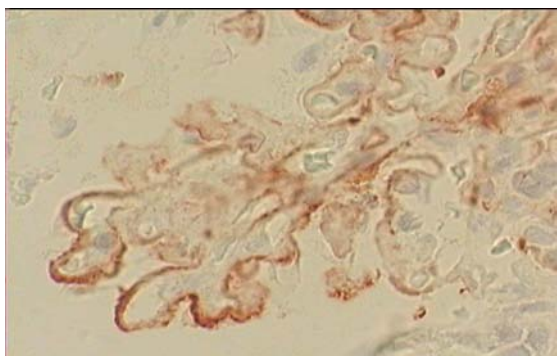
Analogicznie do ostrego odrzucania humoralnego rozpoznanie stawiane jest w oparciu o połączone kryteria serologiczne (obecność przeciwciał przeciwko dawcy w surowicy biorcy), immunopatologiczne (złogi składowej C4d w typowej lokalizacji w PTC i/lub kapilarach kłębuszkowych), i mikroskopowe (przewlekła glomerulopatia przeszczepu, /lub arterioskleroza bez towarzyszącej elastozy, i/lub włóknienie zrębu i zanik cewek).

Przewlekła glomerulopatia przeszczepu.

Jeden z głównych typów uszkodzenia przeszczepu w przebiegu przewlekłego AMR.



Rycina 16. Przewlekła glomerulopatia przeszczepu (widoczne rozlane zdwojenie okonturowania kapilar kłębuszkowych) (barwienie Jonesa, powiększenie 400x).



Rycina 17. Złogi C4d wzdłuż okonturowania błon podstawnych kapilar kłębuszkowych (barwienie immunohistochemiczne na skrawkach parafinowych).

Zwielokrotnienie błon podstawnych kapilar okołocewkowych.

Patologia wykrywana jedynie w badaniu mikroskopii elektronowej.

Za charakterystyczne dla przewlekłego odrzucania przeszczepu uznaje się co najmniej 5-7 krotne zwielokrotnienie błon podstawnych tych kapilar. W przypadku, gdy liczba błon w miejscach ich zwielokrotnienia jest mniejsza niż 5, zjawisko to uznaje się za niespecyficzne, może ono bowiem także występować w przebiegu innych patologii przeszczepu (w tym między innymi angiopatii zakrzepowej).

Stanowiące podstawę rozpoznania przewlekłego odrzucania zmiany kłębuszkowe i w kapilarach okołocewkowych mogą, lecz nie muszą współistnieć. Ze względu na swą ograniczoną specyficzność wymagają, jak już kilkakrotnie wspomniano, różnicowania z innymi patologiami przeszczepu, w tym przede wszystkim z mikroangiopatią zakrzepową. Istotną rolę w określeniu immunologicznego (przewlekłe odrzucanie), lub nieimmunologicznego (przede wszystkim mikroangiopatia zakrzepowa) tła analizowanych zmian odgrywa badanie na obecność złogów C4d w kapilarach okołocewkowych. Dodatni wynik tego badania wskazuje na rozpoznanie przewlekłego odrzucania.

PIŚMIENNICTWO

1. Renal Transplant Pathology. Heptinstall's Pathology of the Kidney. Wolters Kluwer, Lippincott Williams&Wilkins 2007.

2. Banas B, Barat B, Mampaso F, Perez de Lema G. Renal Transplant Rejection, a practical guide. Wyd. Transplant.science. 2007.
3. Rotman S, Collins A, Colvin RB. C4d deposition in allografts: current concepts and interpretation. Transplantation Reviews, Volume 19(2): 65-77
4. Solez K, Colvin R.B, Racusen L, Sis B, Halloran P, Birk P, Campbell P, Cascalho M, Collins A, Demetris A, Drachenberg C, Gibson I, Grimm P, Haas M, Lerut E, Liapis H, Mannon R, Marcus P, Mengel M, Mihatsch M, Nankivell B, Nickleit V, Papadimitriou J, Platt J, Randhawa P, Roberts I, Salinas-Madruga L, Salomon D, Seron D, Sheaff M, Weening J. J. Banff '05 Meeting Report: Differential Diagnosis of Chronic Allograft Injury and Elimination of Chronic Allograft Nephropathy ('CAN'). American Journal of Transplantation. 7(3):518-526, 2007.
5. Colvin RB, Smith RN. Antibody-mediated organ-allograft rejection. Nat Rev Immunol 2005, 5:807.
6. Danovitch GM. Handbook of kidney transplantation. 4th edition. Lippincott Williams&Wilkins 2004.