

CAPITOLUL V

ACTUALITĂȚI IN NEFROLOGIE, HEMODIALIZĂ ȘI TRANSPLANT RENAL

HISTOPATOLOGIA TRANSPLANTULUI RENAL – DE LA CITOLOGIE, LA CLASIFICAREA DE LA BANFF

A. Tănase

*Catedra de Urologie și Nefrologie Chirurgicală, USMF «N. Testemițanu»,
Centrul de Hemodializă și Transplant Renal, Spitalul Clinic Republican*

Summary

We analyzed the results of cytological diagnostic – Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) and pathomorphological examination – needle Puncture Bbiopsy (PB), conducted in the Center of Kidney Transplantation during 1991-2001. 128 FNAB in 78 patients and 65 needle PB in 61 patients were analyzed. Were evaluated advantages and disadvantages of the biopsies as well as the complications after them. In accordance with the contemporary exigencies we are presenting the tables with the Banff classification of renal allograft histopathology.

Actualitatea

De diagnosticul și tratamentul complicațiilor Transplantului Renal (TR) sunt preocupați și în continuare mai mulți specialiști de diverse profesii – medici transplantologi, urologi, nefrologi, chirurghi, imagistici, patomorfologi, etc. Cu toate că la etapa actuală investigațiile de laborator, instrumentale și speciale sunt multiple și destul de sensibile, evaluarea citomorfologică a proceselor patologice renale deține un loc de frunte în transplantologie. Cercetările științifice efectuate de P. Hayry și E. Willebrand (1978-1983), C. Hammer (1989), H. Zollinger și M. Mihatsch (1978), S. Olsen și al. (1989) au permis de a îmbunătăți atât diagnosticul unor patologii importante, cât și supraviețuirea pacienților transplantați. În ultimii 10 ani mai mulți specialiști în domeniul transplantologiei au decis să unifice și să perfecționeze criteriile de diagnostic histologic ale afecțiunilor transplantului renal. Astfel, începând cu anul 1991, în localitatea Banff, Canada, un grup de patologi renali, nefrologi și chirurghi au propus crearea noilor criterii de standardizare internațională a rejektului transplantului renal (K. Solez, R. Axelsen, H. Benediktsson et al., 1992; 1993). Ulterior aceste criterii au fost perfecționate și acceptate de către majoritatea specialiștilor în domeniu (R. K. Mihatsch, B. Ryffel, F. Gudat, 1993; D. Goulesbrough, R. Axelsen, 1994; J. Laine et al., 1995; ș.a.).

Scopul lucrării constă în analiza rezultatelor diagnosticului citologic și patomorfologic ale afecțiunilor și complicațiilor transplantului renal în conformitate cu vechea și noua clasificare (Banff-classification) a patologiei grefonului renal. Studiului au fost supuse Biopsiile Extrafine prin Aspirare (BEPA) și Biopsiile prin Puncție (BP), efectuate în Centrul Transplant Renal al SCR în perioada anilor 1991-2001. În conformitate cu scopul și cerințele actuale, pentru comparare, sunt prezentate tabele ce reflectă criteriile de clasificare a histopatologiei TR de la Banff (1993).

Material și metode

Sunt analizate 2 compartimente de studiu: diagnosticul citologic și cel patomorfologic. Studiul citologic este bazat pe 182 BEPA, efectuate la 78 pacienți după metoda descrisă de C.Hammer (1989) în modificare proprie, iar cel patomorfologic a fost efectuat în baza a 65 BP la 61 pacienți în conformitate cu metoda H.Zollinger și M.Mihatsch (1978). De asemenea, au fost studiate avantajele și dezavantajele BEPA precum și complicațiile înregistrate după biopsiile TR. Patomorfologia TR în conformitate cu «Banff-classification» sunt traduse și expuse din lucrarea originală a grupului de autori K.Solez et.al., 1993 (International standartization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology).

A.Diagnosticul citologic

Tabela 1

Biopsia Extrafină prin Aspirație (I). Diagnostic – afecțiuni TR (pacienți – 78, biopsii – 182)

Diagnoza	n	%
Necroză Tubulară Acută (NTA)	113	45,4
Rejet Acut (RA)	55	21,8
Regenerare după NTA	28	11,2
Stare după tratarea RA	9	3,4
Nefrotoxicitate Ciclosporina A (NCyA)	30	12
Infecție (bacteriană, virotică)	7	2,8
Norma	4	1,7
Rezultat negativ	4	1,7
În total:	250 epizoade	100,0

Tabela 2

Biopsia Extrafină prin Aspirație (II). Diagnostic-afecțiuni îmbinate (pacienți – 78, biopsii – 182)

Diagnoza	Incidența (%)
RA + NTA	14,8%
RA + NCyA	7,8%
RA + infecție	3,9%
NTA + NCyA	2,3%
RA & NTA + NCyA	2,3%

Tabela 3

Biopsia Extrafină prin Aspirație (III). Avantaje și dezavantaje

Avantaje	Dezavantaje
<ul style="list-style-type: none"> • Expres diagnostică afecțiuni (disfuncții); • Aplicare din ziua 2-3 postoperator; • Aplicare multiplă (6-8 ori/lună); • Specifică și sensibilă în NTA, RA, NcyA, infecție, regenerare după RA, NTA; • Diagnostic afecțiuni îmbinate; 	<ul style="list-style-type: none"> • Metodă informativă numai în perioada precoce postoperator (4-6 săptămâni); • Nu este specifică și sensibilă postoperator tardiv; • Nu este specifică în RA tardiv și refracter la tratament (hormonorezistent); • Nu este specifică și sensibilă în alte afecțiuni, inclusiv cele tardive;

Rezultatele citologice ale BEPA sunt prezentate în tabelele 1 și 2. Incidența afecțiunilor îmbinate, diagnosticate de asemenea prin intermediul BEPA, a constituit circa 31%. În tabela 3 sunt analizate avantajele și dezavantajele BEPA, care pot servi drept indicații directe pentru efectuarea intervenției.

B. Diagnosticul patomorfologic

Tabela 4

Biopsia prin Puncție. Vechea clasificare (65 biopsii, 61 pacienți)

Diagnoza	N
•rejet acut: -interstițial (celular) -vascular	9 3
•rejet cronic: -glomerulopatie -tubulopatie -arteriolopatie -schimbări de interstițiu	11 10 12 13
•nefrotoxicitate CyA	10
•nefroscleroză transplant	11
•pielonefrită transplant	5
•recidivă glomerulonefrită	2
•rezultat negativ	3

Conform datelor prezentate în tabela 4, BP este net superioară BEPA, permite de a diagnostica atât afecțiunile precoce și acute ale TR, cât și cele tardive (rejetul cronic, pielonefrita, nefroscleroza, recidiva maladiei primare în TR, etc.). Luând în considerație incidența scăzută de complicații după biopsiile TR (tab.5), metoda, cu toate că este miniinvazivă, necesită o aplicare strictă și poate fi folosită în monitoringul obligatoriu al pacienților cu TR.

Tabela 5

Incidența complicațiilor după Biopsia Transplantului Renal

Biopsia Extrafină prin Aspiratie (n = 182)	Biopsia prin Puncție (n=65)
•hematurie – 6 (3,3%) -tranzitorii – 4 -macrohematurie – 1 -macrohematurie cu cheaguri, oligurie 6 ore, rezolvată conservativ - 1	•complicații – 3 (4,6%) -hematurie moderată tranzitorie – 2 -hemoragie pararenală – 1 (afectare vas plică peritoneu rezolvată prin intervenție chirurgicală);

C. Histopatologia TR în conformitate cu clasificarea de la Banff

În tabelele 6-9 sunt prezentate criteriile de diagnostic și codificare standardizată în conformitate cu clasificarea de la Banff, ce permit evaluarea histopatologiei TR la un nou nivel, fapt confirmat de mai mulți cercetători (K.Solez, R.Axelsen, H.Benediktsson et al., 1993). Metodele standardizate au permis autorilor de a selecta schimbările caracteristice pentru RA și Nefropatia Cronică a Transplantului (tab.6), alte schimbări neconsiderate ca rejet (tab.7), în care sunt evaluate și cele provocate de Cyclosporina A (NcyA). RA este apreciat în baza proceselor inflamatorii, detectate în compartimente principale ale grefonului – tubulita, glomerulita, arterita și infiltrare interstițială. Pentru prima dată apare noțiunea de «hialinoză nodulară», afecțiune caracteristică și specifică pentru acțiunea și impactul Cyclosporinei asupra organului transplantat. Diagnosticul final este oformat de către patomorfolog, de comun acord cu specialiștii transplantologi, în conformitate cu codificarea propusă, ce permite de a concretiza și a specifica patologia, în primul rând histomorfologic (tab.8,9).

Histopatologia Transplantului Renal (I) Criteriile de diagnostic pentru biopsii
(The Banff classification of kidney transplant pathology; K.Solez, R.Axelsen, H.Benediktsson et al., 1993)

- Norma
- Rejet hiperacut
- Schimbări «de hotar» (Banerline changes – «very mild acute rejection»)
- Rejet acut:
 - Gradul I – minimal (infiltrare interstițiu > 25%, tubulită moderată > 4 celule / tub sau 10 celule tubulare;
 - Gradul II – moderat (infiltrare interstițiu semnificativă, tubulită severă > 10 celule / tub și/sau arterită intimă;
 - Gradul III – sever (arterită intimă severă și/sau arterită transmurală cu fibrinoid / necroză media. Infarct sau hemoragie interstițială recentă;
- Nefropatie cronică transplant:
 - Gradul I (fibroză interstițială și atrofie tubulară minimală);
 - Gradul II (fibroză interstițială și atrofie tubulară moderată);
 - Gradul III (fibroză interstițială și atrofie tubulară severă);
- Alte schimbări

Histopatologia Transplantului Renal
(II) Alte schimbări neconsiderate ca rejet
(The Banff classification of kidney transplant pathology; K.Solez, R.Axelsen, H.Benediktsson et al., 1993)

- Modificări limfoproliferative posttransplant (infiltrare plazmatică atipică interstițiu, tubi, vase glomeruli);
- Schimbări nonspecifice (inflamație interstițială fără tubulită; infiltrate nodulare, perivasculare);
- Necroză Tubulară Acută (necroză celule, edem, regenerare, edem interstițial);
- Nefrită interstițială acută (neutrofilă, eozinofilă, etc.);
- Nefrotoxicitate Ciclosporinică:
 - Tubi – vacuolizare izometrică, incluziune eozinofilică, microcalcificări;
 - Vase – hialinoză nodulară arterială, microangiopatie trombotică, ocluzie artere;
 - Interstițiu – fibroză striată (vărgată);
 - Glomeruli – colaps ischemic sau scleroză, hiperplazie aparat juxtamedular;
- Afectare subcapsulară chirurgicală
- Afectare acută endotelială pretransplant
- Papilită necrotică
- Glomerulonefrită de novo
- Recurența maladiilor (nefrită, diabet, etc.)
- Maladii preexistente (nefrocleroză, nefrite)
- Altele (tromboză vase, infecție virală, CMV, obstrucție, reflux, limfocel, urinom)

Histopatologia Transplantului Renal
(III) Codificare și standartzare
(The Banff classification of kidney transplant pathology; K.Solez, R.Axelsen, H.Benediktsson et al., 1993)
Diagnostic – schimbări «de hotar», Rejet Acut, Nefrotoxicitate CyA

g	0,1,2,3	Glomerulită absentă, minimă, moderată, severă (g3- celule mononucleare în capilarele glomerulului)
i	0,1,2,3	Infiltrare celule mononucleare interstițiu absentă, minimă, moderată, severă (i3- > 50% parenchim inflamație)

t	0,1,2,3	Tubulită absentă, minimă, moderată, severă (t3 - >10 celule mononucleare per tb sau 10 celule tubulare cu tubulită severă)
v	0,1,2,3	Arterită intimă absentă, minimă, moderată, severă (v3 - arterită severă și / sau arterită transmurală și / sau hemoragii, infarct recent)
ah	0,1,2,3	Hialinoză nodulară artere aferente cu îngroșare absentă, minimă, moderată, severă - Nefrotoxicitate Ciclosporinică (ah3 - îngroșare severă, PAS pozitivă)

Notă: g - glomerulită; i - infiltrație interstițiu; t- tubulită; v- arterită; ah - hialinoză nodulară; 0 - absența afectării; 1 - afectare minimă; 2 - afectare moderată; 3 - afectare severă;

Tabela 9

Histopatologia Transplantului Renal

(III) Codificare și standartizare

(The Banff classification of kidney transplant pathology;

K.Solez, R.Axelsen, H.Benediktsson et al., 1993)

Diagnostic - Nefropatie Cronică Transplant

cg	0,1,2,3	Glomerulopatie cronică absentă, minimă, moderată, severă
ci	0,1,2,3	Fibroză interstițială absentă, minimă, moderată, severă
ct	0,1,2,3	Atrofie tubulară, dispariție tubi absentă, minimă, moderată, severă
cv	0,1,2,3	Îngroșare fibroasă intimă, deseori cu fragmentare elastica-absentă, minimă, moderată, severă (cv3-ocluzie completă)

Notă: cg- glomerulopatie cronică; ci- fibroză interstițială; ct - tubulopatie cronică; cv - arterită fibroasă cronică; 0 - absența afectării; 1 - afectare minimă; 2 - afectare moderată; 3 - afectare severă;

Concluzii

- 1.BEPA este o metodă informativă în perioada precoce postoperatorie (1-2 luni) și permite diagnosticarea preponderentă a unor afecțiuni ale grefonului ca: NTA, RA, NCyA, regenerare după RA și NTA. Incidența afecțiunilor îmbinate poate ajunge pînă la 31%.
- 2.Aplicarea BP permite diagnosticarea veridică a RA, inclusiv cel tardiv sau refractar la tratamentul corticosteroid, a schimbărilor patomorfologice caracteristice pentru nefropatia cronică a TR, NcyA, pielonefrita, recidiva maladiei primare în transplant (glomerulonefrita).
- 3.Studierea și implementarea în practică a criteriilor histopatologice ale TR în conformitate cu clasificarea de la Banff va permite de a perfecționa atât diagnosticul cât și tratamentul unor afecțiuni și complicații majore după transplantarea renală.

Bibliografie

- 1.Gouldsbrough D., McLigeyo S., Anderton J. Renal transplant aspiration cytology. Role of simple morfological criteria. // Cytopathology.-1992.-V.3, N.2-P.119-128.
- 2.Gouldsbrough D., Axelsen R. Arterial endothelialitis in chronic renal allograft rejection: a histological and immunocytochemical study // Nephrol.Dial.Transplant.-1994.-V.9, N.1.-P.35-40.
- 3.Hammer C.Cytology in Transplantation.-Germany.-1989.-180 p.
- 4.HKyry P., Willebrand E.v. Practical guidelines for fine needle aspiration biopsy of human renal allografts. Ann.Clin.Res., 1981, N.13.-P.288-306.
- 5.Laine J. et.al. Renal allograft histology and correlation with function in children on triple therapy // NDT.-1995.-V.10.-N.1-P.95-102.
- 6.Mihatsch M.J., Zollinger H.U. Renal Pathology in Biopsy, Germany, 1978, 684 p.
- 7.Solez K., Axelsen R., Benediktsson H., et.al. International standartization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology // Kidney International, 1993.-V.44.- P.411-422.