

# Tubulo-intersticiální rejekce štěpů ledviny

Jana Malušková, Eva Honsová

Pracoviště klinické a transplantační patologie, Transplantcentrum IKEM

## SOUHRN

Tubulo-intersticiální rejekce představuje T-buňkami zprostředkovanou rejekci renálních štěpů s morfologií imunitně mediované intersticiální nefritidy. Diagnóza je histopatologická a základními morfologickými charakteristikami jsou zánět v intersticiu a poškození epitelu tubulů, které v těžších případech může vést až k rupturám bazálních membrán.

Diferenciální diagnostika tubulo-intersticiálních rejekce zahrnuje akutní intersticiální nefritidu a virové intersticiální nefritidy, mezi nimi především polyomaviróvou nefropatii.

**Klíčová slova:** štěp ledviny – tubulo-intersticiální rejekce – T-buňkami zprostředkovaná rejekce

## Tubulointerstitial rejection of renal allografts

### SUMMARY

Tubulo-interstitial rejection represents T-cell mediated rejection of kidney allografts with the morphology of immune-mediated interstitial nephritis. Diagnosis is dependent on the histopathological evaluation of a graft biopsy sample. The key morphological features are interstitial inflammatory infiltrate and damage to tubular epithelial cell which in severe cases can result in the ruptures of the tubular basement membranes.

The differential diagnosis of tubulo-interstitial rejection includes acute interstitial nephritis and viral inflammatory kidney diseases, mainly polyomavirus nephropathy.

**Keywords:** kidney allograft – tubulo-interstitial rejection – T-cell mediated rejection

*Cesk Patol 2015; 51(3): 113-115*

V počátcích transplantací ledvin, kdy imunosupresivní terapii představovaly azathioprin a steroidy, byla akutní rejekce s hořečkou a zduřelým štěpem běžná a postihovala více než polovinu příjemců. Zavedení kalcineurinových inhibitorů (cyklosporin a tacrolimus) do imunosupresivních protokolů po roce 1980, zcela změnilo charakter a hlavně počet epizod akutních rejekcí. V současnosti je výskyt epizod akutních rejekcí během prvního roku po transplantaci ledviny velmi nízký a pohybuje se pod 10%. Většinu rejekčních epizod představuje tzv. tubulo-intersticiální rejekce. Podle současné Banffské klasifikace jde o **kategorii 4 – Akutní T-buňkami zprostředkovaná (nebo synonymem celulární) rejekce** (1,2). Jde v podstatě o imunologicky mediovaný zánět intersticia s morfologií, která je charakterizovaná zánětlivou celulizací v intersticiu s průnikem lymfocytů do epitelu kanálků. Stav, kdy jsou lymfocyty zastíženy intraepiteliálně se nazývá tubulitida.

U všech typů imunitního rozpoznávání je podstatou interakce T lymfocytů příjemce s HLA antigeny dárce (HLA antigeny a MHC systém jsou synonyma). Jde o několik typů reakcí, které využívají různé větve imunitní odpovědi a především spolupráci mezi nimi. V procesu se účastní kostimulační signály, adhezní molekuly, produkce cytokinů a chemokinů, T a B lymfocyty, stejně tak jako další buňky, včetně makrofágů, NK buněk, polynukleárních s eozinofily atd. Proto je složení zánětlivé celulizace

ve štěpu velmi proměnlivé a liší se případ od případu. Pokud je poškození tkáně plně vyvinuté, lymfocyty migrují z peritubulárních kapilár do intersticia. Z T lymfocytů jde o CD4 a CD8 lymfocyty. CD8 T lymfocyty mají imunologickou specifitu pro štěp, jejich vyblokovaním lze v experimentu prodloužit přežívání štěpů (3). CD8 T lymfocyty jsou přímo cytotoxické, produkují perforin a granzym A a B. Perforin poškozuje buněčné membrány a granzym, který vstoupí do buněk, indukuje kaspázami zprostředkovanou apoptózu. CD4 T lymfocyty rozpoznávají HLA antigeny II. třídy a jejich aktivita je rozdílná podle Th odpovědi, kterou indukují tvorbou cytokinů. Th1 odpověď s IFN $\gamma$ , IL2, TNF $\alpha$  je typická pro tubulointersticiální zánětlivou reakci a je tedy typická pro celulární rejekci. Stejně buňky mohou ale navodit Th2 odpověď, která vede k aktivaci B lymfocytů a k produkci IgE, které představují spojovací článek s eozinofily. Toto cytokinové prostředí je zřejmě odpovědné za různorodé složení zánětlivé celulizace v průběhu celulární rejekce. Kruh poškození se uzavírá zánětlivými cytokiny a chemokiny, které jsou produkovány aktivovanými/poškozenými tubulárními buňkami, které tímto mechanismem nastartují rozvoj začarovaného kruhu, protože poškozené buňky epitelu přitahují další zánětlivé buňky, které pak dále prohlubují poškození epitelu.

## HISTOPATOLOGICKÉ CHARAKTERISTIKY TUBULO-INTERSTICIÁLNÍ REJEKCE

Typickými diagnostickými znaky tohoto typu rejekce jsou zánětlivá celulizace v intersticiu (v Banffské klasifikaci značeno „i“) a tubulitida (značeno „t“).

Zánětlivá celulizace je fokální a charakteristicky ji doprovází mírný edém intersticia. Hodnotí se zánětlivá celulizace v kůře

### ✉ Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Eva Honsová, Ph.D.

Pracoviště klinické a transplantační patologie

Transplantcentrum IKEM

Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4

Email: eva.honsova@ikem.cz