# Доклад Воробьевой О.А. Конференция РДО в

Патология трансплантированной почки

Основные виды по причинам и срокам

Гистологическая диагностика



Санкт-Петербург

26-27 апреля 2019



Биопсия почки донора Биопсия
через 1 час
после
перфузии

ОСТРОЕ повреждение **ХРОНИЧЕСКОЕ** повреждение

Адекватный объем материала



реля

БИОПСИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

робы

Адекватное гистологическое исследование

T

Корковый слой

(не только субкапсулярный)

- ≥ 7 клубочков
- ≥ 2 срезов артерий

Механизм поражения Выбор лечебной тактики Эффективность терапии Прогноз

Клинический анамнез

Техническое оснащение

Умелый лаборант

Подготовленный патолог

#### Биопсия почки донора

- 1. Оценка привнесенного фона
- а) распространенность фиброзносклеротических изменений (порог ≤40% коры)
- б) степень выраженности артериолоартериосклероза
- 2. *Первичное или другое* активно текущее *заболевание* почки
- а)как правило, не распознано до трансплантации и выявляется при первой биопсии трансплантата
- б) чаще IgA-депозиты / IgA-нефропатия
- (Япония до 16%, Китай до 25%)
- 3. Новообразование

#### Нейтрофилы как предикторы отторжения

(1 час после перфузии)

- 1. Гломерулярные и перитубулярные капилляры сверхострое отторжение
- а) Эндотелий способность запускать активный иммунный ответ путем повышенной экспрессии молекул адгезии, антигенов тканевой гистосовместимости и цитокинов
- б) DSA субклинический уровень
- 2. *Перитубулярные* капилляры острое отторжение (в сочетании с макрофагами и тромбоцитами)
- 3. *Гломерулярные* капилляры корреляция с длительностью холодовой ишемии



### Острые повреждения Тх

- Острое отторжение (клеточное, гуморальное)
- Лекарственная (CNI) токсичность
- Вирусные (и другие) инфекции
- Острый канальцевый некроз
- Острая ишемия
- Обструкция
- Тромбозы
- Рецидив первичного заболевания

(ФСГС, СД, СЗ-GP, ТМА, парапротеинемии)

- ПТЛЗ
- Другие



#### Хронические повреждения Тх

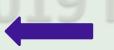
- Хроническое отторжение
- Хроническая лекарственная токсичность
- Хронические неспецифические изменения
- Заболевания *de novo*
- Рецидив первичного заболевания
- Обструкция
- Другие





Клеточное Т-лимфоциты реагируют с МНС-антигенами

Пред д Сочетанное ≈30%

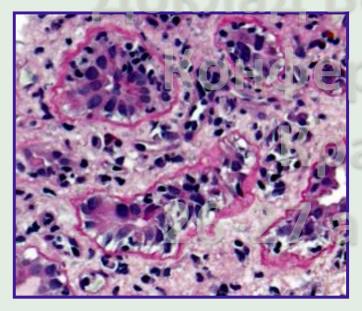


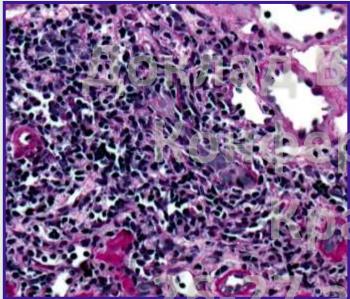
Гуморальное

- Канальцы / интерстиций 50-70% (Banff I)
- Артерии 30-50% (Banff II/III)
- Клубочки 2-5%
- (!) достаточно PAS-реакции

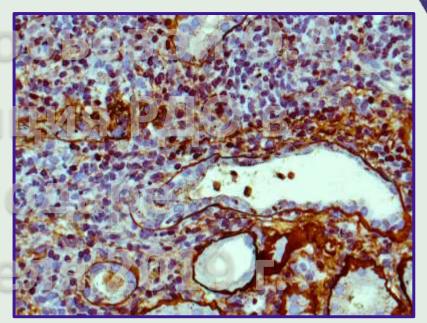
- Артерии
- Перитубулярные капилляры
- (!) для диагноза необходимо ИГХ на C4d (ИФ/ИП)

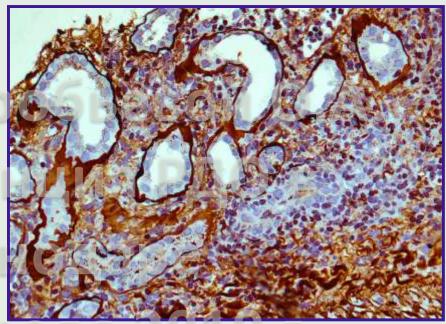
### Острое Т-клеточное отторжение



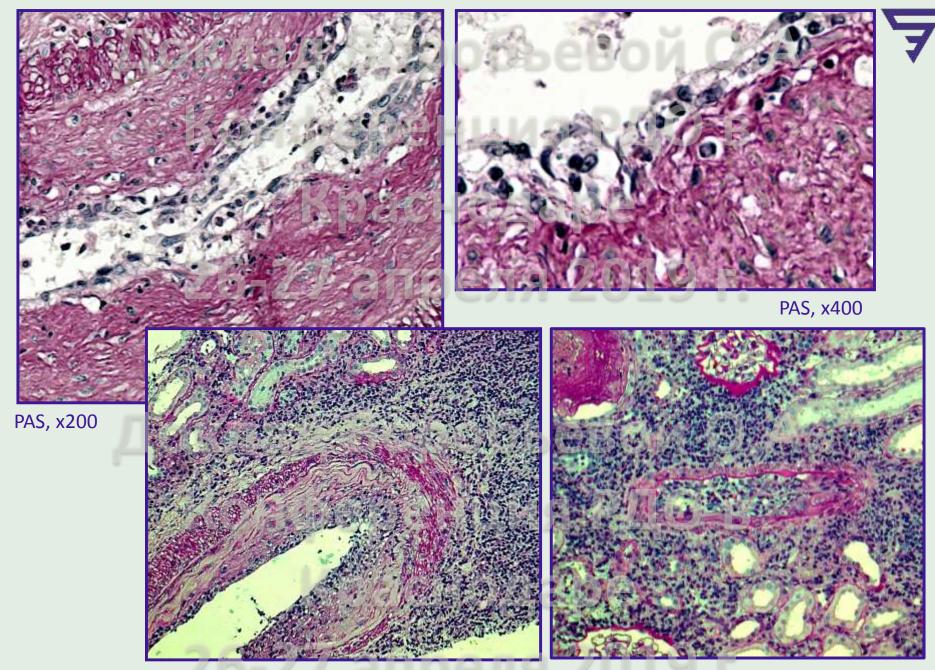




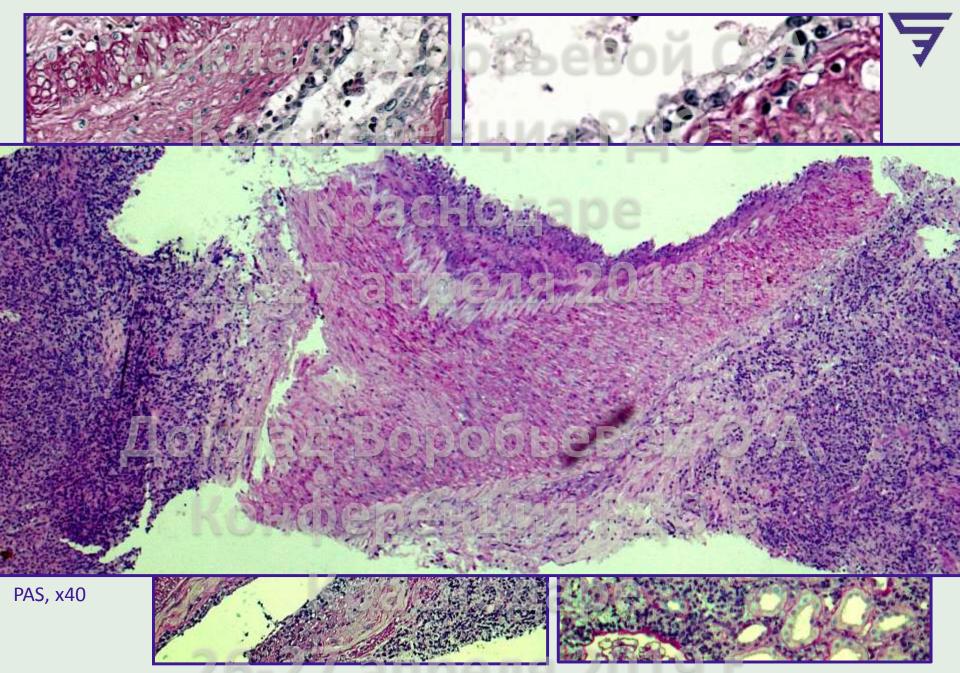




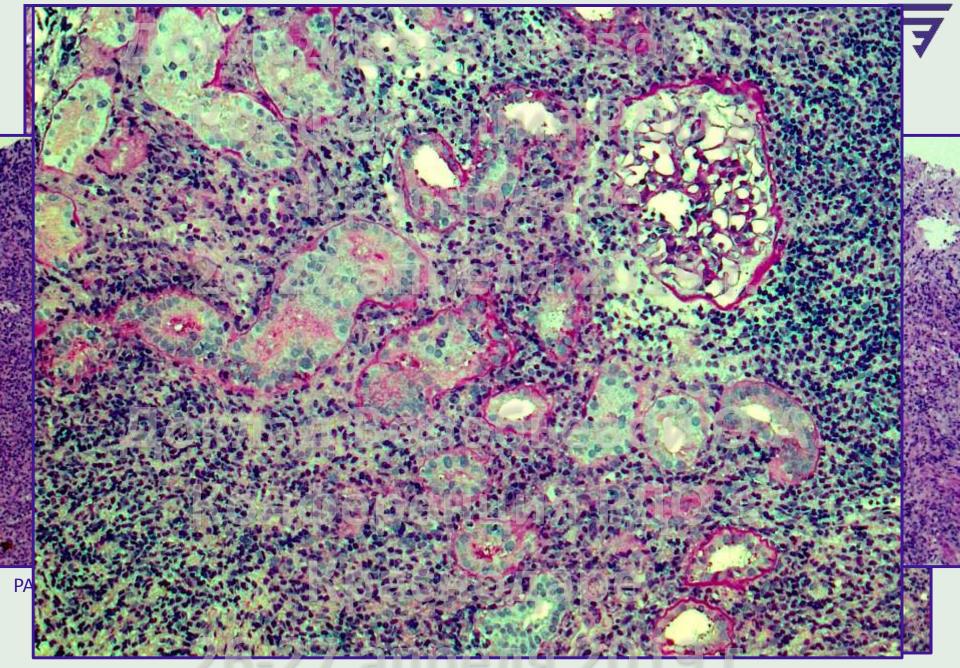
Jones', x200



PAS, x100



PAS, x100



PAS, x100

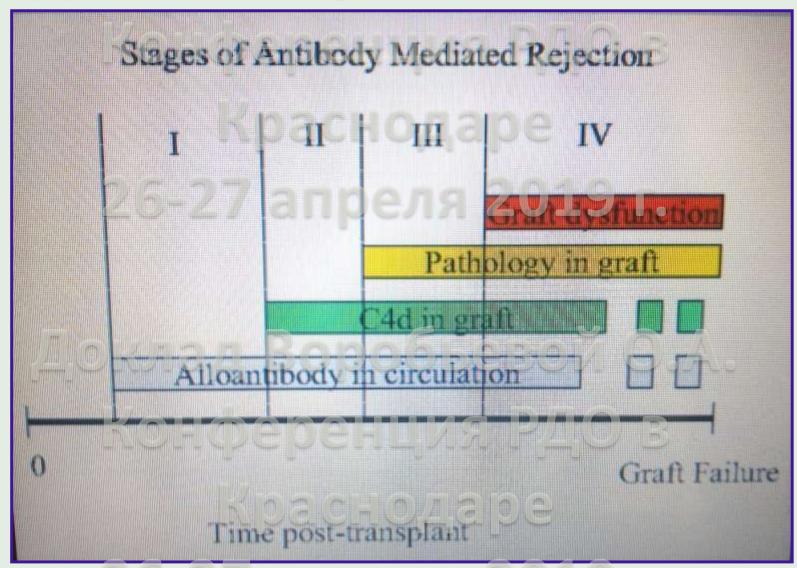
# F

### Трудности гистологического диагноза острого клеточного отторжения

- *Мультифокальность поражения*: несколько столбиков ткани выше чувствительность метода
- Дифференциальный диагноз с *ОТИН любой этиологии* (лекарственный!, инфекционный) и *PTLD*
- *Состав* клеточного инфильтрата *неспецифичен*; тенденция к преобладанию активированных Т-лимфоцитов; преобладание плазматических клеток коррелирует с неблагоприятным прогнозом
- Эффект ИСТ: i << t; знать терапию и сроки заборов
- *Серийные и ступенчатые срезы*: субэндотелиальные(?) лимфоциты <u>vs</u> эндотелиальная адгезия(?) лимфоцитов
- *Нет корреляции* между сосудистым и тубуло-интерстициальным повреждением эндартериит в отсутствие тубулита
- (!) Отсутствие сосудистого повреждения в материале биопсии не основание для его исключения
- Дифференциальный диагноз: гломерулит <u>vs</u> гломерулонефрит
- (!) Окраски PAS достаточно для диагноза, но недостаточно для дифференциальной диагностики

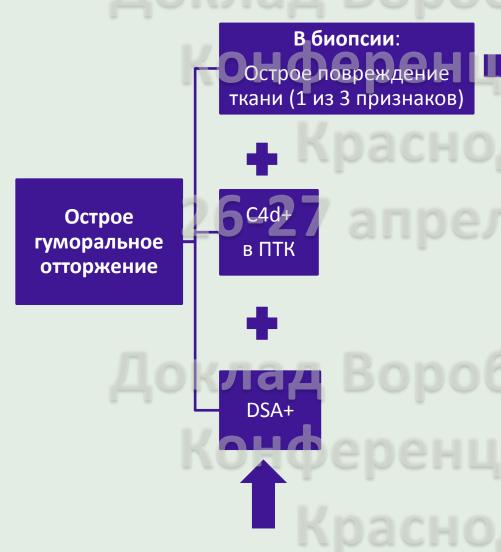
### Гуморальное отторжение





### Диагностическая триада



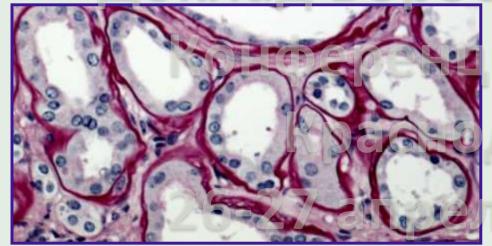


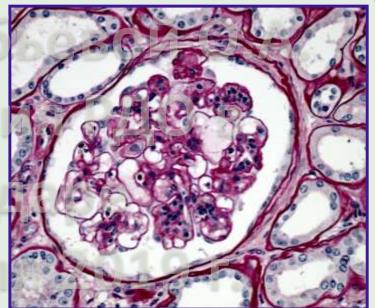
- Острое повреждение канальцев (ОКН) может быть единственным признаком
- Повреждение капилляров (нейтрофильные лейкоциты и мононуклеары в просветах; тромбоз):
- перитубулярный «капиллярит»
- гломерулит
- Повреждение артерий:
- некроз,
- тромбоз,
- нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты,
- ТМА-подобные изменения

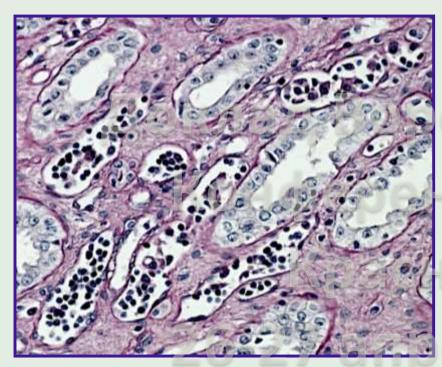
Интерстициальная инфильтрация не является критерием

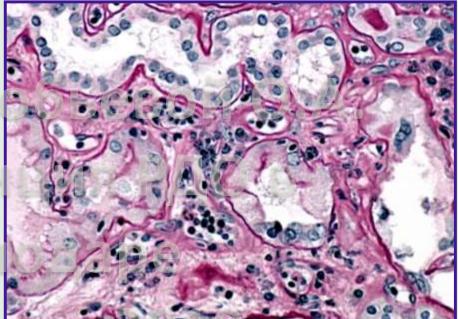
NB! 2 критерия из 3-х — «подозрение на гуморальное отторжение»

### Острое гуморальное отторжение

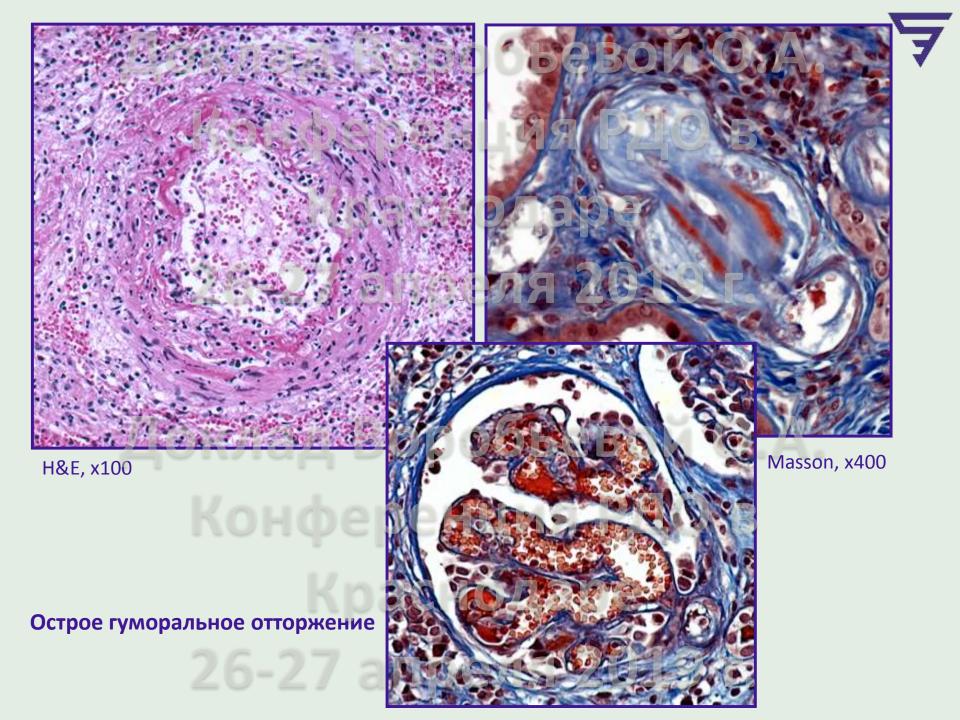


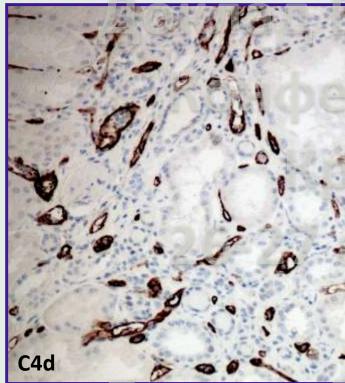






PAS, x200, x400





**ИП, парафиновые срезы** ≈ 20% ложно(-) результат

**ИФ, замороженные срезы** ≈ 10% ложно(-) результат



Arthur H. Cohen

(!) Адекватная оценка экспрессии C4d в ПТК

В сохранной ткани

Диффузная > 60%

Интенсивная

≥ **2**+

Линейная (х100) Гранулярная (х400)

(!) КОНТРОЛЬ
- Внутренний (ИФ)
- Внешний (ИП)

### Диагностическая триада



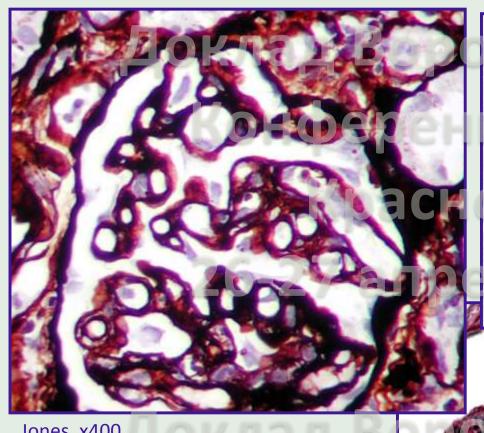


- Артериальный фиброз интимы без эластоза («трансплантационная артериопатия»)
- Удвоение контура ГБМ (хроническая трансплантационная гломерулопатия)
- Многослойность базальных мембран перитубулярных капилляров
- Интерстициальный фиброз и атрофия канальцев

#### Дополнительные признаки:

- De novo мембранозный ГН
- Разрежение сети перитубулярных капилляров (исчезновение)
- Гломерулит
- Перитубулярный капиллярит
- Плазмоцитарная инфильтрация (?!)



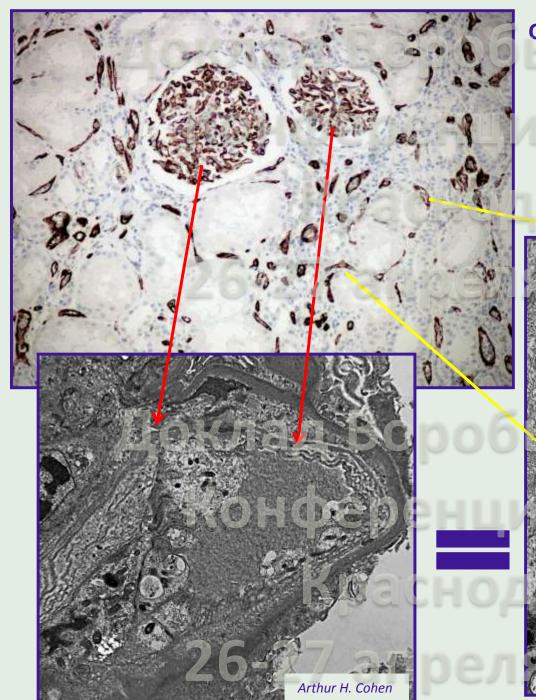


C4d

Jones, x400

Хроническая трансплантационная гломерулопатия

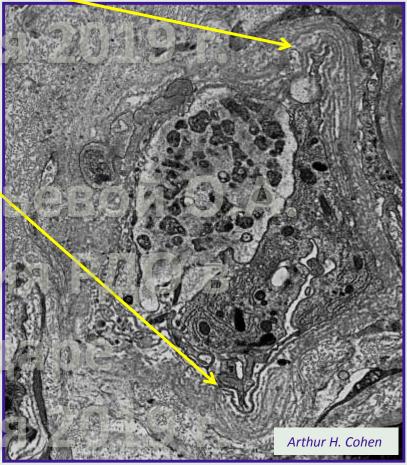




C4d



Хроническое повторяющееся повреждение эндотелия



### Трудности гистологического диагноза гуморального отторжения



#### 1. В биопсии необходимые гистологические критерии присутствуют, НО...:

- C4d+ / DSA-:
- DSA ниже доступного определению уровня
- Иммуноабсорбция DSA тканью трансплантата
- Низкая чувствительность метода, применяемого для определения DSA
- C4d- / DSA+:
- Уровень DSA ниже порога, необходимого для активации системы комплемента
- Особенности образца ткани почки: разрежение/исчезновение перитубулярной капиллярной сети; тяжелый тубуло-интерстициальный фиброз; тяжелое повреждение эндотелия с его слущиванием
- Ранняя стадия гуморального отторжения (очаговая слабая экспрессия C4d в ткани)
- Технические пределы методов определения C4d в ткани ложноотрицательные результаты (ИП-20%, ИФ-10%)
- «Вымывание» C4d из ткани
- <u>NB!</u> DSA, не активирующие систему комплемента (C4d-негативное гуморальное отторжение)

#### 2. C4d- / «Трансплантационная гломерулопатия»:

- Т-клеточное отторжение
- Любой вариант TMA (CNI-токсичность, рецидив aHUS в Тх и др.)
- См. пункт 1 «C4d- / DSA+»

# Доклад Врезюмеевой О.А.



- Клеточное и гуморальное отторжение наиболее частые причины дисфункции трансплантата
- Для диагноза гуморального отторжения необходима диагностическая триада (морфология & C4d & DSA), поскольку нет строго специфичных гистологических признаков

прасподар

• Существует(!) *С4d-негативное гуморальное* отторжение, которое также приводит к дисфункции и потере трансплантата

### Другие причины дисфункции трансплантата



- Острый канальцевый некроз (токсический, ишемический)
- Интерстициальный нефрит (в первую очередь, лекарственно-индуцированный)
- ТМА (лекарственные; рецидивы первичного заболевания)
- Иммунокомплексные и парапротеиновые поражения; рецидивы и *de novo*
- Инфекции (*вирусные*, бактериальные, грибковые) Вирусы: *Polyoma, CMV, Adeno, EBV-PTLD*

26-27 апреля 201

• Урологические / хирургические причины

#### ORIGINAL ARTICLE

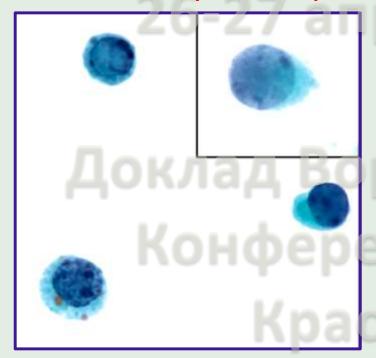


Urine cytology screening for polyoma virus infection following renal transplantation: the Oxford experience

Thomas P Thamboo, Katie J M Jeffery, Peter J Friend, Gareth D H Turner, Ian S D Roberts

J Clin Pathol 2007;60:927-930. doi: 10.1136/jcp.2006.042507

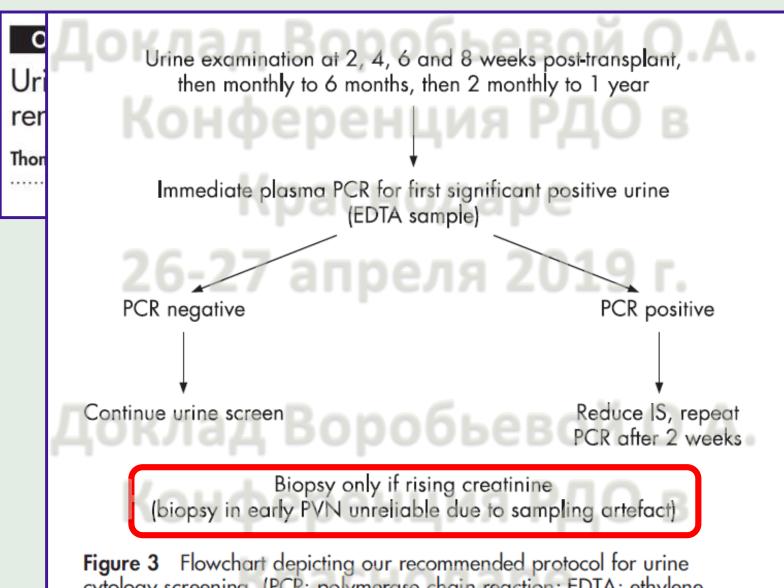
### Окраска по Papanicolaou (!) → "decoy» клетки (!)



Colvin R, Chang A. Diagnostic Pathology. Kidney Diseases, 2<sup>nd</sup> Edition, 2016



Heptinstall' Kidney Pathology, 7<sup>th</sup> Edition, 2014



**Figure 3** Flowchart depicting our recommended protocol for urine cytology screening. (PCR: polymerase chain reaction; EDTA: ethylene diaminetetraacetic acid; IS: immunosuppression; PVN: polyoma virus nephropathy).

### Гекенота тезворобьевой О.А.

¥

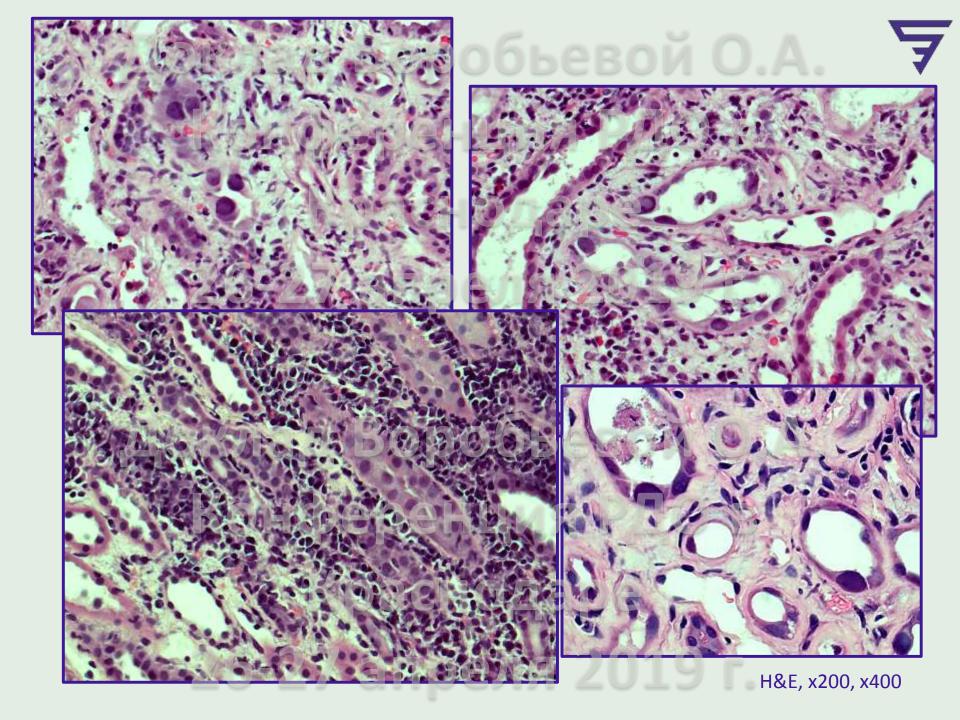
Uri rer

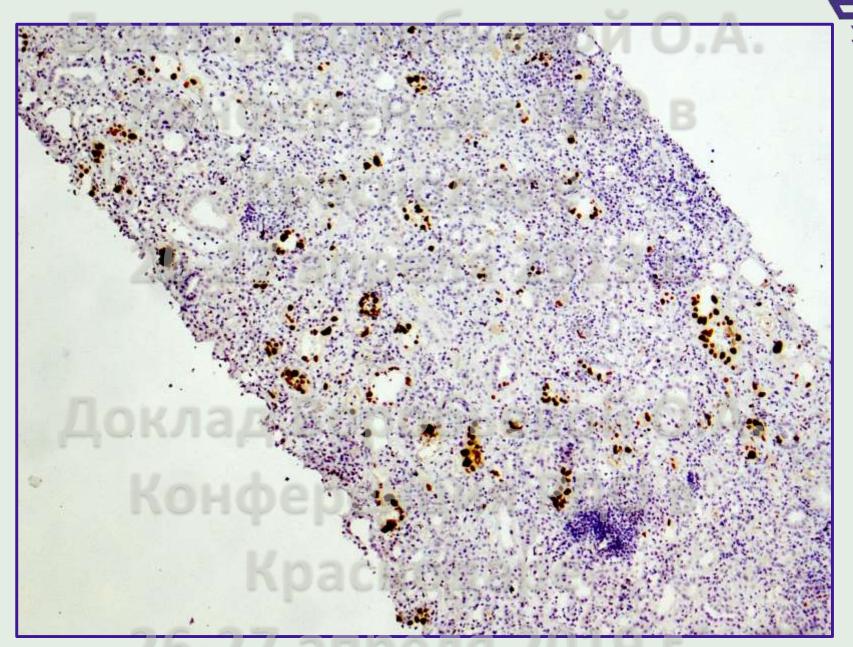
- Urine cytology screening for virally infected cells (decoy cells) demonstrates that urinary re-activation of polyoma virus (PV) is common following renal transplantation.
- Viruria usually occurs within the first 3 months posttransplantation and is associated with worse graft function at 3 and 6 months.
- The time between viruria and clinical PV nephropathy is short.
- If urine screening is to reduce PV nephropathy and achieve a clinical benefit, there must be frequent early screening, immediate investigation of patients who have a significant positive urine with plasma PCR, and reduction of immunosuppression if PCR is positive.

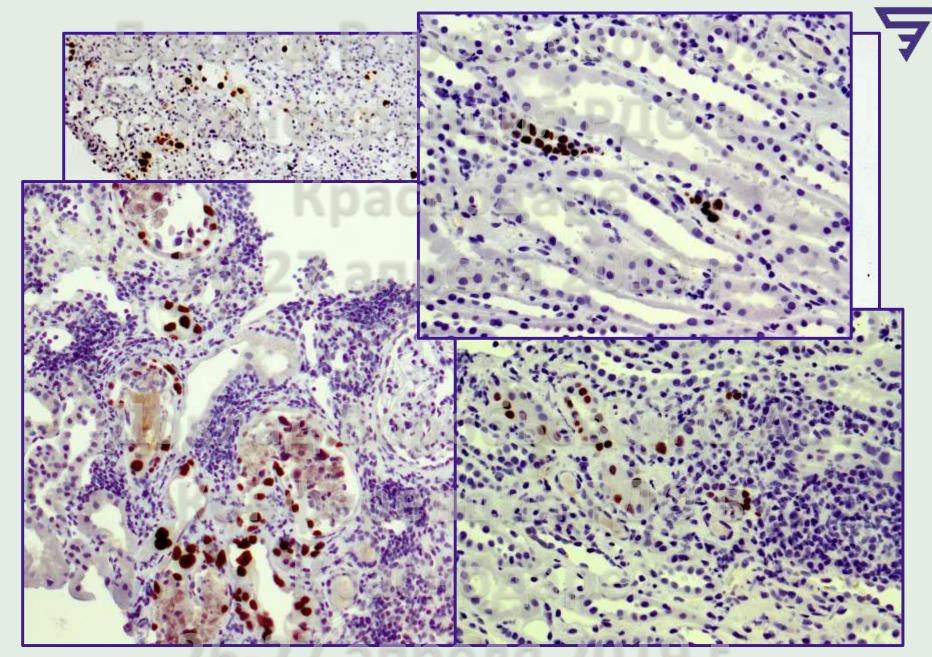
cytology screening. (PCR: polymerase chain reaction; EDTA: ethylene diaminetetraacetic acid; IS: immunosuppression; PVN: polyoma virus nephropathy).

- Цитологический скрининг мочи на вирус-инфицированные клетки ("decoy"-клетки) показал высокую частоту реактивации Polyomavirus (PV) после трансплантации
- *Вирурия* развивается, как правило, в период *0-3 месяцев после трансплантации* и ассоциирована *с ухудшением функции трансплантата* в период *3-6 месяцев* после трансплантации
- *Временной интервал* от вирурии до клинической манифестации PV-нефропатии *короткий*
- Частый ранний цитологический скрининг мочи на вирурию после трансплантации → "decoy"-клетки (+) → PCR-исследование крови → PCR(+) → снижение ИСТ
- Цитологический *скрининг мочи* на вирурию *недорогой и* эффективный метод мониторинга для принятия своевременного терапевтического решения

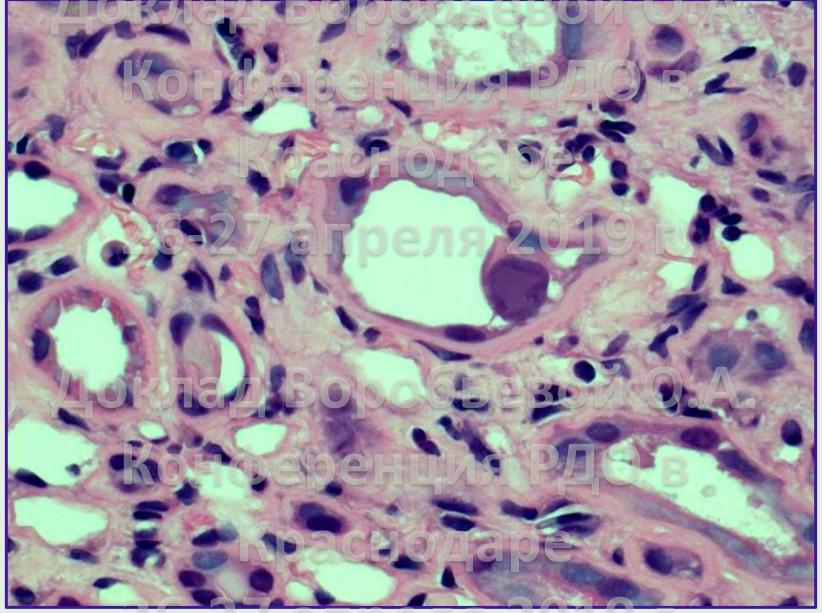


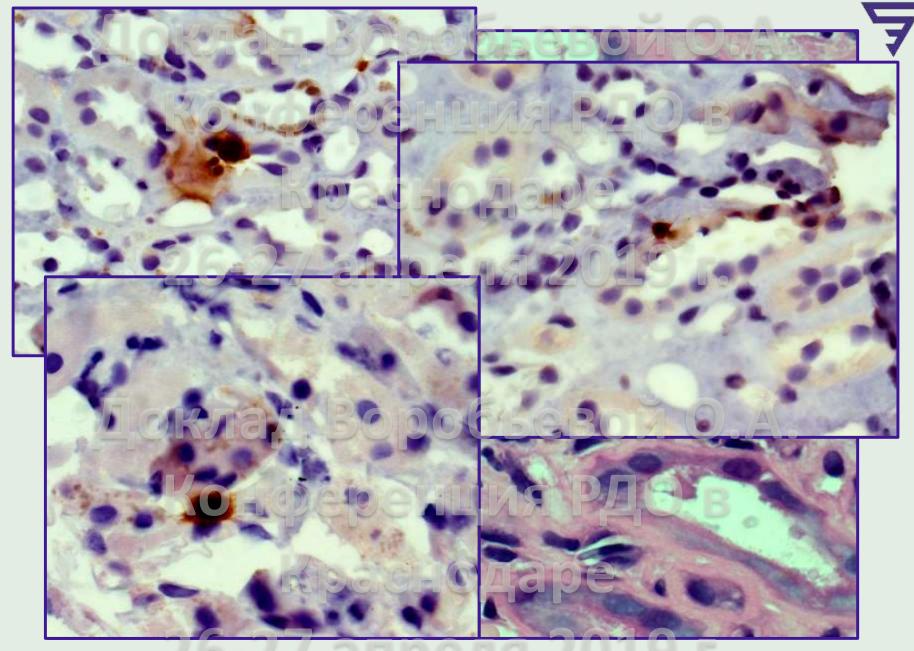






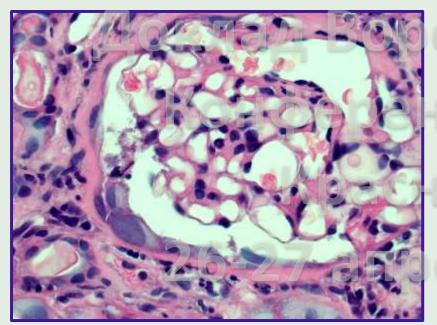


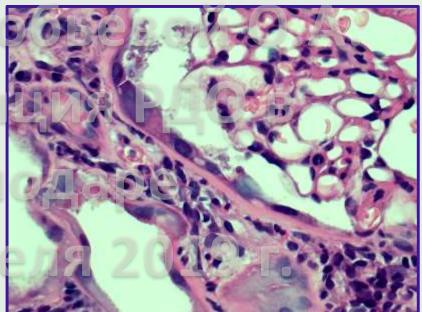




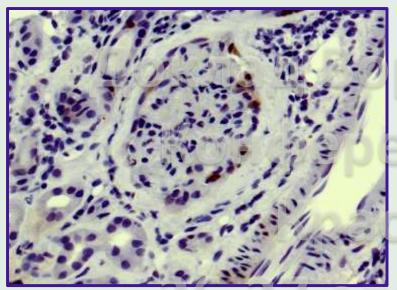
SV40

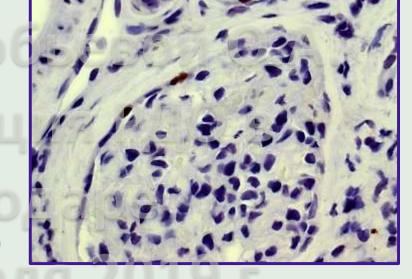






H&E, x400





**SV40** 



# Доклад Воробьевой О.А.

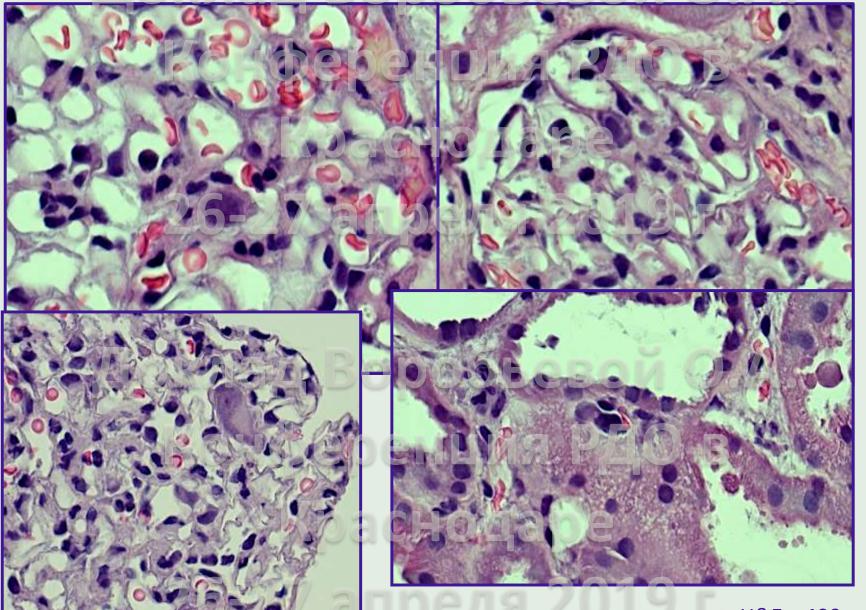
#### Classifications for PVN University of Maryland (2004) Banff Working Group (2009) 3-Year Graft 3-Year Graft Loss (Maryland) Stage Loss (Banff) A (early) Virus infected cells with no or minimal Virus-infected cells with no or 13% 7% interstitial inflammation or tubular atrophy minimal tubular injury Virus-infected cells with interstitial B1: 40%; B2: 60%; Tubular epithelial cell necrosis or 50% B (active) inflammation/tubular atrophy involving < 25% B3: 77% lysis with denudation of basement (B1), 26-50% (B2), or > 50% (B3) of cortex membrane spanning > 2 cells C (inactive/late) Rare cytopathic effect with extensive 100% > 50% interstitial fibrosis with any 100% interstitial inflammation/tubular atrophy degree of tubular injury

Colvin R, Chang A. Diagnostic Pathology. Kidney Diseases, 2<sup>nd</sup> Edition, 2016

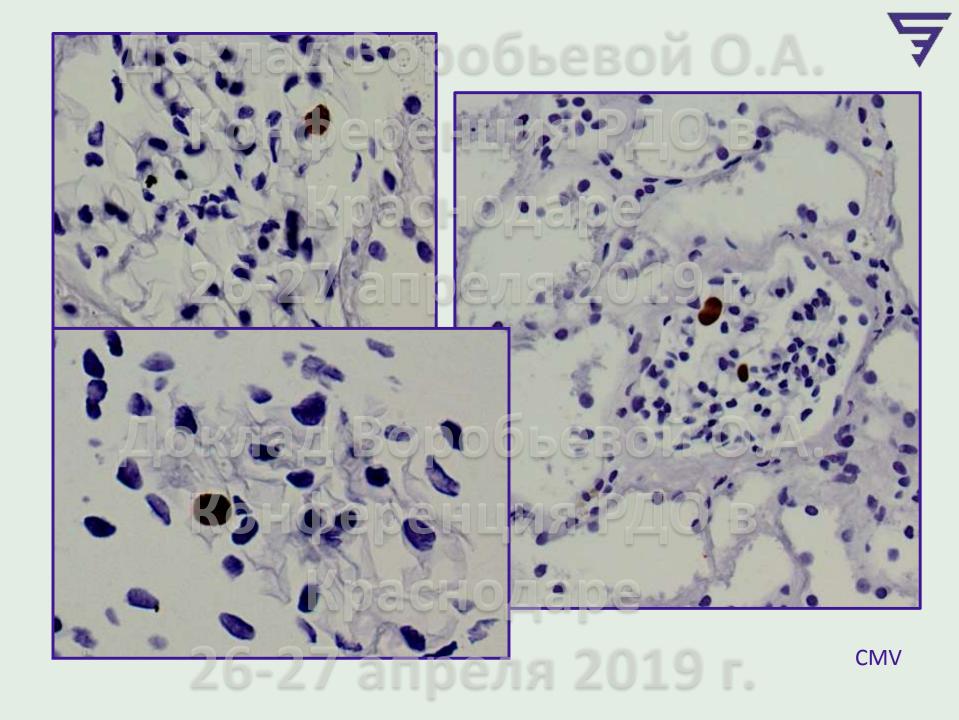
Конференция РДО в Краснодаре 26-27 апреля 2019 г.

### Цитомегаловирусная инфекция (CMV)





H&E, x400







### Цель:

Создать диагностические критерии и методы количественной оценки для применения их в мультицентровых исследованиях при клинических испытаниях лекарственных препаратов

26-27 апреля 2019 г.

### (-) Минусы:

- Диагностические критерии могут быть неприменимы к материалу биопсии конкретного пациента
- Высокая вариабельность и непостоянная воспроизводимость результатов

### (+) Плюс: КОНОЕОЕНЦИЯ РДС

Количественная оценка позволяет привести заключения к единообразию для дальнейшего сравнительного анализа

## Доклад Воробьевой О.





PubMed Other Links

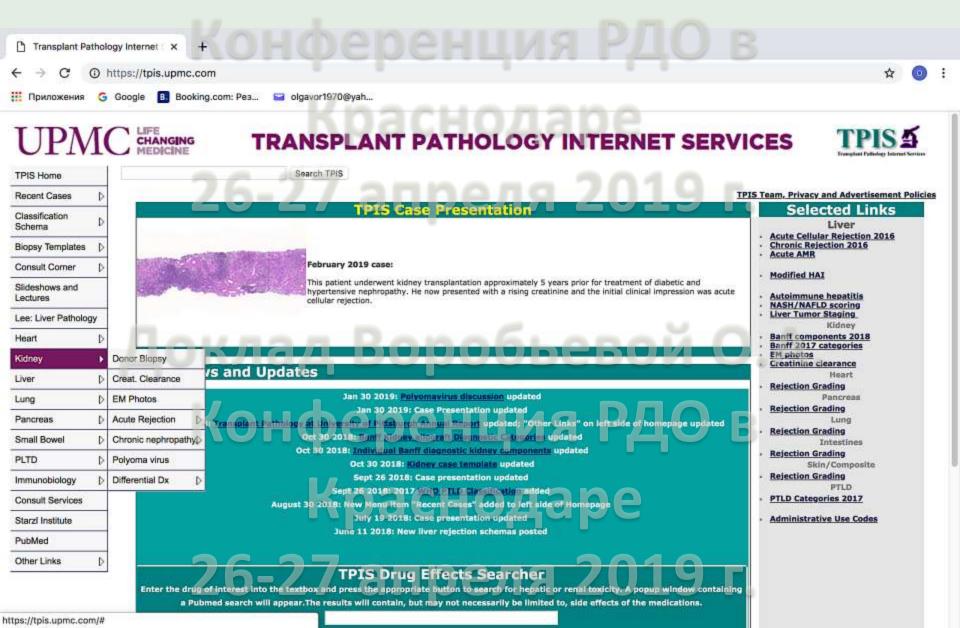
### TRANSPLANT PATHOLOGY INTERNET SERVICES





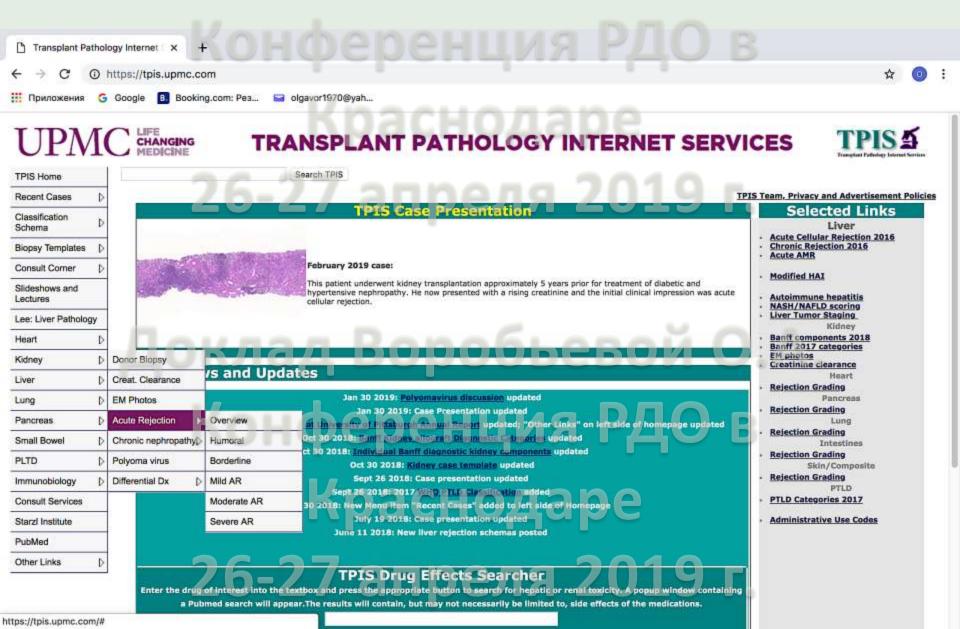
# Доклад Воробьевой О.А.





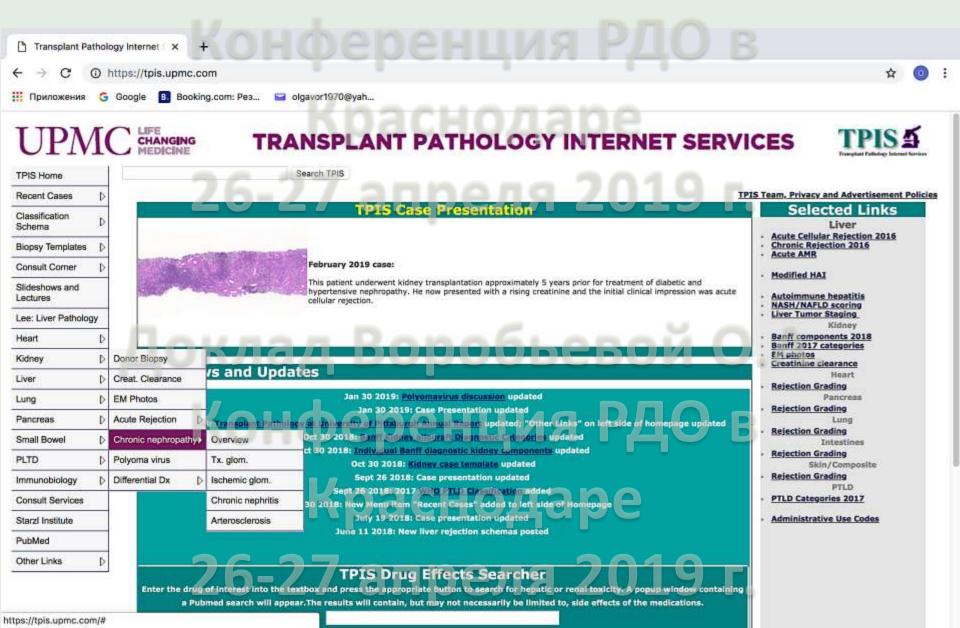
# Доклад Воробьевой О.А.





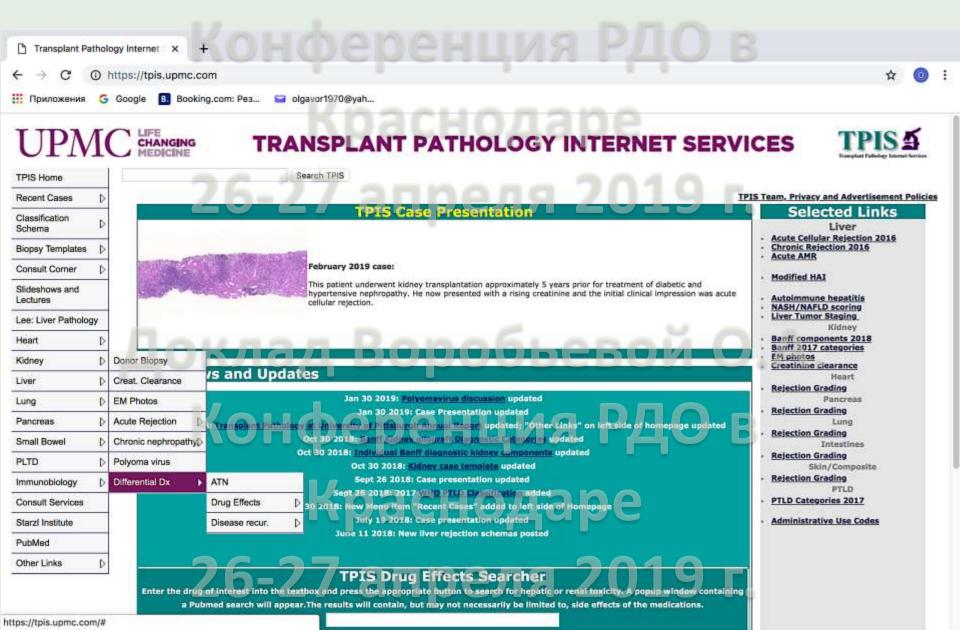
# Доклад Воробьевой О.А





# Доклад Воробьевой О.А





# Доклад Воробьевой О.А





https://tpis.upmc.com/changeBody.cfm?url=/tpis/schema/KDxCat05update.jsp







TPIS Home Recent Cases Classification Schema

Biopsy Templates Consult Comer Slideshows and Lectures

Lee: Liver Pathology

Heart Kidney Liver

Pancreas . Small Bowel PLTD

Immunobiology

Consult Services

Starzí Institute PubMed Other Links



G Google B Booking.com: Pes... S olgavor1970@yah...



#### TRANSPLANT PATHOLOGY INTERNET SERVICES





	Update of Banff Kidney Components
1. Glomers	litis (g): Complete or partial occlusion of one or more glomerular capillary by leukocyte inflitration and endothelial cell enlargement (BANFF 2013).
Type (Grade)	Histopathological Findings
90	No glomerulitis,
g1	Glomerulitis in less than 25% of glomeruli.
g2	Segmental or global glomerulitis in 25 to 75% of glomeruli.
g3	Glomerulitis (mostly global) in more than 75% of glomeruli.
2. Interstit	tial Inflammation (I): Monanuclear call interstitial inflammation in at least 10% of the non-scarce cortex as a threshold for grading (BANFF 1997).
(Grade)	Histopathological Findings
iO	No or less than 10% inflammation.
11	10 to 25% of parenchyma inflamed.
12	26 to 50% of parenchyma inflamed.
13	More than 50% of parenchyma inflamed.
Nob	a 1. The i-score excludes areas that are fibrotic, subcapsular cortex and adventitia around large veins and lymphatics (see ti scoring). In our experience this leads to significant under grading of late

- rejection. The fibrosis in these cases is frequently not 'non-specific' but the direct result of a smoldering chronic T-cell mediated rejection, which requires optimization of immunosuppression (see ti
- Note 2. The inflammatory cells should consist of T lymphocytes and monocyte/macrophages. If more than 5 to 10% of infiltrate is composed of eosinophils and or plasma cells and or neutrophils an \* should be placed by the (i) indicating other possible differential diagnoses such as (hypersensitivity and or infection)

Proposed (optional) scoring of total inflammation in regulationarit to include all confice tissue including subsequals cortex, fibratic and perivascular areas (BANFF 2007).

(Grade)	Histopathological Fundings
ti0	No or less than 10% inflammation.
ti1	10 to 25% of parenchyma inflamed.
ti2	26 to 50% of parenchyma inflamed.
ti3	More than 50% of parenchyma inflamed.

Note: This proposal first appeared following the BANFF 2007 and incorporation of TI score into routine reporting of renal transplant biopsies remains an important goal of the Banff Working group.



### «Хроническая трансплантационная нефропатия» (ХТН) яркий пример неудачной терминологии

- Чаще всего причины изменений удается установить
- XTH ≠ «Хроническая дисфункция трансплантата»
- XTH ≠ «Хроническое отторжение трансплантата»
- XTH ≠ «Хронические неспецифические изменения в трансплантата»
- Использование термина приводит к:
  - неточному диагнозу
  - неправильному пониманию природы поражения
  - невозможности выбора должной терапевтической тактики



26-27 апреля 2019 г.