

AKCİĞER TRANSPLANTASYON PATOLOJİSİ

LUNG TRANSPLANTATION PATHOLOGY

Deniz Nart

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

e-mail: deniznart@yahoo.com

DOI: 10.5578/tcb.2017.010

Özet

Akciğer transplantasyonu, pek çok son dönem akciğer hastalığı olan hastada etkin bir tedavi haline gelmiştir. Akciğer transplant allograft biyopsileri, artan sayıda akciğer transplantasyonu yapılmaya gittikçe yaygınlaşmaktadır. Akciğer transplant biyopsilerinin incelenmesinde özellikle rejeksiyon ve enfeksiyon üzerine odaklanırsa da bunlardan farklı antiteler de görülebilmektedir. Ana tanısal antiteler ve biyopsileri yorumlamadaki zorluklar burada tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Akciğer, transplantasyon, rejeksiyon

Abstract

Lung transplantation has become an established therapy for patients with a variety of end stage pulmonary diseases. Lung transplant allograft biopsies are becoming increasingly common with increasing numbers of lung transplants being performed. The assessment of lung transplant biopsies especially focuses on the allograft rejection and infection although entities other than these may be encountered. Major diagnostic entities and interpretive challenges in lung transplantation biopsies are discussed here.

Keywords: Lung, transplantation, rejection

Akciğer transplantasyonu, son dönem akciğer hastalığı olan uygun seçilmiş hastalar için gittikçe yaygınlaşan bir tedavi şeklidir (1). Histopatoloji, akciğer transplantasyonunun her aşamasında, hastaların takip ve tedavisinde önemli bir role sahiptir. Transplant öncesi, hastalığın tanısında, nativ akciğerde tanının doğrulanması ve diğer hastalıkların (tüberküloz, sarkoidoz, malignite gibi) saptanmasında, transplant sonrası alınan protokol veya endikasyon biyopsileri ile tedavinin yönlendirilmesinde ya da postmortem biyopsi ile hastanın neden öldüğünün açığa kavuşturulmasında patolog etkin ve kritik rol oynar. Akciğerin dış çevreye sürekli maruziyeti, enfeksiyöz ve diğer süreçlerle sıklıkla tutulumu göz önüne alındığında, akciğer transplant biyopsilerinde tanıya gitmek patolog için önemli yorumsal zorluklar oluşturmaktadır. Bu biyopsiler, diğer organ transplantasyon hastaları arasında en büyük tanı zorlukları yaşanan grubu oluşturur. Bu nedenle, bu biyopsilere yaklaşım ve değerlendirme oldukça önemlidir.

BİYOPSİ MATERYALİNİN HAZIRLAMA SÜRECİ

Akciğer transplant biyopsisinin büyük çoğunluğu transbronşiyal biyopsilerdir. Materyal genellikle sınırlıdır ve bu nedenle rutin inceleme için tamamı hemen formalin takibine

alınmalıdır. Nadir olarak histolojik incelemeye kama biyopsisi yollanabilir. Bu durumda, eğer hastada enfeksiyon şüphesi varsa, taze dokuların küçük bir bölümünü kültür için mikrobiyolojiye göndermek uygun olabilir. Yeterli doku mevcut ise, moleküler çalışmaların gerekli olabileceği durumlar için doku örneği dondurmak yararlı olabilir (örn. postransplant lenfoproliferatif hastalık şüphesinde). Geri kalan doku ise rutin inceleme için formalin tespitine alınır.

Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyonu Derneği (ISHLT) akciğer allograft rejeksiyon sınıflaması, biyopsilerde hematoksin-eozin (HE) boyalı minimum üç seviyeli kesitin yanı sıra bronşiyolit obliterans (BO) ve allograft vasküler sklerozun saptanması için histokimyasal olarak bağ dokusu boyası olan mason trikromu zorunlu kılmaktadır (2). Ayrıca, fırsatçı enfeksiyonu ortaya koyabilmek amacıyla uygulanan histokimyasal gümüş boyama ya da hümmoral rejeksiyon tanısında gerekli olan immünohistokimyasal C4d boyaması isteğe bağlıdır. Genellikle biyopsi ilk geldiğinde, parafin bloktan 10 kesit alınıp bu kesitlerin seviyelerine göre üç tanesi HE boyanabilir (örn. 1, 4, 7. kesitler). Boş kesitlerden bir tanesi histokimyasal olarak mason trikrom ile boyanıp diğer kesitler rutin incelemeden sonra gerektiğinde işleme alınabilir.

Yeterlilik

ISHLT sınıflaması, akut rejeksiyon tanısının sağlıklı değerlendirilmesi için en az beş adet iyi ekspansive alveoler akciğer parankimi içeren biyopsi materyalinin olması gerektiğini savunmaktadır (2). Alveoler parankimal doku beşten az ise, mevcut biyopsi fragmanlarında herhangi bir tanı bulgusu varsa bu rapora yazılır (örn. akut rejeksiyonu gösteren lezyonların varlığı) ancak, biyopsi örnek sayısı nedeniyle kesin değerlendirme için yetersiz olduğu belirtilmelidir.

Histolojik Bulgular

Protokol biyopsi ya da endikasyon biyopsisi şeklinde alınan akciğer transplant biyopsilerinin esas hedefi, rejeksiyon veya enfeksiyonu belirlemektir. Öncelikle, küçük büyütmede biyopsi fragmanlarının değerlendirilmesi genellikle rejeksiyon ile ilişkili yangısal hücre infiltrasyonu ve fibrozis paternini saptamak için yeterlidir. Zeminde akut rejeksiyon ile uyumlu olmayan bir yangısal hücre paterni mevcutsa daha büyük büyütme ile mikroorganizma ve viral sitopatik etkiler açısından araştırılmaktadır. Bununla birlikte, rejeksiyon ve enfeksiyon dışında, akciğer transplant biyopsilerinde nadir de olsa görülebilecek olası antiteleri akılda tutmamız gereklidir (Tablo 1). Transbronşiyal biyopsilerde sık görülen artefaktların da (teknığe bağlı kanama, sıkışma artefaktı, atelektazi gibi) yanlış tanıyı önlemek açısından tanınması oldukça önemlidir.

Tablo 1. Akciğer transplant biyopsilerinde görülebilecek olası antiteler

Allograft rejeksiyon
Akut rejeksiyon (grade A1-A4)
Hava yolu inflamasyonu (grade B1R, B2R)
Kronik hava yolu rejeksiyonu
Kronik vasküler rejeksiyon
Antikor aracılı rejeksiyon
Enfeksiyonlar
Bakteriyel
Fungal
Viral
Diğer
Diğer antiteler
Hemoraji ve diğer cerrahi komplikasyonlar
Hava yolu komplikasyonları
Reperfüzyon hasarı
Aspirasyon pnömonisi
Diffüz alveoler hasar
Organize pnömoni
İlaç toksisitesi (rapamisin)
Posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD)
Rekürren alıcı hastalığı
Sarkoidoz
Lenfanjiyoleiyomiyomatozis
Langerhans hücre histiyositozu
Adenokarsinoma in situ
Donör ilişkili akciğer hastalığı

ALLOGRAFT REJEKSİYON

Akut Rejeksiyon

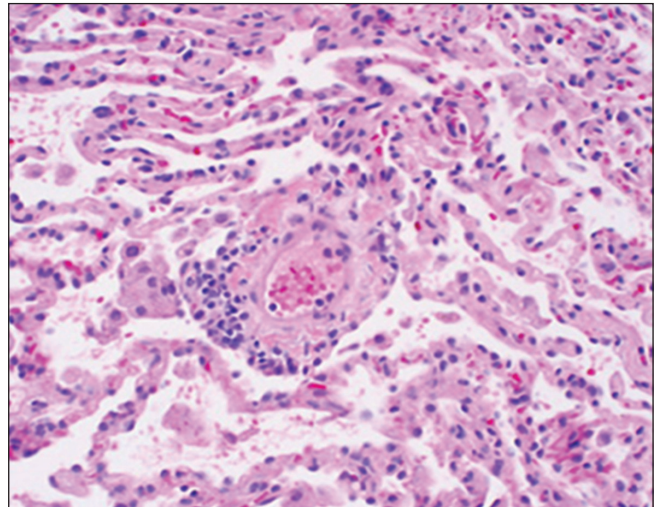
Akciğerde akut rejeksiyon (AR) tanısı perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu ile konur. Buna interstisyel infiltrasyon da eşlik edebilir. Ayrıca, akut akciğer hasarının varlığı da birliktelik gösterebilir. ISHLT sınıflamasında AR derecelendirilmesi (grade) beş kategoride yapılır (2). Raporlamada, biyopside görülen en yüksek derece yazılmalıdır.

Grade A0 (AR yok): Yeterli akciğer parankimi içeren biyopsi materyalinde perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu yok ise "Grade A0" yani "Rejeksiyon yok" olarak raporlanmalıdır. Perivasküler olmayan veya perivasküler bir bileşen ile ilişkili olmayan interstisyel infiltratlar spesifik değildir ve AR tanısı koymak için yeterli değildir. Mononükleer hücreler olmaksızın perivasküler hemosiderin yüklü makrofajların varlığı önceden geçirilmiş AR atağının göstergesidir.

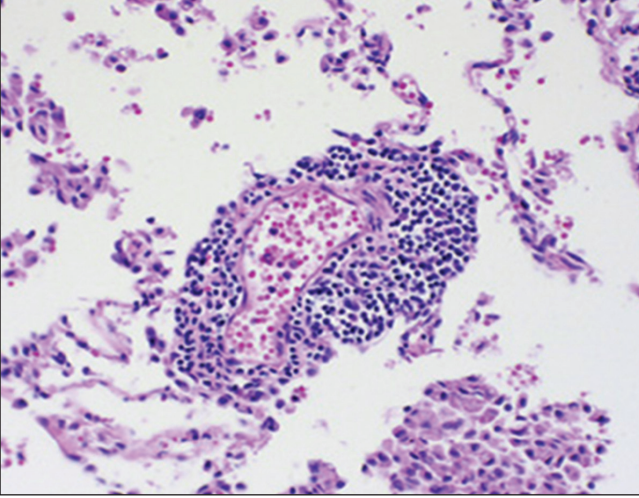
Grade A1 (minimal AR): Grade A1 AR, küçük kan damarlarının (özellikle venüller) çevresinde, çevre alveoler interstisyuma yayılım veya endotelit göstermeyen, eozinofil içermeyen, lenfosit ve mononükleer hücrelerle karakterli infiltrasyondur. İnfiltrat, tipik olarak 2-3 hücre tabakası kalınlığındadır (Resim 1).

Grade A2 (hafif AR): Grade A2 AR'da, küçük büyütmede bile farkedilebilen yaygınlıkta, A1'deki lezyonlardan daha hücreli perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu görülür. Eozinofiller ve endotelit görülebilir. Yangısal hücre infiltrasyonu çevre alveoler interstisyuma geçişi net değildir (Resim 2).

Grade A3 (orta AR): Perivasküler infiltrasyon çevre alveoler septal interstisyuma doğru yayılım gösterir. İnfiltrat tipik olarak küçük büyütmede bile yaygındır. Eozinofiller ve nadir nötrofiller izlenir. Endotelit sıklıkla bulunur. İnterstisyel infiltratla birlikte reaktif pnömosit hiperplazisi ve intraalve-



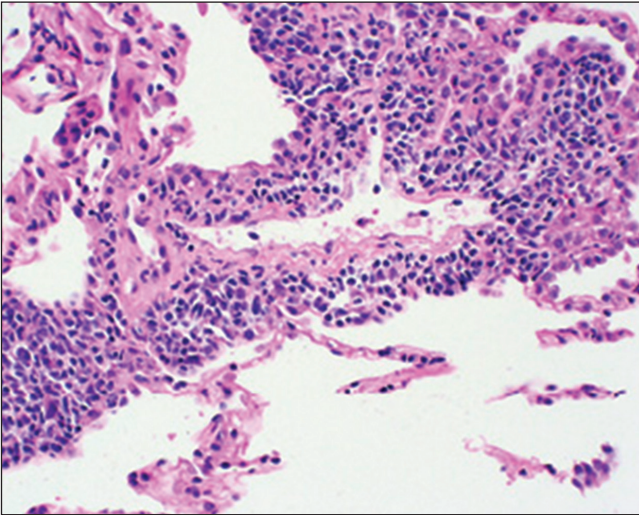
Resim 1. Grade A1 (minimal AR)- 2-3 hücre tabakalı, nadir damarı çevreleyen perivasküler infiltrat, eozinofil ve endotelit yok (HE x200).



Resim 2. Grade A2 (hafif AR)- Küçük büyütmede bile görülebilen perivasküler infiltrat; eozinofil ve endotelit izlenmektedir (HE x200).

oler makrofaj akümüasyonu görülebilir. Ancak bu bulgular AR için spesifik değildir (Resim 3).

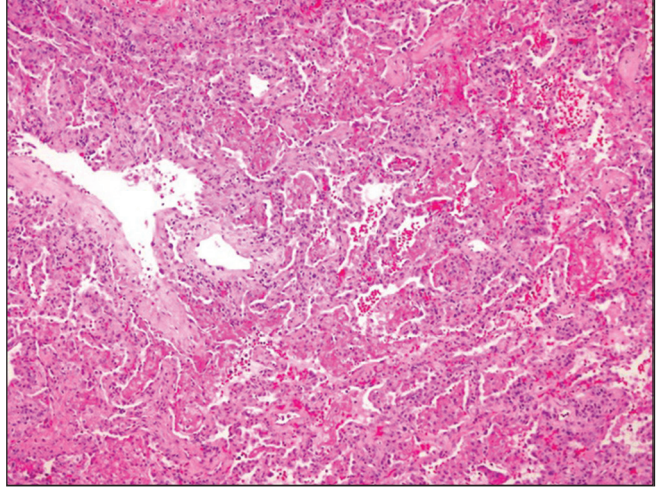
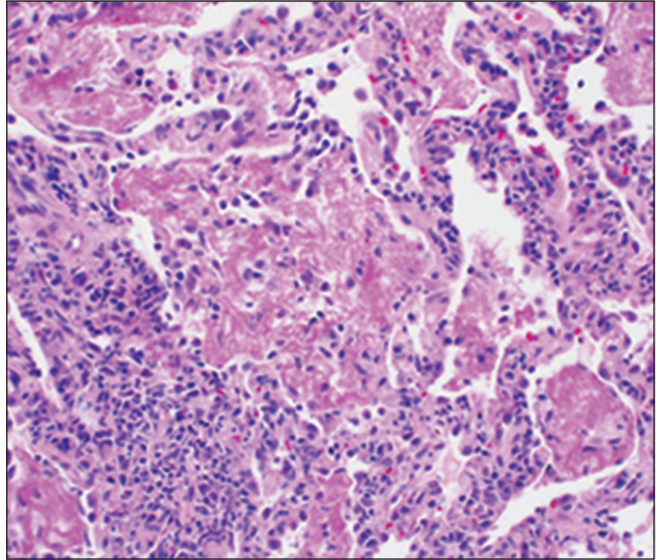
Grade A4 (şiddetli AR): Grade A4 rejeksiyon sık değildir. Diffüz alveoler hasar yani endotel ve epitel hasarı ve intra-alveoler hiyalen membranlar, nekrotik hücreler, makrofajlar ve hemoraji ile birlikte yaygın ve belirgin perivasküler ve interstisyel inflamatuvar infiltratlarla karakterizedir. Parankimal infarkt veya nekroz alanları görülebilir. Reperfüzyon hasarı veya enfeksiyon gibi diffüz alveoler hasar paterninde hasar oluşturan diğer nedenlerden grade A4 rejeksiyonu ayırt etmek zor olabilir. Yaygın, kesin olarak perivasküler infiltratların bulunması AR tanısına yönlendirir. Reperfüzyon hasarı durumunda, interstisyel infiltratlar tipik olarak daha az şiddetlidir ve A4 rejeksiyon olgularında görülebileceğinden daha fazla nötrofil içerir (Resim 4,5).



Resim 3. Grade A3 (orta AR)- Eozinofilleri içeren, perivasküler yangı alveoler septal interstisyuma yayılım göstermektedir (HE x100).

Hava Yolu İnflamasyonu

AR'a genellikle lenfositik bronşit ve bronşiyolit eşlik edebilir (3). Bununla birlikte, büyük ve küçük hava yolu inflamasyonunun ayırt edilmesinin önemi hala tartışmalıdır ve mevcut ISHLT konsensus sınıflaması, hava yolu inflamasyon derecelendirmesini küçük hava yolları (yani, bronşiyoller) inflamasyonu ile sınırlandırmıştır (2). Küçük hava yolu inflamasyonunun bulunduğu, perivasküler mononükleer infiltratlar olmadığı durumlarda, AR tanısı koymadan önce mikrobiyoloji ile enfeksiyonları dışlamak için korelasyon gereklidir. Rejeksiyonla ilişkili hava yolu inflamasyonu, bronş ilişkili lenfoid dokudan ayırt edilmelidir. Önceki ISHLT sınıflamasında hava yolu inflamasyonu dört grupta derecelendirilirken (B1-B4), yeni sınıflamada daha kolay uygulanabilir olması için sadece iki grupta derecelendirildi (B1R ve B2R). Bunun yanı sıra B0 (hava yolu inflamasyonu yok) ve BX (yetersiz örnekleme,

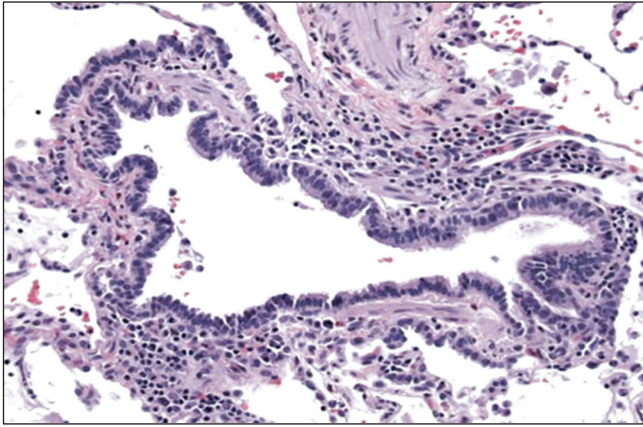


Resim 4,5. Grade A4 (şiddetli AR)- Eozinofilleri içeren yaygın ve belirgin perivasküler ve interstisyel infiltratın yanı sıra diffüz alveoler hasar bulguları izlenmektedir (HE x100).

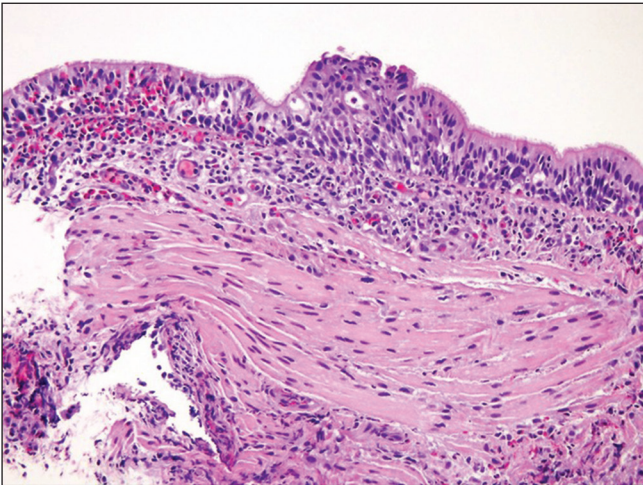
sıkışma artefaktı nedeniyle derecelendirilemeyen hava yolu inflamasyonu) grupları sınıflamaya eklendi (4,5).

Grade B1R (düşük dereceli hava yolu inflamasyonu): Grade B1R inflamasyonu belirgin epitel içi infiltrasyon veya epitel hasarı olmaksızın submukozada seyrek mononükleer infiltrasyon ile karakterizedir. Nadir eozinofil bulunabilir (Resim 6).

Grade B2R (yüksek dereceli hava yolu inflamasyonu): Grade B2R inflamasyonda submukozal infiltrasyon daha belirgindir ve aşikar epitel hasarı (ülserasyon, epitel hücre nekrozu, metaplastik değişiklikler) ile birlikte epitel içi yangısal hücre infiltrasyonu mevcuttur (Resim 7). Eozinofiller çok sayıdadır, polimorfonükleer lökositler (PMNL) de eşlik edebilir. Ancak PMNL ve eozinofillerin baskın olması durumunda diğer etyolojilerin (enfeksiyon, aspirasyon gibi) ekarte edilmesi gerekmektedir.



Resim 6. Grade B1R (düşük dereceli hava yolu inflamasyonu)- Bronşiyoller submukozada seyrek, tek tabakalı mononükleer hücreler ve tek tük eozinofiller izlenmektedir (HE x200).



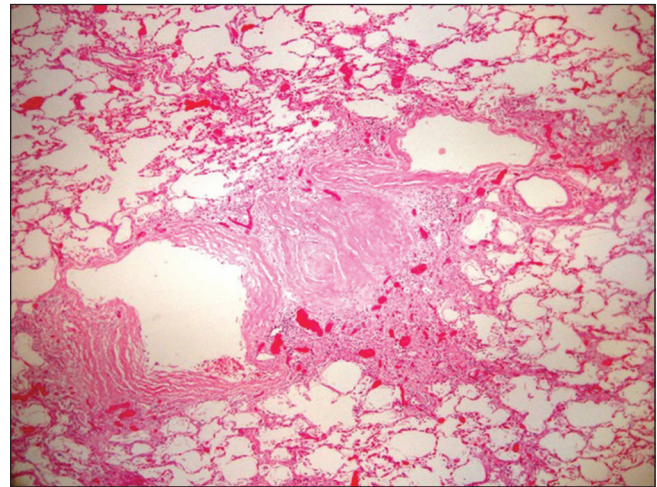
Resim 7. Grade B2R (yüksek dereceli hava yolu inflamasyonu)- Submukozada daha fazla ve daha büyük aktive lenfositlerin yanı sıra eozinofil ve plazmositoid hücreler de görülür. Epitelyal hasar ile birlikte intraepitelyal yangısal hücre infiltrasyonu dikkat çekicidir (HE x200).

Kronik Rejeksiyon

Yıllar içinde kısa dönem allograft sağkalımında önemli kazanımlar elde edilmekle birlikte kronik rejeksiyon, solid organ transplantasyonunda hala en büyük sorun ve uzun dönemde graft kaybı ve ölümün en büyük nedeni olmaya devam etmektedir. Akciğerde, kronik rejeksiyonun başlıca patolojik bulgusu, BO'dur ve kronik hava yolu rejeksiyonunu temsil eder. Kronik vasküler rejeksiyon, daha az karakterize edilmekle birlikte, görülebilir.

Kronik Hava Yolu Rejeksiyonu

Geç mortalitenin %30'undan sorumludur. BO, FEV₁ ve FEF'deki %25-75 azalmaya dayalı, irreversibl hava yolu obstrüksiyonunu gösteren klinik durumdur. Patolojik olarak BO, küçük hava yollarını etkileyen skarlaşma süreci olup yoğun fibröz dokunun submukozal depolanmasıyla karakterizedir (Resim 8). Bu fibröz depolanma eksantrik veya konstantrik olabilir ve bronşiyal lümenin kısmen veya tamamen tıkanmasına neden olur. Submukozal fibrozis olmaksızın küçük hava yollarının lümeninde bulunan fibromiksoid tıkaçlar daha çok organize pnömoni spektrumunun bir komponenti olarak kabul edilmelidir, BO ile karıştırılmamalıdır. HE boyalı kesitlerde gözden kaçabilecek kadar hafif lezyonları ortaya koyabilmek için bağ dokusu boyaları yapılmalıdır. BO lezyonlarına kronik yangısal hücre infiltrasyonu eşlik edebilir. Mukostaz ve köpüklü histiyositler gibi postobstrüktif değişiklikler çevre akciğer dokusunda izlenebilir. Önceki ISHLT sınıflamasında BO'da parsiyel ve komplet lümen tıkanıklığı ile aktif (yani iltihaplı) ve inaktif formları arasında ayırım yapılmıştı (3), ancak mevcut sınıflamada sadece BO bulgusu varlığına (C1) veya yokluğuna (C0) göre derecelendirme yapılmaktadır.



Resim 8. Bronşiyolitıs obliterans (BO). Bronşiyollerin submukozasında, parsiyel veya komplet luminal oklüzyona neden olan dens, eozinofilik hiyalen fibrozis (HE x100).

Kronik Vasküler Rejeksiyon

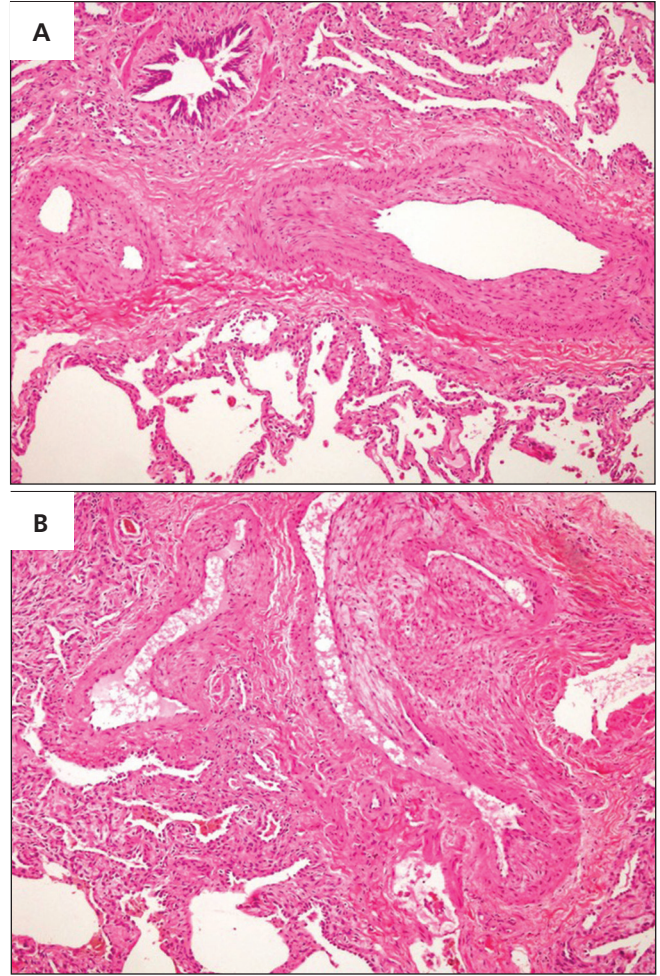
Diğer solid organ transplantasyonlarında olduğu gibi, akciğer allograftlarındaki kronik vasküler rejeksiyon arter ve venlerde fibrointimal kalınlaşma ile akselere vasküler skleroz olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (Resim 9,10). Transbronşiyal biyopsiler tanı koymak için uygun değildir. Ancak rezeksiyon materyalinde tanı konulabilir. Bununla birlikte, bu bulgunun nonspesifik olması göz önüne alındığında, kronik vasküler rejeksiyon tanısına giderken diğer potansiyel nedenleri ekarte etmek için klinik özellikler ile dikkatli korelasyona ihtiyaç duyulmaktadır. Bu histolojik görüntüye BO eşlik ediyor ise kronik rejeksiyon tanısı daha kolay yapılır.

Antikor Aracılıklı Rejeksiyon (AMR)

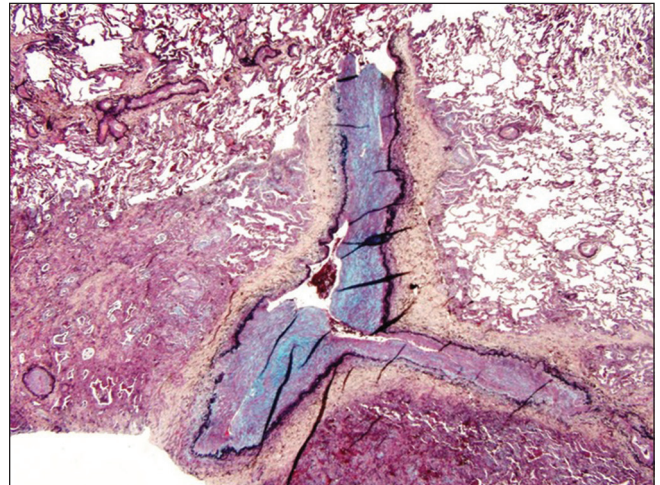
Akut rejeksiyon, T hücre aracılıklı bir süreç olup T hücre proliferasyonu ve fonksiyonuna yönelik standart immünsüpresyon tedavisi graft sağkalımını artırır. Ancak rejeksiyonda anti-insan lökosit antijeni (HLA) antikorlarının saptanması nedeniyle rejeksiyonda antikorların potansiyel bir rolü olduğu düşünülmektedir. HLA antikorlarının böbrek transplantasyonundan sonra farklı rejeksiyon sendromlarına neden olduğu bilinmektedir ve HLA antikorları akut hücresel rejeksiyonla ve akciğer transplantasyonu sonrası BO ile ilişkilidir. Akciğer allograftlarında AMR tanısını destekleyen kanıtlar artarken, bu antijenin akciğer transplantasyonunda tanı kriterleri hala tartışmalıdır. Genel olarak, solid organ transplantasyonlarında AMR tanısı için dört kriterin görülmesi gerekir:

1. Graft disfonksiyonunun klinik kanıtı,
2. Doku hasarının histolojik kanıtı,
3. Antikor aktivitesinin immüнопatolojik kanıtı,
4. Biyopsi sırasında (HLA) veya diğer anti-donör antikorların serolojik kanıtı (6).

Akciğer transplantasyonu bağlamında, AMR ile ilişkili doku hasarının spesifik histolojik bulguları konusunda net bir görüş birliği bulunmamaktadır (2). Pulmoner kapillerit ve septal kapiller hasarın, akut AMR'nin bazı bulguları olduğu savunulmaktadır (7-9). Pür AMR'nin muhtemelen DAH olarak ortaya çıktığı, ancak bu olguların son derece nadir olduğu, çoğu vakada AR ile birlikte görüldüğü bildirilmektedir (10,11). Pek çok çalışma, AMR tanısında, antikor aktivitesinin immüнопatolojik kanıtı olarak, C4d gibi kompleman bileşenlerinin immüнопatolojik tespiti üzerine odaklanmıştır (9-18). Bu çalışmalar bazen çelişkili sonuçlar vermektedir. C4d gibi belirteçler gerçekten AMR olgularını tanımlamaya yardımcı olabilirken, C4d birikiminin AMR dışındaki olaylarda da (enfeksiyonlar ve graft reperfüzyon hasarı gibi) görülebileceğine dair artan kanıtlar vardır (11-13). Akciğer transplantasyonunda bu tür testlerin optimal metodolojisi, yorumlanması, duyarlılığı ve özgüllüğü ile ilgili belirsizlikler göz önüne alındığında, tüm akciğer transplant biyopsilerinin C4d veya AMR için diğer potansiyel immüнопatolojik belir-



Resim 9 (A,B). Kronik vasküler rejeksiyon: arter ve ven duvarlarında fibrointimal kalınlaşma (HE x200).



Resim 10. Kronik vasküler rejeksiyon: histokimyasal olarak mason trikrom boyama ile damar duvarındaki intimal kalınlaşma (mason trikrom x100).

teçler ile rutin olarak boyanması pratikte uygulamak yerine araştırma protokolünün bir parçası olarak yapılması daha uygun olabilir. Bununla birlikte, uygun klinik bulgular ışığında (donör spesifik antikorların serolojik kanıtı varsa), C4d immünohistokimyasal boyama (alveoler septal kapiller damarlarda lineer endotel/sub-endotelial boyama), AMR tanısı için yararlı destekleyici kanıt sağlayabilir (Resim 11).

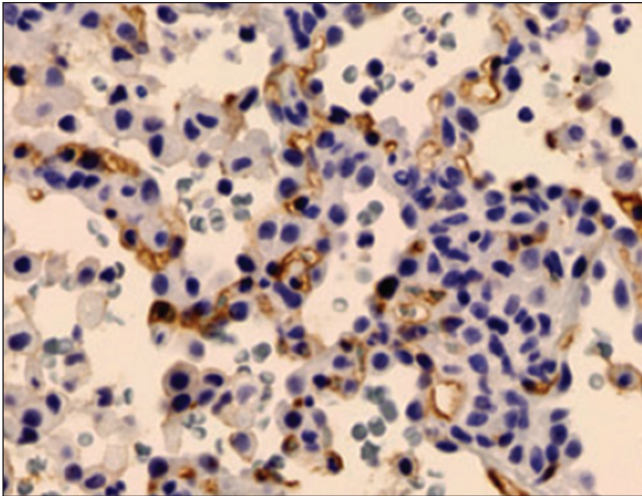
REJEKSİYON DIŞI GÖRÜLEN ANTİTELER

Enfeksiyon

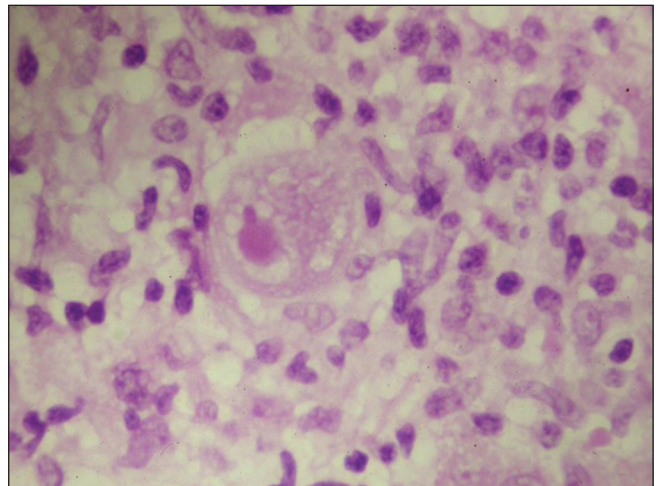
Akciğer transplantasyon alıcıları tüm transplant hastaları arasında en yüksek enfeksiyon oranlarına sahip olup taniya gitmede en zorlanılan gruptur (19). Histoloji erken ve doğru tanının yanı sıra diğer nedenlerin ekarte edilmesinde de son derece önemlidir. Ayrıca, yeni moleküler tekniklerin tanıda kullanılması da altın standarttır. Transplant sonrası enfeksiyöz komplikasyonların insidansı, profilaktik stratejilerin uygulanması ve immünsüpresif tedavide iyileşmenin sağlanması sonucu azalmıştır (20). Transplantasyon sonrası akciğer enfeksiyonlarından sorumlu mikroorganizma çeşitleri, diğer organ transplant alıcılarına benzerdir ve bu enfeksiyöz komplikasyonların karakteristik bir zaman çizgisi vardır (21). Transplant sonrası ilk ayda baskın olan bakteriyel pnömonilerdir ve nakil sonrası 1 ay ile 6 ay arasındaki maksimum bağışıklık baskılanması döneminde fırsatçı patojenlerin [örn. *Aspergillus* spp., sitomegalovirüs (CMV)] oluşturduğu enfeksiyonlar görülür. Altı ay sonrasında toplum kökenli patojenler enfeksiyonlara yol açar (19,20). Postoperatif dönemde ve ilk ay boyunca pnömoniye en çok bakteriler, özellikle nozokomiyal gram-negatif ve stafilkok türleri neden olur. Postoperatif ilk iki hafta içinde pnömoni insidansı %35 gibi yüksek bir oranda bildirilmiş olmakla birlikte rutin antibiyotik profilaksisi ile bu oran düşüş göstermektedir (22).

Nötrofilik inflamasyonun baskın olduğu veya granülom-

ların bulunduğu akciğer allograft biyopsilerinde enfeksiyondan şüphelenilmeli ve eş zamanlı mikrobiyoloji sonuçlarıyla korelasyona gidilerek daha ileri bir şekilde araştırılmalıdır. Biyopside, mononükleer hücreler baskınsa, AR-enfeksiyon ayırıcı tanısı güç olabilir. Yeterli bir biyopside perivasküler komponenti olmaksızın belirgin interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonunun varlığı AR'dan ziyade enfeksiyonu destekler. Alveoler septalarda infiltrasyon olsa da olmasa da, belirgin perivasküler infiltrasyon varlığı, tanımlanabilir mikroorganizmaların veya viral sitopatik etkilerin olmadığı durumlarda AR tanısı için diagnostiktir. Mikroorganizma veya viral inklüzyonlar perivasküler infiltratlarla birlikte mevcut olduğunda, AR için histolojik değerlendirme ve derecelendirme güvenilir değildir, çünkü enfeksiyonlarda da perivasküler inflamasyon görülebilir (22). Böyle durumlarda, enfeksiyonu muhtemel bir AR derecesi ile birlikte raporlamak ve yoruma AR derecesinin güvenilir olmadığını belirtmek gerekir. Akciğer transplant biyopsilerinde muhtemelen en sık saptanan enfeksiyon, küçük bazofilik intrasitoplazmik inklüzyonlar ve karakteristik berrak bir halo ile çevrili amfofilik intranükleer inklüzyon içeren büyümüş hücrelerin varlığı ile karakterli CMV enfeksiyonudur (Resim 12). CMV profilaksisi alan hastalarda, viral inklüzyonlar net olarak görülemeyebilir ve "çamur" gibi bir görünüme sahip olabilir. Enfeksiyondan şüphelenilen ancak morfolojik özellikleri klasik olmayan durumlarda immünohistokimyasal boyama yardımcı olabilir. CMV enfeksiyonunda interstisyel ve bazen de perivasküler kronik yangısal hücre infiltrasyonu tipiktir. Bu tür hastalarda perivasküler ve onun çevresindeki alveoler septal parankime yayılan yangı görülmeden, CMV'ye eşlik eden yüksek dereceli bir AR tanısı yazmak sakıncalıdır. Diğer respiratuar viral enfeksiyonların [herpes simpleks virüs (HSV), adenovirüs ve respiratuar sinsityal virüs (RSV)] da transplant biyopsilerinde görülebileceği akılda tutulmalı ve biyopsiler o gözle değer-



Resim 11. Akut humoral rejeksiyon. İmmünohistokimyasal olarak kapiller endotelde C4d pozitifliği (C4d x200).



Resim 12. CMV enfeksiyonu. Karakteristik berrak bir halo ile çevrili amfofilik intranükleer inklüzyon içeren büyümüş hücre varlığı (HE x400).

lendirilmelidir. Özellikle nekroz, diffüz alveoler hasar veya şiddetli inflamatuvar hücrelerin bulunduğu biyopsilerde şüphe yüksek olmalıdır. Bazen viral sitopatik etkiler örtüşebilir. Bu gibi durumlarda spesifik virüslerin identifikasyonu için, eğer mümkünse, yardımcı tekniklerden (İHK, in situ hibridizasyon gibi) destek alınabilir.

Allograft biyopsilerinde görülebilen diğer respiratuvar patojenler; *Aspergillus* spp., *Pneumocystis jirovecii* (önceden *P. carinii* olarak isimlendirilen), tüberküloz ve tüberküloz dışı mikobakterilerdir.

Aspirasyon

Gastroözefageal reflü/aspirasyon, kronik akciğer allograft disfonksiyonu/BO gelişimine önemli katkıda bulunduğu düşünülmektedir (23). Akciğer transplant hastalarının önemli bir bölümünde aspirasyon görülür. Aspirasyonun diagnostik histolojik bulguları tipik olarak yama tarzında olmakla birlikte allograft biyopsilerine düşebilir. Aspirasyonda görülen inflamatuvar değişiklikler sıklıkla nonspesifiktir ve diğer antitelerle önemli ölçüde histolojik olarak örtüşür (enfeksiyon, lenfositik bronşiyolit gibi). Kesin tanı için yabancı cismin görülmesi zorunludur. Sebze partikülleri en çok bilinen aspirasyon materyalidir. Ekzojen lipoid materyal aspirasyonu da siktir. Transbronşiyal biyopsilerde hava kabarcıklarının hapsolması sık görülen bir artefaktır (psödolipid pnömoni) ve ekzojen lipid pnömoniyi taklit edebilir. Ekzojen lipid pnömoni fibrozis ile çevrili çok sayıda, değişik boyutlarda oval vakuollü boşluklar ve histiyositik yanıt ile karakterlidir. Histiyositlerde değişen boyutlarda vakuoller dikkat çekicidir. Psödolipid pnömonide ise, atelektatik akciğer dokusu içine hapsolmuş hava kabarcıklarının varlığı küçük büyütme ile bakıldığında gerçek lipoid pnömoni ile karışabilir. Ancak burada bu boşlukları çevreleyen fibrozis ve inflamasyon görülmez.

Diffüz Alveoler Hasar (DAH) ve Organize Pnömoni

Intraalveoler hiyalen membranlarla karakterli akut DAH ve tip II pnömosit hiperplazisi, organize interstisyel ve intraalveoler fibrozisin eşlik ettiği interstisyel inflamatuvar infiltratlarla karakterli organize DAH akciğer allograft biyopsilerinde sıklıkla görülür. DAH varlığı, süregelen veya geçirilmiş akciğer hasarının göstergesidir. Ancak altta yatan nedeni yansıtmayacak spesifik bir bulgu değildir. Eğer DAH'a, tipik perivasküler ve interstisyel inflamatuvar yanıt da eşlik ediyorsa bu AR için tanısaldır. Bu histolojik görüntüye neden olabilecek pek çok neden bulunmakta olup tek başına DAH grade A4 AR'ı göstermez. Enfeksiyon, ilaç reaksiyonu ve erken postoperatif dönemde iskemi-reperfüzyon hasarı bu tabloya neden olabilir. Klinik ve mikrobiyolojik bulgularla korelasyon, alttaki etyolojiyi tanımlamaya yardımcı olabilir, ancak çoğu olgu idiyopatik kalmaktadır.

Küçük hava yolları ve çevresindeki hava boşluklarında fibromiksoid tıkaçlarla karakterli organize pnömoni, izole

veya DAH'ın bir komponenti olarak görülebilir. DAH ile etyolojik ayırıcı tanısı benzerdir.

Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalıklar (PTLH)

PTLH, transplant alıcılarında, immünsüpresyon tedavisi sonucu oluşan bir grup lenfoid proliferasyondur. Çoğu olgu Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu ile ilişkilidir. Posttransplant birinci yılda görülmekle birlikte bir yıldan sonra da daha az oranda yeni olgu görülebilir (24). Akciğer transplant hastalarında görülen PTLH sıklıkla akciğer yerleşimlidir. Tanı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre yapılır (25). Allograft biyopsilerde normal yapıyı ortadan kaldıran ve nodül veya kitle oluşturan destrüktif bir lenfoid lezyon görüldüğünde PTLH'den şüphelenilmelidir. Nekroz görülebilir. Küçük biyopsilerde, erken lezyonlar (reaktif plazmasitik hiperplazi) ile reaktif inflamatuvar infiltrat ayırıcı tanısını yapabilmek EBV pozitif hastalarda bile mümkün değildir. Polimorfik PTLH, küçük ve orta boy lenfositler, plazma hücreleri ve immünoblast gibi farklı hücrelerden oluşur. İn situ hibridizasyon yöntemiyle immünoblastların çoğunluğu EBV pozitif saptanır ve genellikle moleküler çalışmalar ile monoklonalite saptanır. Monomorfik PTLH ise lenfomanın morfolojik bulgularını gösterir (diffüz büyük B hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma gibi). Çoğu olgu EBV pozitifdir ve monoklonalite mevcuttur. Hodgkin ve Hodgkin benzeri lenfomalar görülebilir.

Rekürren Alıcı Hastalığı

Transplant öncesi akciğer hastalığının allograft akciğerde tekrarlaması en sık sarkoidoz nedeniyle transplant yapılan hastalarda görülür (26,27). Daha az sıklıkla, lenfanjiyoleiyomiyomatozis, Langerhans hücre histiyositozis ve eski terminolojideki bronşiyoloalveoler karsinom nüksü allograft biyopsilerinde saptanmıştır (28-30).

Donör Akciğer Hastalığı

Nadir olarak, donör akciğerindeki insidental hastalıklar ile ilişkili bulgular allograft biyopsilerinde görülebilir. Bu bulgular genellikle alıcı için önemli değildir ancak bazı olgularda de novo alıcı ile ilişkili bulguların ayırımında kritik olabilir. Donörün sigara içiyor olması, alıcı biyopsisinde respiratuvar bronşiyolit gibi sigara ilişkili değişiklikler görülebilir. Respiratuvar bronşiyolitte, ince granüler pigment yüklü kahverengi makrofajlar izlenir. Bu, alıcının sigara içtiği anlamını taşımaz.

KAYNAKLAR

1. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and Heart/lung transplantation report 2008. J Heart Lung Transplant 2008;27:957-69.
2. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. J Heart Lung Transplant 2007;26:1229-42.
3. Yousem SA. Lymphocytic bronchitis/bronchiolitis in lung allograft recipients. Am J Surg Pathol 1993;17:491-6.

4. Stephenson A, Flint J, English J, et al. Interpretation of transbronchial lung biopsies from lung transplant recipients: inter- and intraobserver agreement. *Can Respir J* 2005;12:75-7.
5. Chakinala MM, Ritter J, Gage BF, et al. Reliability for grading acute rejection and airway inflammation after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:652-7.
6. Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, et al. National Conference to assess antibody mediated rejection in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1033-41.
7. Glanville AR. Antibody-mediated rejection in lung transplantation: Myth or reality? *J Heart Lung Transplant* 2010;29:395-400.
8. Astor TL, Galantowicz M, Phillips A, et al. Pulmonary capillaritis as a manifestation of acute humoral allograft rejection following infant lung transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:409-12.
9. Magro CM, Deng A, Pope-Harman A, et al. Humorally mediated posttransplantation septal capillary injury syndrome as a common form of pulmonary allograft rejection: a hypothesis. *Transplantation* 2002;74:1273-80.
10. Hwang DM, Yousem S A. Approach to a lung transplant biopsy. *J Clin Pathol* 2010;63:38-46.
11. Ionescu DN, Girnita AL, Zeevi A, et al. C4d deposition in lung allografts is associated with circulating anti-HLA alloantibody. *Transplant Immunol* 2005;15:63-8.
12. Wallace WD, Reed EF, Ross D, et al. C4d staining of pulmonary allograft biopsies: an immunoperoxidase study. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1565-70.
13. Westall GP, Snell GI, McLean C, et al. C3d and C4d deposition early after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:722-8.
14. Magro CM, Pope Harman A, Klinger D, et al. Use of C4d as a diagnostic adjunct in lung allograft biopsies. *Am J Transplant* 2003;3:1143-54.
15. Magro CM, Ross P Jr, Kelsey M, et al. Association of humoral immunity and bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant* 2003;3:1155-66.
16. Magro CM, Abbas AE, Seistad K, et al. C3d and the septal microvasculature as a predictor of chronic lung allograft dysfunction. *Hum Immunol* 2006;67:274-83.
17. Girnita AL, Lee TM, McCurry KR, et al. Anti-human leukocyte antigen antibodies, vascular C4d deposition and increased soluble c4d in broncho-alveolar lavage of lung allografts. *Transplantation* 2008;86:342-7.
18. Morrell MR, Patterson GA, Trulock EP, et al. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:96-100.
19. Stewart S. Pulmonary infections in transplantation pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1219-31.
20. Kotloff RH, Vivek N, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:22-48.
21. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-51.
22. Tazelaar HD. Perivascular inflammation in pulmonary infections: implications for the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 1991;10:437-41.
23. D'Ovidio F, Keshavjee S. Gastroesophageal reflux and lung transplantation. *Dis Esophagus* 2006;19:315-20.
24. Raj R, Frost AE. Lung retransplantation after posttransplantation lymphoproliferative disorder (PTLD): a single-center experience and review of literature of PTLD in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:671-9.
25. Harris NL, Swerdlow SH, Frizzera G, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds). *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press, 2001:264-9.
26. Mana J, Montero A, Vidal M, et al. Recurrent sarcoidosis: a study of 17 patients with 24 episodes of recurrence. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:212-21.
27. Ionescu DN, Hunt JL, Lomago D, et al. Recurrent sarcoidosis in lung transplant allografts: granulomas are of recipient origin. *Diagn Mol Pathol* 2005;14:140-5.
28. Nine JS, Yousem SA, Paradis IL, et al. Lymphangioleiomyomatosis: recurrence after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:714-9.
29. Etienne B, Bertocchi M, Gamondes JP, et al. Relapsing pulmonary Langerhans cell histiocytosis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:288-91.
30. Garver RI, Zorn GL, Wu X, et al. Recurrence of bronchioloalveolar carcinoma in transplanted lungs. *N Engl J Med* 1999;340:1071-4.