

Pathologie van graft-versus-host II

Pathologie van graft-versus-host en host-versus-graft reactie

Docenten Dr. M.C. Clahsen - van Groningen

1 Toelichting

1.1 Achtergrondinformatie

Dit VO wordt gegeven in de computerzaal, gebruik makend van virtuele microscopie.

De pathologie van de transplantatiegeneeskunde omvat een aantal belangrijke aspecten:

- 1 Bij patiënten met een allogene beenmergtransplantatie zijn de cellen van het immuunsysteem afkomstig van de donor. Als gevolg hiervan zullen deze, afhankelijk van de mate van verschil in histocompatibiliteitsantigenen de eigen normale weefsels kunnen aantasten.
- 2 Bij transplantatie van andere organen kan het eigen immuunsysteem het transplantaat aantasten. Hierbij kunnen zowel de parenchymcellen als de vaatvoorziening binnen het getranspanteerde orgaan pathologische veranderingen ondergaan. Dit leidt op korte of langere termijn tot functieverlies van het aangedane orgaan.
- 3 Ten gevolge van de immuunsuppressie bij patiënten met een transplantaat kunnen ook verschillende complicaties optreden. Zo wordt de patiënt vatbaarder voor allerlei opportunistische infecties.

Om een diagnose van graft-versus-host-reactie, transplantaatafstoting en/of andere complicaties met meer zekerheid te stellen worden meestal ook bipten genomen voor pathologisch onderzoek. In dit vaardigheidsonderwijs bestudeer je op microscopisch niveau een aantal veelvoorkomende voorbeelden uit de dagelijkse praktijk. De gevolgen voor de functie van de getroffen organen en voor de patiënt als geheel zullen hiermee duidelijk worden.

N.B. Je beoordeelt zelf weefselpreparaten met behulp van plaatjes en *digitale (virtuele) microscopie*. (net als bij de Immunologie-VO's in week Ba.2.B.4 en Ba.2.B.5). Bij het aanklikken van een digitaal preparaat kom je direct in een representatief gedeelte van het weefsel om de vragen te kunnen beantwoorden. Je kunt overigens scrollen door het gehele prepreparaat met behulp van het overzichtsvenster en de scroll-buttons, en je kunt in- en uitvergroten met behulp van de vergrotings-buttons.

1.2 Leerdoelen

Dit vaardigheidsonderwijs sluit aan bij de weekleerdoelen.

1.3 Literatuur

- Kumar, V., Abbas A.K., Aster, JC (2012). *Robbins basic pathology*. (9th ed.). Philadelphia: Saunders, Elsevier
 - ▶ 135 - 139 ("rejection of transplants"), 309 - 315 (tot "agents of bioterrorism")

1.4 Overige informatie

Studiebelasting

Het volgen van dit vaardigheidsonderwijs neemt twee uur in beslag (exclusief voorbereidingstijd).

Voorbereiding

Lees ter voorbereiding op het vaardigheidsonderwijs de bovenstaande leerstof door.

2 Handleiding

2.1 Inleiding

Tot één van de medische verworvenheden van deze tijd behoort de mogelijkheid om een niet meer functionerend orgaan te vervangen door dat van een ander persoon. Orgaantransplantaties van de ene persoon naar de andere zijn pas goed mogelijk geworden door de ontwikkeling van effectieve immuunsuppressie. Immers, het immuunsysteem van de ontvanger van een orgaan (host) zal het ontvangen weefsel van de donor meestal als vreemd herkennen en cellen van het immuunsysteem zullen het donororgaan aantasten. Hoewel de huidige immuunsuppressiva goed in staat zijn de immuunrespons van de host te onderdrukken, zal de clinicus geneigd zijn om de immuunsuppressiva voorzichtig te doseren.

- 1 Noem twee belangrijke, uiteindelijk levensbedreigende, complicaties van het chronische gebruik van immuunsuppressiva.

Ondanks de toegenomen effectiviteit van de thans gebruikte immuunsuppressiva, zoals tacrolimus (Prograf®), ciclosporine (Sandimmune®; Neoral®) en corticosteroïden zal het toch regelmatig voorkomen, dat een afstotingsreactie optreedt. Dit vaardigheidsonderwijs laat zien op welke wijze de aantasting van het getransplanteerde orgaan tot uiting kan komen. Ook wordt in dit vaardigheidsonderwijs ingegaan op de gevolgen van een graft-versus-host-reactie, zoals die kan optreden na een transplantatie van beenmerg, bijvoorbeeld in het kader van de behandeling van een patiënt met leukemie.

2.2 Transplantaatafstoting

Om te zien of een transplantaatafstotingsreactie optreedt dient dit regelmatig onderzocht te worden. De patholoog speelt daarbij een zeer belangrijke rol. In de regel zal bij klinische verdenking op afstoting een biopt genomen worden uit het getransplanteerde orgaan. Dit wordt opgestuurd naar de afdeling Klinische Pathologie voor histopathologisch onderzoek.

In het geval van een harttransplantatie is het van belang, dat dit onderzoek snel gebeurt, zodat tijdig maatregelen genomen kunnen worden, indien inderdaad van een afstoting sprake is. Dat betekent dat op de dag dat een biopt genomen is al een uitslag doorgegeven wordt.

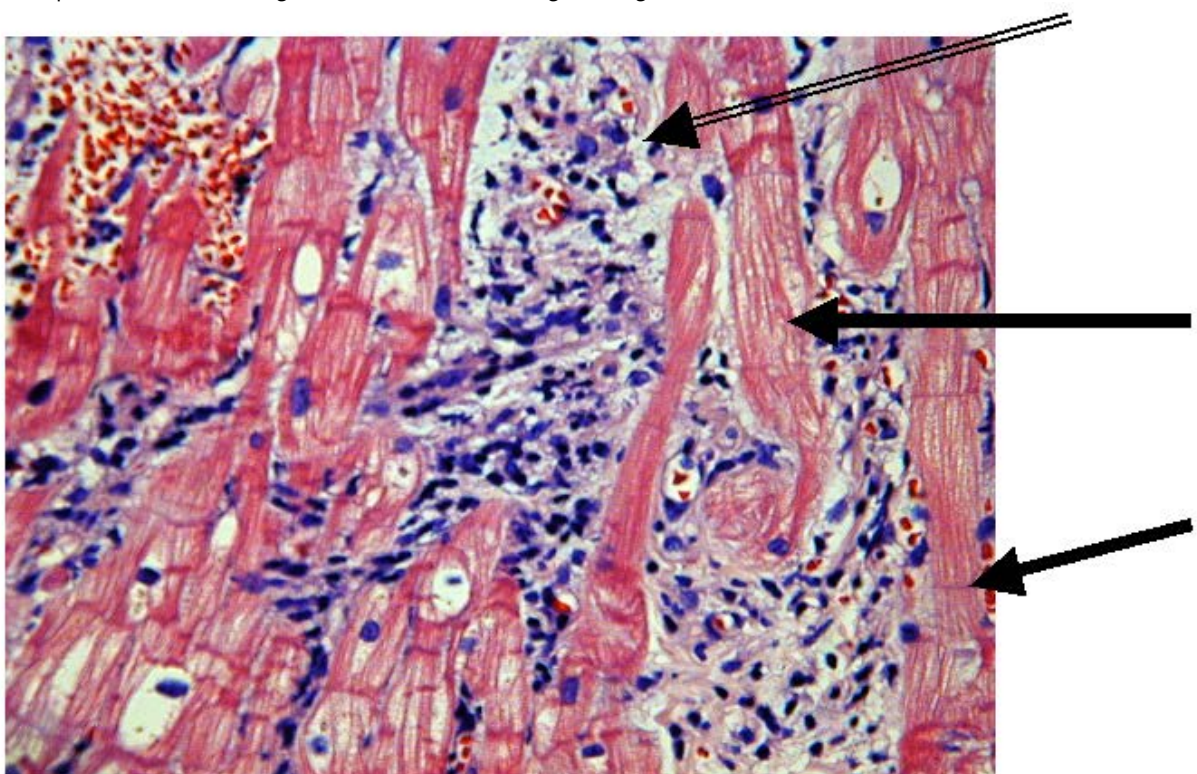
Hieronder zie je een microscopische afbeelding van een hartbipt.

Figuur 1

Microscopische afbeelding

hartbipt

Eigendom Erasmus MC, afdeling Pathologie



- 2 Hoe heten de roze/rode vezelige structuren waar de onderste twee pijlen naar wijzen?
- 3 Deze vezelige structuren worden onderbroken door gebieden waarvan één met de bovenste (open) pijl wordt aangewezen. Wat zijn deze gebieden en is dit normaal in het hart?
- 4 In de gebieden zoals beschreven onder no.3, maar ook tussen de vezelige structuren zoals beschreven onder no.2 worden ook cellen met donkere kernen gezien. Welke cellen zijn dit?
- 5 Beschrijf waarom dit beeld in dit bipt goed kan passen bij een afstoting. Welke cellen zijn verantwoordelijk voor de afstoting?

In het algemeen worden grofweg twee soorten afstotingen onderscheiden, een humorale en een cellulaire.

- 6 Wat wordt hiermee bedoeld?
- 7 Zal de patholoog in het algemeen, naar tekenen van cellulaire of van humorale afstoting kijken? Kunnen er op de plaats van de humorale afstoting ook cellen worden gevonden? Zo ja, welke? Hoe zou je anders humorale afstoting kunnen vinden?
- 8 Bij welk van beide types afstotingsreactie is er sprake bij het getoonde hartbiopt?
- 9 Kun je nog andere redenen dan afstotingsreactie bedenken als oorzaak voor aanwezigheid van een ontstekingsinfiltraat in een hartbiopt?

Het is uiteraard voor de behandeling van de patiënt belangrijk om onderscheid te maken tussen deze verschillende oorzaken van de aanwezigheid van een ontstekingsinfiltraat.

- 10 Wat zijn de therapeutische consequentie bij de oorzaken genoemd als antwoord op de vorige vraag?

Bij het beoordelen van een hartbiopt, genomen van een harttransplantatie patiënt, wordt door de patholoog ook gekeken naar de ernst van de afstoting. Dit doet hij door de mate van schade aan hartspierweefsel in te schatten.

- 11 Waarom doet hij dat?

Klik preparaat 1 aan in het menu.

Preparaat 1: Harttransplantaat (Mens, HE-gekleurd)

Je kijkt nu naar een histologische coupe van een patiënt, die enkele jaren geleden een harttransplantatie heeft ondergaan. Deze patiënt is na verschillende episodes van transplantaat afstotingsreactie overleden. Voor het overlijden ontwikkelde de patiënt een respiratoire insufficiëntie. Ondanks beademing overleed patiënt. Zijn nabestaanden gaven toestemming voor obductie. Uiteraard werd bij obductie het hart onderzocht. Er bleek een forse atherosclerose van de coronair arteriën te bestaan. Uit het hart werden meerdere coupes voor microscopisch onderzoek genomen. Ook werden de longen onderzocht. De longen wogen 2500 gram, terwijl een normaal gewicht van de longen ongeveer 800 tot 1000 gram is. Bij lamelleren van de longen bleken ze een vlekkelig aspect te tonen, met meerdere donker gekleurde haarden. We gaan eerst het hart en daarna de longen bestuderen.

- Bestudeer bij lage vergroting het hartspierweefsel. Probeer eerst het hartspierweefsel te herkennen.

- 12 Kun je in dit overzicht al gebieden met ontstekingsinfiltraten herkennen?

Kennelijk zijn de ontstekingsinfiltraten in het kader van een afstoting meestal niet diffuus, maar vlekkelig verdeeld.

- 13 Wat is het risico bij het beoordelen van de aanwezigheid van een afstotingsreactie op basis van een hartbiopt?

- Identificeer bij sterkere vergroting een gebied met ontstekingsinfiltraat. Het betreft meestal gebieden met een wat blekere kleur.
- Kijk naar de relatie tussen de hartspiervezels en de ontstekingscellen.

14 Welk celtype betreft de ontstekingscellen?

15 Zie je kenmerken van chronische schade aan het hart?

Bij chronische afstoting ontstaat vaak ook schade aan de arteriën van het getransplanteerde orgaan.

16 Op welk veel voorkomend ziekteproces van de vaatwanden lijkt deze schade?

17 Wat is het uiteindelijke gevolg van deze chronische afstoting voor het functioneren van het hart?

Klik preparaat 2 aan in het menu.

Preparaat 2 en 3: Longen (Mens, HE en PAS gekleurd)

Bekijk eerst [preparaat 2 \(HE-gekleurd\)](#) en probeer bij lage vergroting de aanwezigheid van alveolaire ruimtes en bronchi te identificeren. Let op, want er zijn bij deze patiënt ernstige pathologische veranderingen opgetreden, waardoor deze structuren minder goed herkenbaar zijn.

- Vergroot een gebied uit, waar de alveolaire structuren nog wel enigszins herkenbaar zijn.

Alveolaire ruimtes zijn onder normale omstandigheden luchthoudend en dus optisch leeg (wit van kleur in het preparaat). Bij deze patiënt zie je in de alveoli veel roze/roodgekleurd, wat fijnvezelig materiaal. Dit is deels fibrineus exsudaat.

18 Wat is exsudaat? Hoe komt dit tot stand? Wat is het verschil met transudaat?

19 Het fibrineuze in het exsudaat heeft blijkbaar te maken met het uitreden van een groot eiwit in het bloed. Dit eiwit speelt een rol in de bloedstolling. Welk eiwit is dit?

Op sommige plaatsen kun je ook ophopingen van ontstekingscellen zien. Hier is ook sprake van destructie van de alveolaire septa.

- Zoek een dergelijk gebied op.

20 Wat zijn dit voor een soort ontstekingscellen?

De conclusie is, dat bij deze long sprake is van een ernstige pneumonie met plaatselijk ook abcesvorming.

21 Wat is de definitie van abces?

Hoewel de diagnose pneumonie gesteld kan worden op basis van dit preparaat (preparaat 2), is de verwekker nog niet geïdentificeerd. Sommige verwekkers kunnen echter aangetoond worden met speciale kleuringen.

Klik preparaat 3 aan in het menu.

- Pak hiervoor het [PAS-gekleurde preparaat 3](#): Long (Mens, PAS).
- Bij het doorzoeken bij een vergroting van 10x kom je paarsrode structuren tegen in de vorm van 'takkenbossen'. Vergroot een dergelijke takkenbos nu uit.

22 Wat is dit?

Dit micro-organisme heeft een sterke neiging om vaatwanden te infiltreren.

23 Wat is het gevolg voor de perfusie van de long?

Een deel van de beschadigingen van de long is toe te schrijven aan necrose als gevolg van de aantasting van de bloedvaten door het micro-organisme, dat je zojuist hebt waargenomen.

De patholoog concludeerde op basis van deze obductiebevindingen, dat de patiënt als gevolg van een (necrotiserende) infectie is overleden.

24 Wat is het verband tussen de conditie van deze harttransplantatie patiënt en het optreden van een infectie met de door jou geconstateerde verwekker?**25** Hoe noemt men dit type infecties?**26** Kun je ook meer verwekkers van dit type infectie noemen?**27** Kan een dergelijke infectie ook een niertransplantatiepatiënt overkomen?

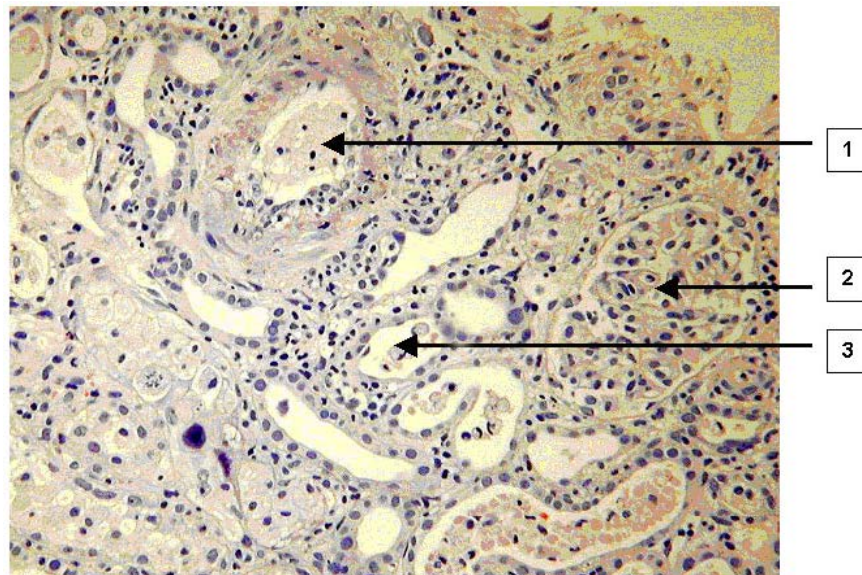
2.3 Casus van een patiënt met een niertransplantaat

Een jongeman van 23 jaar wordt onderzocht wegens klachten van hematurie, oedeem en hoofdpijn. Hij voelt zich moe. Bij verdere diagnostiek wordt op basis van een niernaaldbiopsie geconstateerd dat hij leidt aan een 'rapidly progressive glomerulonefritis'. Een onderliggende oorzaak wordt niet gevonden. In korte tijd verslechteren zijn nierfuncties en hij ondergaat na 4 jaar dialyse een niertransplantatie van een familielid. Aanvankelijk gaan zijn nierfuncties sterk vooruit, maar na 8 weken wordt door de nefroloog een daling van de nierfuncties geconstateerd. Het niernaaldbiopt toont het microscopische beeld zoals hieronder (figuur 2) weergegeven.

Figuur 2

Niernaaldbiopt

Eigendom Erasmus MC,
afdeling Pathologie



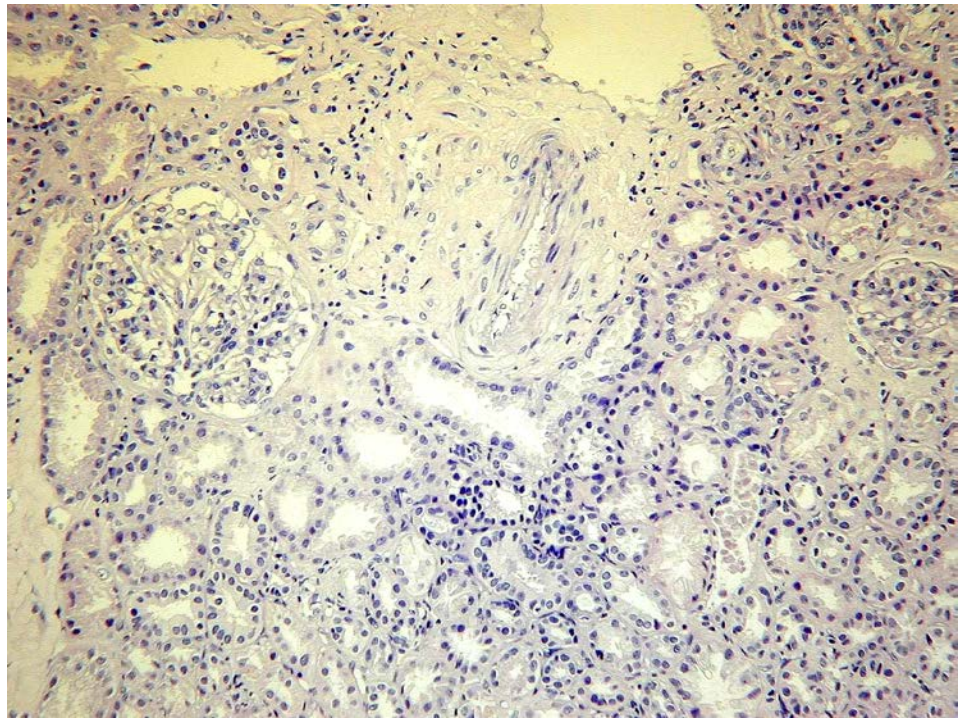
- Benoem de genummerde structuren. Wat is de buisvormige structuur die tegen de buis aangeduid met nummer 3 ligt en duidelijk bekleding met meer kubische cellen laat zien?

28 Zie je tekenen van afstoting? Beschrijf ze (kijk naar de buisvormige stucturen).

Op basis van de pathologische bevindingen wordt een behandeling met Solumedrol (een corticosteroïdachtige) ingesteld. Zijn nierfuncties gaan vooruit en in een volgend biopt wordt het volgende gezien (figuur 3).

Figuur 3

Eigendom Erasmus MC,
afdeling Pathologie



- Bekijk figuur 3 en zoek de genummerde structuren uit figuur 2 terug. In dit biopt zie ook nu veel lymfocyten. Deze zitten interstitieel, dat wil zeggen tussen de glomeruli, tubuli en vaten. Zie je ze nu ook in deze structuren?

29 Wat is daarom je conclusie op grond van dit biopt?

Helaas blijkt de patiënt regelmatig terugkerende episodes van transplantaatrejectie te ondergaan en uiteindelijk wordt de getransplanteerde nier verwijderd, aangezien de nierfunctie vrijwel geheel verloren is gegaan. Het verwijderde niertransplantaat wordt voor onderzoek opgestuurd naar de afdeling Pathologie met de vraag: "Zijn er aanwijzingen voor rejectie?"

Klik preparaat 4 aan in het menu.

Preparaat 4: Niertransplantaat (Mens, HE-gekleurd)

- Bekijk bij de overzichtsvergroting deze niercoupe. Probeer het nierpyelum te vinden.

30 Kun je bij de overzichtsvergroting ook de glomeruli zien?

- Ga nu eerst in de overzichtsvergroting naar de nierschors, dat is het gebied met de meeste glomeruli, gelegen tegenover het pyelum en zoek daar een gebied op met ontstekingsinfiltraat. Vergroot dit uit.

31 Uit welke cellen bestaat dit ontstekingsinfiltraat?

- Zoek vervolgens enkele glomeruli op.

32 Zijn deze afwijkend?

Het ontstekingsinfiltraat bevindt zich met name tussen de tubuli. De tubuli zijn soms wat wijd en hebben een enigszins platte epitheelbekleding (atrofie). Er is echter geen duidelijke aantasting van tubulusepitheel door ontstekingscellen.

- Probeer nu ook enkele kleine bloedvaatjes te ontdekken.

33 Wat is er aan de hand met de intima?

- Ga nu bij overzichtsvergroting terug naar het gebied van het pyelum en zoek daar een paar grote arterietakken op. Vergroot deze uit.

34 Wat zie je in de vaatwand?

De conclusie is, dat bij deze nier sprake is van een ernstige vasculaire rejectie. Het gevolg is, dat de perfusie van de nier sterk wordt belemmerd en de nierfunctie tenslotte verloren gaat.

35 Klopt dit met wat je hierboven hebt beschreven?

2.4 Graft-versus-host-reactie

Bij patiënten met leukemie is het soms noodzakelijk een zeer zware therapie met cytostatica te geven. Hierdoor worden echter niet alleen de leukemie cellen gedood, maar ook de normale vorming van bloedcellen wordt hiermee uitgeschakeld. Om toch weer een normale vorming van bloedcellen te bewerkstelligen worden na deze zware chemotherapie beenmergcellen toegediend, welke vervolgens het beenmerg van de patiënt vervangen. Indien het beenmerg afkomstig is van een andere persoon (homologe transplantatie) zullen ook de lymfocyten die ontstaan uit de beenmergstamcellen het weefsel van de gastheer (host) herkennen als vreemd. Het gevolg is het optreden van een graft(beenmerg)-versus-host-reactie. Met name leidt dit tot verschijnselen in de huid en de darmen.

Klik preparaat 5 aan in het menu.

Preparaat 5: Huid mens (HE)

Deze huid is afkomstig van een patiënt, die drie weken tevoren een beenmergtransplantatie van een bloedverwant heeft ondergaan in verband met de behandeling van zijn acute myeloïde leukemie (AML). De patiënt kreeg rode vlekjes en pukkeltjes op de huid, welke klachten van jeuk en branderigheid gaven. Er werd voor nadere diagnostiek een stansbipt genomen. De klinische vraag was: "Is dit een acute graft-versus-host-reactie, een geneesmiddelenreactie of een recidief van de leukemie?"

- Bekijk bij lage vergroting het bipt. Probeer de epidermis en dermis te onderscheiden.

Aan een rand van het bipt is de epidermis vrijwel normaal. Bij sterkere vergroting kun je het stratum corneum en de basale laag onderscheiden. De basale laag toont een lichte bruine pigmentatie. De huid is wat dun (atrofisch). Meer naar het midden van het bipt toe is duidelijk, dat de basale laag onregelmatiger wordt en het cytoplasma van de cellen een opheldering vertoont. Soms tref je in de epidermis rode cytoplasma bollen, met af en toe een kleine zwarte puntje, de rest van een celkern. Dit zijn apoptotische epitheelcellen.

36 Kun je de cellen vinden?

Ook zie je langs de basale laag en opklimmend in de epidermis ontstekingscellen.

37 Wat zijn dit voor ontstekingscellen?**38** Zijn de ontstekingscellen afkomstig van de gastheer (host) of van de donor (graft)?

Geheel centraal in het biopt zie je dat de epidermis van aspect verandert. Er ontstaat door loslating van epitheelcellen een holte, met daarin kernresten en ontstekingscellen. Er is een vesikel (blaasje) ontstaan. Op sommige plaatsen zie je ook in de dermis ontstekingscellen, voornamelijk rond haarfollikels, die ook worden aangetast (niet goed te zien op het preparaat).

De conclusie van de patholoog op dit huidbiopt is dan ook: huidstans met histologisch beeld passend bij graft-versus-host-ziekte. Een geneesmiddelenreactie kan niet met zekerheid worden uitgesloten.

39 Bestaat er gezien de bovenstaande conclusie een histologisch beeld waarop de patholoog met 100% zekerheid de diagnose graf-versus-host-ziekte kan vaststellen?

Een geneesmiddelenreactie (dat wil zeggen allergie voor een geneesmiddel) kan echter een vergelijkbaar klinisch en pathologisch beeld geven.

40 Hoe kan de patholoog en behandelende arts in de kliniek toch tot een meer zekere diagnose komen?