

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Leberbiopsie nach Transplantation

Stift J, Dienes HP

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2014; 12 (2), 18-25

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the 

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Leberbiopsie nach Transplantation

J. Stift, H.-P. Dienes

Kurzfassung: Die Lebertransplantation ist ein gut etabliertes Verfahren zur Therapie chronischer Lebererkrankungen im Endstadium, bei akutem Leberversagen sowie bestimmten hepatischen Neoplasien. Die Transplantationspathologie der Leber stellt ein Spezialgebiet der Leberpathologie dar. Die histopathologische Einschätzung einer Leberbiopsie nach Transplantation spielt eine wesentliche Rolle im Patientenmanagement und stellt für diverse Erkrankungen den

Goldstandard dar, so existiert bis dato kein alternatives Merkmal zur Diagnostik der Abstoßung.

Schlüsselwörter: Lebertransplantation, Leberbiopsie, Abstoßung

Abstract: Liver Biopsy after Liver Transplantation. Today, liver transplantation is well-established as a treatment for many otherwise incurable liver diseases such as end-stage chronic liv-

er disease, acute liver failure, and hepatic neoplasms. Histopathological assessments play an important role at all stages in the management of patients. Liver histology can be regarded as the "gold standard" for allograft rejection diagnosis. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2014; 12 (2): 18–25.**

Key words: liver transplantation, liver biopsy, rejection

■ Einleitung

Die Indikation zur Lebertransplantation umfasst im Wesentlichen 3 Kategorien: das Endstadium einer chronischen Lebererkrankung, ein akutes Leberversagen sowie Lebertumoren.

Statistischen Erhebungen aus den Jahren 1998–2008 durch die Stiftung Eurotransplant zufolge erfolgt die Mehrheit der Lebertransplantationen (68 %) aufgrund chronischer Lebererkrankungen mit dadurch bedingter schwerer Funktionseinschränkung des Organs. Die führenden Ursachen, virale Hepatitis (38 %) und Alkoholabusus (33 %), halten sich dabei nahezu die Waage. Autoimmunologische Ursachen stellen gesamt 18 % dar, wobei 10 % auf autoimmunologisch bedingte Gallengangsschädigungen wie die primär biliäre Zirrhose (PBC) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) entfallen und 8 % auf Leberversagen bedingt durch Autoimmunhepatitiden. In 14 % blieb laut Eurotransplant die genaue Ursache der Funktionseinschränkung ungeklärt. Neben diesen chronisch bedingten irreversiblen Leberschäden stellen in 14 % Malignome die ausschlaggebende Indikation zur Transplantation dar, wobei der überwiegende Anteil (85 %) auf hepatozelluläre Karzinome entfällt [1].

Neben Malignomen und der großen Gruppe der chronisch bedingten Organschädigungen ist ein akutes Leberversagen in 9 % der Grund für eine Transplantation, wobei hier virale Infektionen in 22 % und toxische Schädigungen in 18 % die Ursachenliste anführen. Beim überwiegenden Anteil der akuten Leberausfälle (60 %) jedoch bleibt die Ursache unbekannt.

■ Spenderleber

Aufgrund der Diskrepanz zwischen Bedarf und Verfügbarkeit von Spenderlebern wurden von der Stiftung Eurotransplant erweiterte Spenderleber-Kriterien (ECD) vorgeschlagen, welche aufgrund der Organknappheit vorsehen, auch bei einem oder mehreren der folgenden Kriterien ebenfalls eine Trans-

plantation des Spenderorgans zuzulassen: Alter des Spenders > 65 Jahre, > 7 Tage *Intensive-Care-Unit*- (ICU-) Aufenthalt mit Beatmung, Steatose > 40 %, SGPT > 105 U/I, SGOT > 90 U/I, Serum-Bilirubin > 3 mg/dl sowie die Verwendung des Organs eines herztoten Spenders.

Letztendlich obliegt es dem Transplanteur, nach Kenntnis der Spenderdaten und Inspektion sowie Palpation der zu transplantierenden Leber zu entscheiden, ob das Organ geeignet ist. Neben dem Vorkommen von Tumoren liegt ein wesentlicher Hinderungsgrund in der Verfettung des Organs, da diese zu einer schlechten Funktionsaufnahme im Empfänger führen kann. In einer prospektiven Studie an 50 Lebern wurde untersucht, ob die durch den makroskopischen Aspekt gewonnene Entscheidung des Chirurgen, das Organ zu transplantieren, durch Schnellschnittuntersuchung abgesichert und/oder hätte verbessert werden können. An histologisch aufgearbeiteten, nicht transplantierten, so genannten „verworfenen“ Lebern konnte gezeigt werden, dass der makroskopische Fettgehalt oftmals überschätzt wird. Demnach wären prinzipiell mehr Lebern transplantierbar gewesen [2].

Um die Mortalität auf der Warteliste zu senken, werden vermehrt auch Lebern herztoter Spender entsprechend den erweiterten Spenderleber-Kriterien transplantiert, wobei die Erfolgsrate aufgrund neuer Konservierungstechniken in den vergangenen Jahren deutlich gestiegen ist. Einen limitierenden Faktor stellt jedoch häufig die steigende Wahrscheinlichkeit einer Gallengangskomplikation dar [3].

■ Leberbiopsie nach Lebertransplantation

Die histologischen Veränderungen in der Leberbiopsie nach Transplantation lassen sich in 4 Gruppen unterteilen:

1. Transplantationsassoziierte Schäden, vor allem Formen der Abstoßung
2. Operationstechnisch bedingte Schäden und Infektionen im Rahmen der Transplantation
3. Rezidiv der Grunderkrankung
4. Posttransplant entstandene Leberveränderungen

■ Transplantatabstoßung

1. Hyperakute humorale Abstoßung
2. Akute zellvermittelte Abstoßung
3. Chronische Abstoßung

Eingelangt am 21. Jänner 2013; angenommen nach Revision am 27. Februar 2014; Pre-Publishing Online am 24. März 2014

Aus dem Klinischen Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Peter Dienes, Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: hans.dienes@meduniwien.ac.at

Hyperakute Abstoßung

Die primäre, hyperakute, humorale Abstoßung kann bei Vorliegen präformierter Antikörper im ABO-System auftreten; diese Reaktion führt zumeist zum frühen Spenderorganversagen. Die Klinik der akuten humoralen Abstoßung äußert sich innerhalb der ersten 2 Wochen nach Transplantation mit massiver Erhöhung der Transaminasen, der Prothrombinzeit und Zeichen des Leberversagens.

Die Häufigkeit der frühen humoralen Abstoßung und somit des frühzeitigen Spenderversagens ist in den vergangenen Jahren deutlich rückläufig; in ABO-*mismatch*-Transplantaten rechnet man dennoch mit 33 %. Aufgrund des Einsatzes moderner Immunsuppressiva, wie z. B. Rituximab, Mykophenolat und Steroiden, scheinen diese Episoden jedoch beherrschbar.

Histopathologie der hyperakuten Abstoßung

Die grundlegenden histopathologischen Veränderungen sind durch Gefäßschäden mit Fibrinthromben geprägt. Leberzellnekrosen, Apoptosen und Hämorrhagien sind ebenfalls häufig zu beobachten. Die Portalfelder reagieren frühzeitig mit Ödembildung, kleinen Einblutungen, granulozytärer Infiltration und duktilärer Reaktion. Perizentral kann es zu Cholestase und hydropischen Schwellungen der Hepatozyten kommen. Dominierend zu diesem Zeitpunkt ist dabei das Fehlen von Lymphozyten.

Immunhistologisch lässt sich eine deutliche Ablagerung von IgM, IgG, aber auch der Komplemente C1q, C3 und C4 sowie von Fibrinpräzipitaten auf vaskulären und sinusoidalen Endothelien nachweisen. Wie auch bei Nierentransplantatabstoßung kann der Nachweis von C4d-Komplement als Hinweis für Abstoßungsvorgänge gewertet werden.

Differenzialdiagnose der hyperakuten Abstoßung

Die Differenzialdiagnose umfasst vor allem Veränderungen, die bei primärer Nichtfunktion vorliegen, aber auch eine akute Ischämie (z. B. durch Verschluss der A. hepatica), Sepsis oder virale Infektion [4–6].

Akute Abstoßung

Die akute Abstoßung beruht auf einer zellvermittelten Immunreaktion und wird daher immer von lymphozytären Infiltraten begleitet.

Die Klinik der akuten Abstoßung ereignet sich in der Regel innerhalb der ersten 4 Wochen posttransplant. Sie geht einher mit Fieber, Hepatomegalie und vermindertem Gallefluss. Biochemische Parameter weisen auf ein cholestatisches Muster hin. Als Hinweis auf eine allgemeine Reaktion treten Leukozytose und verstärkte Bluteosinophilie auf. Eine so genannte, späte akute Abstoßung (nach 3–6 Monaten) wird bei etwa 15 % der Transplantpatienten beschrieben, wobei diese sich klinisch oft asymptomatisch präsentieren.

Histopathologie der akuten Abstoßung

Histologisch zeigen sich 3 wesentliche Merkmale: portale Entzündung, Gallengangsveränderungen und Endothelschäden (Abb. 1). Zur sicheren Diagnose der Abstoßung sollten 2 der 3 Kriterien erfüllt sein.

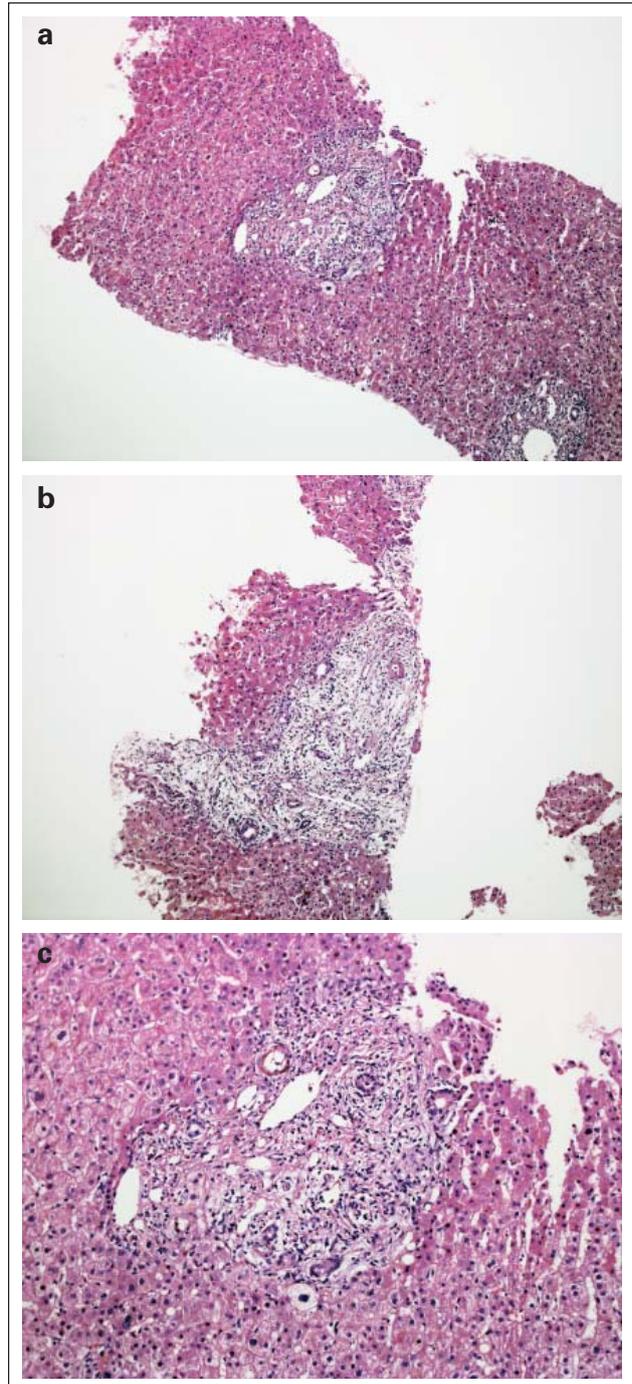


Abbildung 1: Akute Abstoßung: (a) Ödematöse und entzündlich infiltrierte Portalfelder, (b) granulozytäre Cholangitis und (c) Endothelialitis.

Die Veränderungen der Portalfelder sind durch ein dichtes entzündliches Infiltrat gekennzeichnet, das vorwiegend aus Lymphozyten besteht, aber auch Monozyten, Granulozyten und vor allem Eosinophile enthält. Wenn die entzündlichen Infiltrate von den Portalfeldern auf das Läppchen übergreifen, kann es zum Bild der „Grenzflächenhepatitis“ kommen, die als Zeichen der schweren Abstoßung gilt.

Das initiale Bild der Gallengangsveränderungen wird von Lymphozyten mit lymphoepithelialen Läsionen beherrscht. Im weiteren Verlauf gesellen sich gemischte Infiltrate mit Monozyten und Granulozyten hinzu. Es kommt zum Verlust der

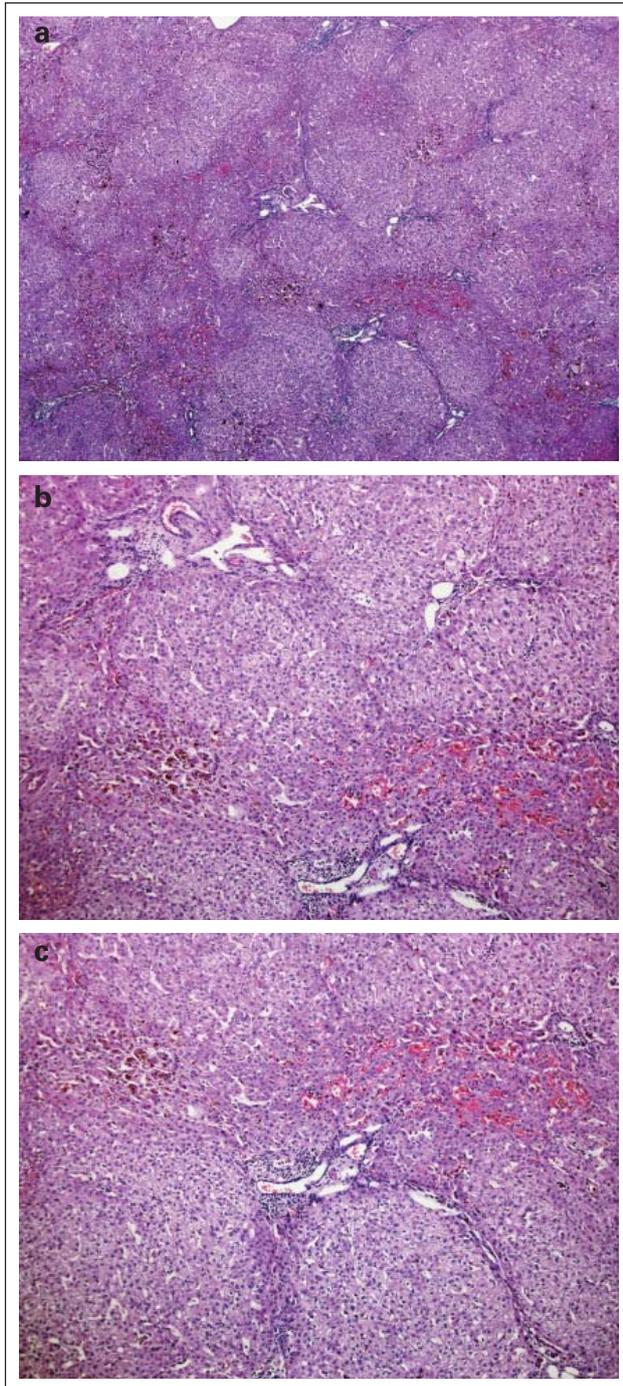


Abbildung 2: Chronische Abstoßung (Spätform): (a) Zirrotisch umgebautes Leberparenchym, (b) Cholestase, (c) Verlust der Gallengänge.

Gallengangsepithelien und vereinzelt auch zur Zerstörung der Basalmembran. Bei ausgeprägter entzündlicher Infiltration ist die Identifikation der Gallengänge vielfach erschwert; eine selektive Anfärbung mithilfe von Zytokeratin 7 oder 19 kann daher eine Hilfestellung bieten.

Die Einbeziehung der Gefäße in den Abstoßungsprozess äußert sich in einer Endothelialitis an den Zentralvenen und den Ästen der Portalvenen. Es kommt zur lymphozytären Infiltration der Endothelien sowie subendothelial, teilweise mit Übergreifen auf die inneren Wandschichten. Die Endothelialitis stellt ein typisches Kriterium für eine Abstoßung dar, ist

aber keineswegs pathognomonisch, da auch bei Virusinfektionen eine Endothelialitis auftritt.

Die lobulären Läsionen liegen vorzugsweise perizentral und können zum Bild der zentrolobulären nekroinflammatorischen Veränderung führen. Die zentralen Läsionen müssen diagnostisch von anderen Ursachen abgegrenzt werden, wie z. B. ischämischer oder medikamentös-toxischer Genese. Perizentrale Läsionen deuten auf eine schlechtere Prognose hin.

Zu anderen möglichen Veränderungen zählen Cholestase, Verfettung und Apoptose. Die so genannte, späte akute Abstoßung zeigt ein dichteres, portales mononukleäres Infiltrat, Grenzflächenhepatitis sowie verstärkte perizentrale Läsionen [4–6].

Differenzialdiagnose der akuten Abstoßung

Differenzialdiagnostische Probleme entstehen vor allem bei später akuter Abstoßung und frühzeitigem Rezidiv einer Hepatitis B oder C. Auch eine zusätzlich bestehende Epstein-Barr-Virus- (EBV-) Infektion kann die Diagnose erschweren. Bei ausgedehnten perizentralen Läsionen muss auch ein Medikamentenschaden in die differenzialdiagnostischen Überlegungen mit aufgenommen werden.

Chronische Abstoßung

Bei der chronischen Abstoßung handelt es sich um eine zelluläre immunvermittelte Schädigung des Transplantats, die eine weitgehend irreversible Läsion der Gallengänge sowie der Venen und Arterien zur Folge hat. Zeitlich tritt die Mehrzahl der Fälle von chronischer Abstoßung im Zeitraum von 2–6 Monaten nach Transplantation auf; in Einzelfällen kann sich diese jedoch auch direkt aus einer schweren akuten Abstoßung entwickeln. Die Zerstörung der Gallengänge gilt als prominentes Merkmal, sodass auch der Begriff der duktopenischen Abstoßung gebräuchlich ist. In den frühen Jahren des Transplantationszeitalters wurde mit einer Inzidenz von bis zu 20 % gerechnet. Aufgrund der deutlich verbesserten Immunsuppression und frühzeitigen Diagnostik sowie adäquater Virustherapie hat sich die Häufigkeit in den vergangenen Jahren bei etwa 2 % eingependelt.

Klinisch äußert sich die chronische Abstoßung vor allem mit zunehmender Cholestase, Ikterus und entsprechenden Laborwerten.

Histopathologie der chronischen Abstoßung

Hier stehen 2 Merkmale im Vordergrund: Zum einen die chronische Cholangitis mit alterierten Gallengangsepithelien und eine zunehmende Duktopenie (Abb. 2) und zum anderen finden sich Veränderungen an den Arterien, die als schaumzellige Arteriopathie bezeichnet werden.

Unter Alteration der Gallengangsepithelien versteht man Kerngrößenschwankungen aufgrund pyknotischer Kerne, Zellveränderungen mit eosinophilem Zytoplasma und Zellverlust neben einer lymphozytären Entzündung. Ein Gallengangsverlust sollte in etwa 50 % der Portalfelder nachweisbar sein, bevor von einer abstoßungsbedingten Duktopenie zu sprechen ist. Im Gegensatz zu obstruktionsbedingten Veränderungen wird die Duktopenie nicht von einer duktulären Reaktion begleitet.

Die zweite, klassische, mit chronischer Transplantatabstoßung assoziierte Veränderung stellt die Schaumzellarteriopathie dar. Die arteriellen Gefäße zeigen hierbei eine charakteristische Ansammlung von Schaumzellen in der Intima großer und mittlerer Arterien. Es handelt sich dabei um Makrophagen des Empfängers. Bei ausgedehntem Befall, vor allem Mitbeteiligung der Venen, kann es zur venookklusiven Erkrankung kommen. Die Gefäßveränderungen werden zusätzlich von zunehmender Fibrose begleitet. Sie sind in Biopsien meist nicht nachweisbar, da diese Veränderungen in kleinen Arterien kaum auftreten.

Die Parenchymschäden zeigen eine perizentrale Betonung mit Leberzellverlust, Cholestase und spärlich lymphozytären Infiltraten. Es kann in diesem Stadium immer wieder zur zentralen Perivenulitis mit Nekrosen kommen, die von toxischen Läsionen abgegrenzt werden müssen [7].

Differenzialdiagnose der chronischen Abstoßung

Im Wesentlichen sind hier 2 Bilder zu nennen: zum einen das Rezidiv einer chronischen Virus-Hepatitis und zum anderen eine *De-novo*-Cholangitis, wie eine primär biliäre Zirrhose oder eine primär sklerosierende Cholangitis. Das Vorkommen eines Rezidivs der Grunderkrankung wird noch ausführlicher besprochen. Sowohl die PBC als auch die PSC weisen eine andere Morphologie auf, diese sind in erster Linie von einer ischämischen Cholangiopathie abzugrenzen [8–10].

Graduierung der Abstoßung

Die Bestimmung des Abstoßungsgrades erfolgt nach dem so genannten Banff-Schema [11] in „fraglich“, „mild“, „mäßig“ und „schwer“ (Tab. 1). Zusätzlich, vor allem bei Studien oder zur Verlaufskontrolle, kann der Abstoßungsscore numerisch festgelegt werden, wobei der Grad der portalen Entzündung, der Cholangitis und der Endothelialitis bestimmt wird (Rejection Activity Index [RAI]; Tab. 2).

Immunpathogenese der Abstoßung

Beim Abstoßungsprozess liegt eine rigorose Immunabwehr gegen Alloantigene des Spenders vor, wobei die Antigene des MHC I und II im Zentrum stehen. Es kommt zur massiven Rekrutierung und Aktivierung von zytotoxischen T-Lymphozyten (CD8-CTLs), die etwa um den Faktor 100–1000 größer ist als bei regulären Abwehrvorgängen.

Die Erkennung der Alloantigene, vor allem auf Gallengangsepithelien, Endothelien und Hepatozyten, erfolgt primär durch CD4-positive Lymphozyten, die aktiviert werden und ihrerseits Ag-spezifische CD8-CTLs induzieren, die dann mit den Zielzellen, Gallengangsepithelien, Endothelien und Hepatozyten eine immunologische Synapse eingehen, um sie dann zu zerstören. Dies geschieht überwiegend in Form von Apoptosen. Die immunologische Synapse enthält neben dem zentralen T-Zell-

**Tabelle
siehe Printversion**

**Tabelle
siehe Printversion**

Rezeptor, der sich mit dem MHC-Komplex verbindet, zahlreiche Adhäsions- und Aktivierungsmoleküle: LFA1-ICAM1, LFA2-LFA3, LFA4-VCAM1, CD28-B7 und CD154-CD40.

Die Abstoßungsreaktion ist im Wesentlichen eine zellvermittelte Immunantwort mit Einbeziehung zahlreicher Zytokine, wie TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13 und – erst kürzlich nachgewiesen – auch IL-17.

Die zellvermittelte Immunreaktion gegen das Spenderorgan steht im Mittelpunkt der Abstoßung, der Schweregrad kann aber durch eine humorale Beteiligung vor allem bei der akuten Abstoßung modifiziert werden, was sich auch in der Ablagerung der Komplementfaktoren C1q, C3, C4 in den Gefäßwänden des Spenderorgans äußern kann.

Organtoleranz

Die Leber ist insgesamt als tolerogenes Organ zu bezeichnen, erfahrungsgemäß benötigt etwa $\frac{1}{2}$ der Organempfänger keine permanente Immunsuppression. Da der essenzielle Abstoßungsmechanismus die zellvermittelte Immunabwehr betrifft, finden sich auch hier die entscheidenden Faktoren der Toleranz. So hat man herausgefunden, dass die Spenderleber in der Lage ist, hyperaktive alloreaktive CTLs durch Apoptoseinduktion abzutöten. Ferner spielen andere Mechanismen eine wichtige Rolle, wie die Induktion von hemmenden T-Lymphozyten (Tregs). Diese sind positiv für CD4, CD25 und Foxp3. Ein weiterer Hemmmechanismus, der die dendritischen Zellen (DC) betrifft, ist die Expression von IDO, die verhindert, dass die dendritischen Zellen den Effektorzellen die Antigene präsentieren. DCs sind in der Leber vor allem in den Portalfeldern zu finden, weniger häufig auch perizentral. Eine wichtige Rolle bei der Toleranzinduktion spielen die Endothelzellen bei der Präsentation von Eigenantigenen. Die beteiligten Zytokine IL-10 und TGF- β werden von den Kupffer'schen Sternzellen produziert und hemmen die entzündliche Reaktion.

■ Operationstechnisch bedingte Schäden und Infektionen im Rahmen der Transplantation

Zu den operationstechnisch bedingten Schäden zählen vor allem Perfusions-/Reperfusionsschäden, die Transplantischämie sowie biliäre Komplikationen.

Perfusions-/Reperfusionsschäden

Der Konservierungs- oder Perfusions-/Reperfusionsschaden lässt sich in 2 Phasen unterteilen: die so genannte kalte Ischämiezeit und die so genannte warme Ischämiezeit.

Histopathologie des Perfusions-/Reperfusionsschadens

Der Perfusions-/Reperfusionsschaden zeigt sich histologisch mit geringgradiger Verbreiterung der Portalfelder, welche einzelne Lymphozyten und daneben reichlich Granulozyten sowie auch Eosinophile beinhalten. Die Gallengänge weisen zu meist regressive Veränderungen mit Vakuolisierung des Epithels auf. Die Endothelien der Portalvenen- und Leberarterienäste sind hingegen unauffällig. Um die Zentralvenen finden sich frische Leberzelluntergänge mit am Rande geringer makrovesikulärer Verfettung sowie granulozytären Infiltraten. Im

Disse'schen Raum sind Einblutungen nachweisbar und die Sinusoide werden teilweise von Erythrozyten obstruiert.

Die Zerstörung, die während der Konservierung auftritt, nimmt in der Regel während der Reperfusion zu. Sinusoidale Endothelzellen reagieren empfindlich auf die Phase der kalten Ischämie. Nach Reperfusion kommt es zur Ablösung der sinusoidalen endothelialen Zellen, zum Einstrom von neutrophilen Granulozyten und zur Plättchenadhäsion sowie zur Aktivierung des Komplementsystems mit Induktion eines hyperkoagulopathischen Status und einer Kupffer-Zellaktivierung, die wiederum zur Ausschüttung von Zytokinen führt, welche den endothelialen Zellschaden verstärken. Hepatozyten sind während der kalten Ischämiezeit weniger anfällig als in der warmen Ischämiezeit. Die Extrusion abgestorbener Erythrozyten in die Sinusoide kann somit den sinusoidalen Blutfluss weiter erschweren. Die Manifestation des Konservierungsschadens liegt etwa bei 12–48 Stunden nach der Transplantation. Eine ausgeprägte makrovesikuläre Verfettung erhöht das Risiko der ausgeführten Schädigung um ein Vielfaches [13, 14].

Schockleber/Transplantischämie

Die Schockleber oder Transplantischämie kann sich bei Zwischenfällen während der Operation mit Blutungskomplikation oder Kreislaufchock aus anderer Ursache entwickeln.

Histopathologie der Schocklebertransplantischämie

Die Histologie zeigt, wie bei anderen Ursachen auch, eine scharfe Begrenzung der Nekrose auf die Zone 3 (perizentral). Die Zahl der resorbierten Granulozyten am Rand hängt vom Zeitpunkt des Überlebens ab. Besteht gleichzeitig über einen gewissen Zeitraum eine Linksherzinsuffizienz, kommt es simultan zur Verfettung des Randsaums. Beim Perfusions-/Reperfusionsschaden dagegen sind die Veränderungen mehr über die Läppchen und Sinusoide verstreut, wobei es hier auch zur Erythrozytenkongestion in den mittleren Läppchenabschnitten kommt.

Differenzialdiagnose des Perfusions-/Reperfusionsschadens und der Transplantischämie

Differenzialdiagnostisch muss an einen medikamentös-toxischen Schaden gedacht werden, da es auch hierbei zu derartigen Leberschäden kommen kann (z. B. durch Cyclosporin A). Azathioprin hingegen führt in erster Linie zu sinusoidalen Veränderungen und Wandveränderungen der Zentralvene, wobei jedoch auch zentrilobuläre Nekrosen zu beobachten sind. Auch für Tacrolimus sind einzelne Fallberichte mit zentrilobulären Ausfällen beschrieben.

Infektionen der Transplantatleber

Es wird im Allgemeinen unterschieden zwischen Infektionen durch den chirurgischen Eingriff, opportunistischen Infektionen und Infektionen der Leber als Rezidiv der Grunderkrankung.

Zu den opportunistischen Infektionen gehören die Erkrankungen durch Zytomegalie- (CMV-) und EBV-Erreger.

Histopathologie der CMV-Infektion

Eine Infektion durch CMV ist besonders dann zu erwarten, wenn die Leber eines seropositiven Spenders einem serone-

gativen Empfänger transplantiert wird. Die Inzidenz wird mit etwa 30 % angegeben. Es ergibt sich dann in der Leber ein charakteristisches histologisches Bild mit Ansammlungen von polymorphkernigen Granulozyten, die so genannte Mikroabszesse bilden. Gelegentlich sieht man auch Kerneinschlüsse der Hepatozyten mit Riesenzellbildung. Die Erreger können auch Gallengangsepithelien und Endothelien befallen. Dadurch kann die Schwere der Abstoßungsreaktion verstärkt werden [15].

Histopathologie der EBV-Infektion

Bei der Infektion mit EBV wird unterschieden zwischen Reaktivierung und Primärinfektion. Das Virus kann in der Transplantatleber zum einen eine Hepatitis induzieren, zum anderen zu einer lymphoproliferativen Erkrankung mit dem Bild einer so genannten Posttransplantations-lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD) führen.

Die Hepatitis gleicht jener bei Normalpersonen mit dichtem lymphozytärem Infiltrat der Sinusoide und Portalfelder. Es handelt sich dabei überwiegend um B-Lymphozyten mit Plasmazellen und Immunoblasten. T-Lymphozyten machen nur eine kleine Subpopulation aus, was das Infiltrat gegen eine Abstoßungsreaktion abgrenzen lässt.

Die Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung lässt sich entsprechend der WHO-Nomenklatur in 4 Kategorien einteilen [16]:

1. Frühe Läsion (plasmazytische Hyperplasie)
2. Polymorphe PTLD
3. Monomorphe PTLD (B- und T/NK-Typen)
4. Klassische M.-Hodgkin-Typ-PTLD

Das histologische Bild entspricht einem Lymphom unterschiedlicher Morphologie, wobei Diagnose und Typisierung oft nur mithilfe der Immunhistologie möglich sind.

■ Rekurrenz der Grunderkrankung

Für die verschiedenen Grunderkrankungen, wie virale Hepatitis, PBC, PSC, autoimmune Hepatitis etc., werden variable Häufigkeiten angegeben.

Hepatitis-B- (HBV-) Rekurrenz

Die Rekurrenz der Infektion mit HBV lag in den ersten Jahren nach Lebertransplantation bei etwa 50 % und führte oft zum Transplantatversagen. Mit Einführung neuer Therapien und Gabe von HBV-Immunglobulinen konnten die Zahlen in den vergangenen Jahren auf etwa 10 % gesenkt werden.

Histopathologie der Hepatitis-B-Rekurrenz

Die Histologie der wiederkehrenden Hepatitis B zeigt ähnliche Veränderungen wie bei einer Primärinfektion mit lobulärer Hepatitis und portaler sowie periportal nekroinflammatorischer Läsion, wobei es zu dichten lymphozytären Infiltraten und Leberzellnekrosen kommt. Im Verlauf der Chronifizierung stehen die Portalfelder im Mittelpunkt und entwickeln eine Fibrose, die wiederum zu einer frühzeitigeren Entwicklung einer Leberzirrhose führen kann, als dies in einem primären Organ der Fall wäre.

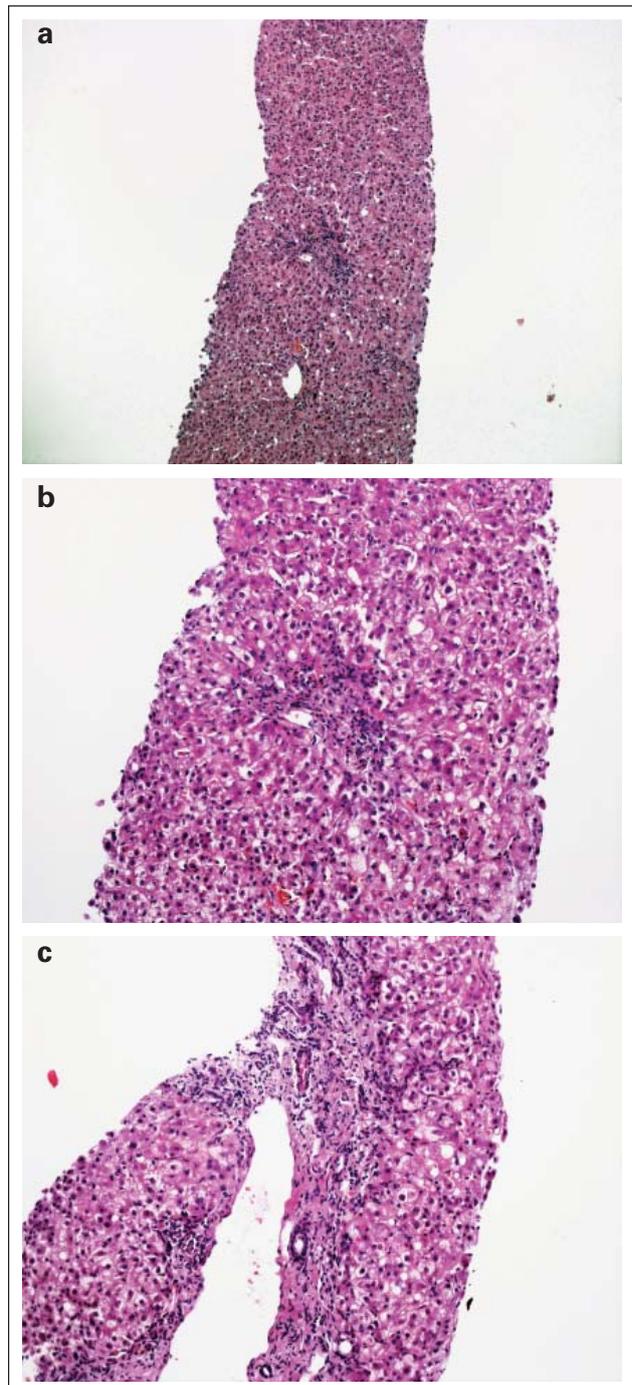


Abbildung 3: Hepatitis-C-Rekurrenz: (a) Chronische Hepatitis mit milder entzündlicher Aktivität im Läppchen und (b) deutlicher portaler Fibrose. (c) Unauffällige portale Blutgefäße.

Eine atypische Form der Hepatitis B, die vor allem bei immunsupprimierten Patienten nach mehreren Wochen auftreten kann, wird als „fibrosierende cholestatische Hepatitis“ bezeichnet. Sie zeigt eine progrediente portale und septale Fibrose mit Cholestase und Proliferation von dukталen Strukturen. Ihre Entwicklung ist mit einer massiven Replikation von HBV verbunden, die sich in einer ausgedehnten Expression von HBcAg äußert. Diese Form der Hepatitis B spricht kaum noch auf antivirale Therapie an und führt oft zum Versagen der Transplantatleber [17].

Tabelle 3: Vergleich der histologischen Veränderungen bei Hepatitis C und Transplantatabstoßung

	Hepatitis C	Transplantatabstoßung
Portale Entzündung	Lymphomononukleäre Zellen (Pseudolymphfollikel)	Buntes Bild aus Lymphozyten Makrophagen Eosinophile, Granulozyten
Grenzflächenhepatitis	Variabel	Minimal bis mild ausgeprägt
Cholangitis	Mild (Lymphozyten)	Deutlich betont
Gallengangsverlust	Nicht vorhanden	Bei Übergang in chronische Verlaufsform vorhanden
Endothelialitis	Nicht vorhanden	Typisch
Fibrose	Bei Fortschreiten der Erkrankung vorhanden	Nicht vorhanden

Hepatitis-C- (HCV-) Rekurrenz

Die Reinfektion der Transplantatleber mit HCV ist dagegen viel häufiger und man nimmt an, dass nach einem Jahr posttransplant etwa 90 % der Patienten bereits ein Rezidiv ihrer Hepatitis C entwickelt haben.

Histopathologie der Hepatitis-C-Rekurrenz

Die Histologie zeigt in diesen Fällen das typische Bild einer chronischen Hepatitis C mit vorwiegend portaler lymphozytärer Infiltration, periportalen Mottenfraßnekrosen und lobulären nekroinflammatorischen Veränderungen, die von portaler und septaler Fibrose begleitet werden (Abb. 3). Insgesamt scheint die Hepatitis C im Transplantat progredienter abzulaufen als bei einer Primärinfektion, was sich vor allem im Bild einer fibrosierend cholestatischen Hepatitis schon 3–4 Monate nach der Transplantation äußern kann. Diese ähnelt morphologisch einer HBV-Infektion und geht ebenfalls mit einem hohen Virustiter einher [18].

Differenzialdiagnose der Hepatitis-C-Rekurrenz

Ein schwieriges differenzialdiagnostisches Problem bei der chronischen Hepatitis C im Transplantat ist die Unterscheidung zum Bild der Abstoßung, besonders da die Abstoßung durch die Hepatitis ausgelöst werden kann. Unter Berücksichtigung aller histologischen Kriterien kann jedoch in der Regel eine zuverlässige Abgrenzung erfolgen (Tab. 3).

Neoplasie-Rekurrenz

Hepatozelluläres Karzinom

Das Wiederauftreten von hepatozellulären Karzinomen in Transplantatlebern lag in früheren Studien bei 30–50 % [19]. Durch präoperative Selektion der Patienten, unter anderem anhand der Tumorgöße und -anzahl, konnte die Rekurrenz gesenkt werden. Derzeit liegt sie immer noch bei bis zu 20 % [20].

Leberrezidive treten meist innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation auf. Lungen- oder Knochenmetastasen präsentieren sich meist erst später; ein histologischer Nachweis wird selten benötigt. Die meisten Fälle werden durch einen Anstieg des α -Fetoprotein-Spiegels oder durch radiologische Bildgebung entdeckt [21].

Cholangiokarzinom

Aufgrund der Tatsache, dass Cholangiokarzinome in früheren Studien eine Rekurrenzrate von 90 % gezeigt haben, waren sie bisher eine Kontraindikation für eine Lebertransplantation.

Wenn eine Transplantation aufgrund eines peripheren Cholangiokarzinoms durchgeführt wird, ist unter anderem eine perineurale Invasion prognostisch ungünstig.

Neuere Studien haben gezeigt, dass eine Kombination aus neoadjuvanter Radiochemotherapie und Lebertransplantation bei ausgewählten Patienten ein 5-Jahres-Überleben > 70 % er-

möglichen kann [22]. Die neoadjuvante Radiochemotherapie erhöht aber auch das Risiko für vaskuläre Komplikationen [23].

Andere primäre Neoplasien

Lebertransplantationen finden noch für eine Vielzahl anderer primärer Neoplasien der Leber statt, wobei die meisten ebenfalls rezidivieren [24].

Fibrolamelläre HCCs zeigen ein niedrigeres Rezidivrisiko und ein besseres Outcome gegenüber konventionellen HCCs [25].

Angiosarkome haben Rezidivraten bis zu 100 %, wodurch sie eine Kontraindikation für Lebertransplantate darstellen.

Es ist nicht klar, in welchem Ausmaß eine Lebertransplantation einen Vorteil für das Outcome eines Tumorpatienten bedeutet, wenn ohne Therapie auch ein Langzeitüberleben möglich ist [26].

■ Posttransplant entstandene Lebererkrankungen

Hier sind 3 Formen zu nennen: die Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung, die so genannte Posttransplantat-idiopathische chronische Hepatitis (PTCH) und die noduläre regenerative Hyperplasie (NRH).

Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung

Die PTLN wurde bereits im Rahmen der EBV-Reinfektion abgehandelt.

Chronisch-idiopathische Posttransplant-Hepatitis

Bei der PTCH handelt es sich um eine chronische Hepatitis, die in bis zu 20 % der Fälle nach etwa 2–3 Jahren nach Transplantation in der Leber entstehen kann. Die Ursache ist weitgehend ungeklärt. Es wird jedoch ein Zusammenhang mit einer vorangegangenen Hepatitis C (die Patienten sind HCV-RNA-negativ) und einem autoimmunen Hintergrund vermutet, da viele der Patienten Autoantikörper und andere Autoimmunphänomene erkennen lassen.

Histopathologie der PTCH

Die Histologie der PTCH zeigt ein dichtes lymphomononukleäres Infiltrat von Portalfeldern, Mottenfraßnekrosen und unterschiedliche nekroinflammatorische Aktivität im Läppchen. Es kommt zur Fibrose und in etwa 20 % der Fälle auch zur Zirrhose mit Transplantatversagen.

Nodulär regenerative Hyperplasie

Die NRH kann in der Transplantatleber mit einer Häufigkeit von etwa 20 % entstehen. Als Ursachen werden vaskuläre Veränderungen und Medikamente wie Azathioprin angenommen. Bei starker Ausprägung kann es zur portalen Hypertonie und zum Transplantatversagen kommen [27].

Histopathologie der NRH

Die Histologie zeigt eine Architekturstörung des Leberparenchyms mit diffus mikronodulärer Umstrukturierung, jedoch ohne fibröse Septenbildungen.

Relevanz für die Praxis und Fragen

Die histopathologische Diagnose einer Leberbiopsie nach Transplantation spielt eine wesentliche Rolle für das Patientenmanagement.

Die Leberbiopsie gilt nach wie vor als Goldstandard in der Diagnostik der Abstoßungsreaktion.

Die histomorphologischen Veränderungen können Hinweis geben auf biliäre und vaskuläre Komplikationen sowie zusätzliche transplantatschädigende Faktoren (z. B. medikamentös-toxische Schädigung).

1. Zu den histologischen Veränderungen in der Leberbiopsie nach Transplantation zählen welche Veränderungen?

- a) Transplantationsassoziierte Schäden, vor allem Formen der Abstoßung
- b) Operationstechnisch bedingte Schäden und Infektionen im Rahmen der Transplantation
- c) Rezidiv der Grunderkrankung
- d) Posttransplant entstandene Leberveränderungen

2. Zu den 3 wesentlichen histologischen Merkmalen der akuten Transplantatabstoßung zählen ...

- a) Portale Entzündung, Cholestase und Endothelschäden
- b) Portale Entzündung, Gallengangsveränderungen und Endothelschäden
- c) Verfettung, Gallengangsveränderungen und ischämische Läsionen
- d) Portale Entzündung, Duktopenie und zentrolobuläre Nekrosen

3. Zu den operationstechnisch bedingten Schäden zählen vor allem ...

- a) Perfusions-/Reperfusionsschaden
- b) Transplantischämie
- c) Hyperakute Abstoßung
- d) Biliäre Komplikationen

Lösung

Interessenkonflikt

Beide Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=annual_reports
2. Rey JW, Wirges U, Dienes HP, et al. Hepatic steatosis in organ donors: disparity between surgery and histology? *Transplant Proc* 2009; 41: 2557–60.
3. Pascher A, Neuhaus P. Bile duct complications after liver transplantation. *Transpl Int* 2005; 18: 627–42.
4. Montgomery RA, Hardy MA, Jordan SC, et al.; Antibody Working Group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols. Consensus opinion of the antibody working group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols. *Transplantation* 2004; 78: 181–5.
5. Hübscher SG, Adams DH, Buckels JA, et al. Massive haemorrhagic necrosis of the liver after liver transplantation. *J Clin Pathol* 1989; 42: 360–70.
6. Hübscher SG, Clements D, Elias E, et al. Biopsy findings in cases of rejection of liver allograft. *J Clin Pathol* 1985; 38: 1366–73.
7. Drebbler U, Torbenson M, Wedemeyer I, et al. Current aspects of liver allograft pathology. *Pathologe* 2011; 32: 113–23.
8. Wiesner RH, Batts KP, Krom RA. Evolving concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic hepatic allograft rejection. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 388–400.
9. Quaglia AF, Dei Vecchio Blanco G, Greaves R, et al. Development of ductopenic liver allograft rejection includes a "hepatic" phase prior to duct loss. *J Hepatol* 2000; 33: 773–80.
10. Sheng R, Zajko AB, Campbell WL, et al. Biliary strictures in hepatic transplants: prevalence and types in patients with primary sclerosing cholangitis vs those with other liver diseases. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 297–300.
11. University of Pittsburg Medical Center Transplant Pathology Internet Services. Grading of acute liver allograft rejection. <http://tpis.upmc.com/changebody.cfm?url=/tpis/schema/BanffRej.jsp> [gesehen 05.02.2014].
12. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997; 25: 658–63.
13. Gaffey MJ, Boyd JC, Traweek ST, et al. Predictive value of intraoperative biopsies and liver function tests for preservation injury in orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1997; 25: 184–9.
14. Clavien PA. Sinusoidal endothelial cell injury during hepatic preservation and reperfusion. *Hepatology* 1998; 28: 281–5.
15. Paya CV, Holley KE, Wiesner RH, et al. Early diagnosis of cytomegalovirus hepatitis in liver transplant recipients: role of immunostaining, DNA hybridization and culture of hepatic tissue. *Hepatology* 1990; 12: 119–26.
16. World Health Organization. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. IARC, Lyon, 2008.
17. Davies SE, Portmann BC, O'Grady JG, et al. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 1991; 13: 150–7.
18. Demetris AJ, Eghtesad B, Marcos A, et al. Recurrent hepatitis C in liver allografts: prospective assessment of diagnostic accuracy, identification of pitfalls, and observations about pathogenesis. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 658–69.
19. Pichlmayr R, Weimann A, Ringe B. Indications for liver transplantation in hepatobiliary malignancy. *Hepatology* 1994; 20: 33S–40S.
20. Zimmerman MA, Ghobrial RM, Tong MJ, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of preoperative and postoperative prognostic indicators. *Arch Surg* 2008; 143: 182–8.
21. Dumortier J, Bizillon T, Chevallier M, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma as a mixed hepatoblastoma after liver transplantation. *Gut* 1999; 45: 622–31.
22. Rosen CB, Heimbach JK, Geres GJ. Surgery for cholangiocarcinoma: the role of liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2008; 10: 186–9.
23. Jonas S, Neuhaus P. The perspective of liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2007; 13: 1358–61.
24. Hoti E, Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl Int* 2008; 21: 1107–17.
25. Houben KW, McCall JL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients without underlying liver disease: a systematic review. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 91–5.
26. Lerut JP, Weber M, Orlando G, et al. Vascular and rare liver tumors: a good indication for liver transplantation? *J Hepatol* 2007; 47: 466–75.
27. Abraham SC, Kamath PS, Eghtesad B, et al. Liver transplantation in precirrhotic biliary tract disease: Portal hypertension is frequently associated with nodular regenerative hyperplasia and obliterative portal venopathy. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1454–61.

Univ.-Prof. Dr. Hans-Peter Dienes

Geboren 1944. Medizinstudium in Bonn, 1971 Staatsexamen, 1972 Promotion, 1973 Approbation. 1979–1981 Stipendium der DFG am NIH/Washington Labor. 1981 Facharzt für Pathologie. 1987 Habilitation für das Fach Pathologie. 1996–2011 Direktor des Institutes für Pathologie der Universität Köln. 1998 Gastprofessur an der University of Calgary. Seit 2008 Member of the Scientific Advisory Board der Universität Padua und Lehrauftrag ebendort.



Richtige Lösungen: 1abcd; 2b; 3abd

[← Zurück](#)

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)