

Postaci odrzucania przeszczepu i ich leczenie

Type of rejections and their treatment.

Paweł Remiszewski, Elżbieta Wiatr

III Klinika Gruźlicy i Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa, Kierownik: prof. dr hab. med. K. Roszkowski

Pneumonol. Alergol. Pol. 2005, 73, 94:99

Key words: lung transplantation, rejection, treatment

Epizody ostrego odrzucania są częstsze u chorych po przeszczepieniu płuc (LTX) w porównaniu do innych przeszczepionych narządów. Ostre odrzucanie przeszczepionego płuca, w 1 roku, dotyczy 54-67% chorych (32), a przeszczepionej nerki 17-39% (10).

Większa częstość ostrego odrzucania przeszczepionego płuca zależy od wielu przyczyn, a między innymi od trudności w idealnym dobraniu dawcy do biorcy. Ponadto w odróżnieniu od wszystkich innych przeszczepianych narządów, płuca pozostają w stałym kontakcie ze środowiskiem zewnętrznym i są narażone na ekspozycję wielu wdychanych czynników takich jak zanieczyszczenia środowiska, toksyny, drobnoustroje, które mogą powodować lokalną odpowiedź zapalną i inicjować ostre odrzucanie (18,25). Poza tym płuca zawierają olbrzymią liczbę komórek prezentujących antygeny dawcy w tym – antygenów leukocytów (human leukocyte antigens – HLA) limfocytom biorcy, co może zapoczątkowywać proces odrzucania (18,25).

W zależności od czasu wystąpienia ostrego odrzucania wyróżnia się nadostre (hyperacute rejection) i ostre odrzucanie (acute rejection) (8,18,25).

Nadostre odrzucanie występuje w ciągu kilku minut do kilku godzin po przeszczepieniu płuca. Zależy ono od przeciwciał biorcy skierowanych przeciwko antygenom dawcy (HLA lub grupy krwi ABO), a przede wszystkim przeciwko komórkom śródbłonna naczyń, które mogą być zarówno niszczone jak i aktywowane przez nie. Pobudzone komórki śródbłonna uczestniczą w aktywacji stanu zapalenia i w procesach zakrzepowo-zatorowych, co prowadzi do zamknięcia światła naczyń przeszczepionego narządu (6,8,9,25). Rozwijające się niedokrwienie i obrzęk śródmiaższu powoduje dramatyczne zaburzenia funkcji przeszczepionych płuc. Makroskopowo obserwuje się nagłą zmianę zabarwienia przeszczepionego płuca z różowej na szarą (25).

Do wytwarzania p/ciał dochodzić może 3 drogami: w wyniku transfuzji krwi, wcześniejszego przeszczepienia narządu i ciąży. Część chorych oczeku-

jących na LTX wymaga podawania krwi i preparatów krwiopochodnych. U około 20% z nich ekspozycja na obce komórki indukuje reakcje powstawania p/ciał anty-HLA, podobnie jak po przeszczepieniu dowolnego narządu. Po przebytej ciąży, a szczególnie u wieloródek miano p/ciał indukowanych przez antygeny płodu może być wysokie (25).

Przeszczepianie większości narządów musi odbywać się zgodnie z zasadami wykonywania transfuzji krwi i przypadku niezgodności antygenów grupy krwi ABO – nie jest możliwe (25).

Obecnie przed LTX wykonuje się test cytotoksyczny pomiędzy surowicą biorcy a zawiesiną limfocytów dawcy (leukocyte cross match test). Ograniczeniem tego testu jest użycie zawiesiny limfocytów, a nie komórek śródbłonna naczyń, co w niektórych przypadkach może być przyczyną fałszywie ujemnych wyników. Dlatego w trakcie kwalifikowania biorcy do LTX zaleca się oznaczenie panelu reaktywnych p/ciał (panel reactive antibodies – PRAs). Nadostre odrzucanie musi być różnicowane z zespołem poreperfuzji (6,8,25).

Zespół poreperfuzji charakteryzuje się zwiększeniem przepuszczalności naczyń płucnych, obrzękiem śródmiaższu, co prowadzi do pogorszenia czynności układu oddechowego (22). Może występować we wczesnym okresie pooperacyjnym nawet u 25% chorych (22).

Przyczyną zespołu jest prawdopodobnie niedotlenienie narządu przygotowywanego do przeszczepienia. Pod wpływem hipoksji i reoksygenacji makrofagi wydzielają prozapalne mediatory (chemokiny i cytokiny), które aktywują granulocyty obojętne. Uwalniane przez nie wolne rodniki tlenowe i proteazy, powodują uszkodzenie śródbłonna naczyń i zwiększenie ich przepuszczalności (22). W trakcie rozwijającego się zespołu dochodzi również do skurczu i zwężenia światła naczyń, co doprowadza do pogorszenia ukrwienia tkanek. Zespół manifestuje się hipokseją, nadciśnieniem płucnym oraz obecnością nacieków w miąższu płuc w badaniach rtg. Pomimo postępu w technikach

przechowywania i skróceniu czasu niedokrwienia płuc pobranych do przeszczepienia, zespół poreperfuzji może wystąpić zwiększając ryzyko wystąpienia ostrego i przewlekłego odrzucania (22). Zespół poreperfuzyjny jest jedną z częstszych przyczyn zgonu w okresie pooperacyjnym (12,22).

Ostre odrzucanie (OO) polega na naciekanu śródmiąższu płuc głównie przez limfocyty. Najczęściej występuje w ciągu pierwszych 6 miesięcy po LTX, ale może wystąpić również w okresie późniejszym. U większości biorców występuje przynajmniej 1 taki epizod (8,18).

Reakcja ostrego odrzucania zawiera zarówno komponentę odpowiedzi komórkowej jak i humoralnej. Czynnikiem zwiększającym ryzyko jej wystąpienia wydaje się być stopień niezgodności w zakresie HLA, a szczególnie HLA-DR i HLA-B (8,18).

Zasadniczą rolę w patomechanizmie OO wydają się odgrywać limfocyty T CD4+ biorcy. Rozpoznają one antygeny dawcy dzięki receptorom dla MHC (major histocompatibility complex) klasy II. Aktywowane limfocyty T CD4+ mogą uszkadzać przeszczepiony narząd bezpośrednio w mechanizmie cytotoksycznym i pośrednio jako komórki pomocnicze (T helper – Th). Komórki pomocnicze, pod wpływem interleukiny 2 (IL-2) wydzielanej przez pobudzone limfocyty TCD4+, ulegają różnicowaniu na 2 podklasy Th1 i Th2. Th1 wydzielają IL-2 i interferon-gamma (IFN-γ). IL-2 dramatycznie zwiększa proliferację komórek NK (natural killer), limfocytów CD8+ i makrofagów, które wydzielają IFN-γ, TNF-α (tumour necrosis factor – alfa) i syntazę tlenku azotu (iNOS) wywierając bezpośredni lub pośredni efekt cytotoksyczny. Pobudzone komórki Th2 wydzielają IL-4, IL-5, IL-6 stymulując limfocyty B do różnicowania w plazmocyty i produkcji p/ciał uszkadzających przeszczepione płuco (25).

OO najczęściej objawia się gorączką, kaszlem, dusznością i nowymi zmianami osłuchowymi nad płucami. Objawy te są niecharakterystyczne i nie pozwalają jednoznacznie rozpoznać ich przyczyny. Podkreślić należy, że OO może przebiegać bezobjawowo (8,18).

Zmiany radiologiczne są obserwowane najczęściej tylko w ciągu kilku pierwszych tygodni po LTX. W późniejszym okresie obrazy RTG i tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (TKWR) klatki piersiowej są zasadniczo mało pomocne w rozpoznawaniu OO, gdyż w większości przypadków nie wykazują zmian (8,18,26).

Złotym standardem w rozpoznawaniu OO jest badanie histologiczne wycinków płuca uzyskiwanych przy zastosowaniu biopsji przezoskrzelowej

(transbronchial lung biopsy – TBLB) i ocena osadu komórkowego z płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BALF) pobranego podczas fiberoskopii (8,18,26).

W przypadku ostrego odrzucania badanie histologiczne miąższu płuca ujawnia obecność okołonaczyniowych i śródmiąższowych nacieków złożonych przede wszystkim z komórek jednojądrowych (30).

Wyróżnia się 5 stopni zaawansowania ostrego odrzucania w badaniu histologicznym wg. International Society for Heart Lung Transplantation – ISHLT:

A0 – brak cech ostrego odrzucania.

A1 – minimalne (minimal acute rejection): niewielkie, rozproszone nacieki zlokalizowane w przestrzeni okołonaczyniowej i w śródmiąższu, które są niewidoczne w małym powiększeniu (40x).

A2 – łagodne (mild acute rejection): nacieki łatwo rozpoznawalne w małym powiększeniu, z przewagą pobudzonych limfocytów, ale też z obecnością plazmocytozów, makrofagów i eozynofiliów. Podśródnabłonkowe nacieki z komórek jednojądrowych, określane jako „endotelialitis lub intimitis”, obejmujące sąsiadujące tkanki, ale nie naciekające sąsiadujących przegród międzypęcherzykowych i pęcherzyków płucnych.

A3 – średnie (moderate acute rejection): nacieki obejmują przestrzenie okołonaczyniowe, śródmiąższ, przestrzenie okołoskrzelikowe, przegrody międzypęcherzykowe i pęcherzyki płucne.

A4 – ciężkie (severe acute rejection): rozległe nacieki neutrofilów, z tworzeniem się błon hialinowych, ognisk wylewów i martwicy (30).

Większość ośrodków wykonuje TBLB w ściśle określonych przedziałach czasu, nawet u chorych bez dolegliwości (21,26). Regularne wykonywanie TBLB u chorych bez żadnych objawów jest jednak przedmiotem kontrowersji. Zwolennicy podkreślają, że badania nieinwazyjne (np. radiologiczne, cytologiczne) nie pozwalają na wykluczenie OO. Doniesienia niektórych autorów wskazują, że TBLB może ujawnić OO u 22-73% bezobjawowych chorych (3,21,26), a leczenie takich bezobjawowych epizodów może przyczynić się do zmniejszenia częstości występowania objawów zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików (18,21,26).

Przeciwnicy argumentują, że regularne wykonywanie TBLB u chorych bez dolegliwości ujawnia wyłącznie OO niewielkiego stopnia narażając chorego na zabieg i jego powikłania. Związek między OO o niskim stopniu zaawansowania, a późniejszym wystąpieniem BOS jest niepewny (18,21,26). Podkreśla się, że nie w każdym ośrodku stosowane jest leczenie OO 1 i 2 stopnia (18,26).

Do chwili obecnej nie ma wyników randomizowanych, prospektywnych badań oceniających wpływ wykonywania regularnych TBLB na częstość występowania epizodów zarostowego zapalenia oskrzelików i przeżycie (18,26). Jednocześnie podkreśla się, że TBLB może być przyczyną ciężkich powikłań (21,26).

Metody nieinwazyjne rozpoznawania OO są wysoce niedoskonałe i mają wyłącznie znaczenie pomocnicze. Obecnie prowadzone są badania nad wykorzystaniem stężeń NO i/lub karbonylu sulfonowego w wydychanym powietrzu, które mają być markerem ostrego odrzucania (18,26).

Leczenie niepowikłanego ostrego odrzucania.

W leczeniu OO stosuje się metyloprednizolon w dawce 7-15 mg/kg m.c./dobę (tj. 0,5-1,0 g) przez 3 kolejne dni dożylnie. Następnie kontynuuje się leczenie prednizonem w dawce 0,5-1 mg/kg m.c./dobę, którą w ciągu następnych dni i tygodni redukuje się stopniowo (8,12,17,18,27).

Kliniczna poprawa obserwowana jest zwykle w ciągu 48 h od podania kortykosteroidów (KS), chociaż u 1/3 chorych z kliniczną poprawą obraz mikroskopowy wycinków płuc wskazuje na przejście w postać przewlekłą (8,12). Jeżeli objawy nie ustępują może być podany 2-gi cykl leczenia metyloprednizonem. Dalszy brak poprawy jest wskazaniem do rozpoczęcia leczenia przy zastosowaniu globuliny antylimfocytarnej – ATG lub monoclonalnych p/ciał anti-CD3 (OKT3) (8,12,17).

Leczenie przetrwałego lub nawracającego ostrego odrzucania.

U chorych leczonych cyklosporyną (CSA) zaleca się zamianę na takrolimus (TAC) (17,18,26). Duże międzynarodowe, retrospektywne badanie wykazało, że w grupie 110 chorych po zamianie CSA na TAC u 94% chorych zmniejszyła się liczba epizodów OO, a tylko u 22% udokumentowano wystąpienie OO. Podobne wyniki uzyskano też w małych grupach (18,27). Leczenie przy zastosowaniu ATG lub OKT3 stało się postępowaniem 2-go rzutu (27).

W przypadku niepowodzenia, po wyżej wymienionym leczeniu, zaleca się podawanie dożylnie dużych dawek immunoglobulin (IVIg). Korzyści takiego leczenia w nawracającym zależnym od obecności p/ciał odrzucaniu udokumentowano po przeszczepach nerek i serca (16). Skuteczność tej metody postępowania nie była formalnie badana u chorych po LTX z nawracającym OO, ale w niektórych przypadkach uzyskano zadowalające efekty. Zaletą takiego postępowania jest jego mała toksyczność (18).

Inne sposoby leczenia obejmują podawanie metotreksatu (MTX), CSA i KS w nebulizacjach, radioterapię układu limfatycznego i fotoforezę. Pod-

kreślić należy, że nie udokumentowano efektywności tych metod postępowania (18,27).

Leczenie nebulizacjami CSA (300 mg w 4,8 ml glikolu propylenowego) stosowano codziennie przez 12 dni, z dalszym leczeniem podtrzymującym przez 3 dni w każdym tygodniu. Tę metodę leczenia stosowała grupa z Pittsburga u 9 chorych z nawracającym OO. Histologiczną poprawę obserwowano u 8 z pośród 9 z nich po miesiącu leczenia. U większości stwierdzono poprawę wartości spirometrycznych (15).

Przewlekłe odrzucanie przyjmuje zwykle postać **zarostowego zapalenia oskrzelików (bronchiolitis obliterans syndrome (BOS))**. Jest to proces postępującego koncentrycznego włóknienia ścian drobnych dróg oddechowych prowadzący do ich zamknięcia.

Czas od wykonania LTX do rozpoznania BOS wynosi od kilku miesięcy do kilku lat, średnio 16-20 miesięcy (3,31,32). Częstość występowania BOS po LTX jest znacząco wyższa niż po przeszczepieniu innych narządów.

Czynniki ryzyka wystąpienia BOS związane są przede wszystkim z liczbą epizodów OO i ich ciężkością. Mniej jasny jest związek z zakażeniami, szczególnie spowodowanymi przez cytomegalowirus (CMV) oraz inne mikroorganizmy, niezgodnością w zakresie HLA czy epizodami poreperfuzyjnego uszkodzenia płuc (1,3,23,29). Czynniki te inicjują uszkodzenie nabłonka oddechowego, napływ komórek zapalnych, które za pośrednictwem enzymów proteolitycznych, rodników tlenowych, cytokin, chemokin, uszkadzają ścianę oskrzeli. Reakcją jest proliferacja fibroblastów i mięśni gładkich – powstają bliznowate zwężenia z zamknięciem światła oskrzelików.

Termin BO (bronchiolitis obliterans) jest zarezerwowany wyłącznie dla przypadków potwierdzonych badaniem histologicznym (7,23).

Dla określenia pogorszenia funkcji układu oddechowego, wtórnego do postępującej niedrożności drobnych dróg oddechowych, która nie jest wywołana przez zakażenia, OO czy uszkodzenie w obrębie anastomoz używany jest termin BOS. Obejmuje on także przypadki nie potwierdzone badaniem histologicznym (7,23).

Objawy BOS są niecharakterystyczne. U części chorych przebieg, nawet zaawansowanej choroby, może być bezobjawowy, a o zaawansowaniu świadczą pogarszanie się wartości FEV1 (3,11).

Na podstawie ciężkości zaburzeń czynnościowych płuc wyróżnia się następujące stadia BOS (klasyfikacja z 2002r):

1. FEV1 > 90%; FEF25-75% > 75%; BOS 0
2. FEV1 81-90%; FEF25-75% ≥ 75%; BOS 0-p
3. FEV1 66-80%; BOS 1
4. FEV1 51-65%; BOS 2
5. FEV1 ≤ 50% najlepszej wartości po LTX BOS 3 (2,7,12,23, 24, 26).

Do wczesnych objawów klinicznych zalicza się narastającą duszność wysiłkową i kaszel. W późniejszym okresie pojawia się duszność spoczynkowa, sinica i cechy serca płucnego (24).

Przebieg choroby może być różny

1. Gwałtowny z szybko postępującym pogorszeniem czynności układu oddechowego
2. Powolny ze stopniowo narastającym uszkodzeniem parametrów czynnościowych płuc
3. Skokowy z nagłym pogorszeniem parametrów czynnościowych i różnie długim okresem stabilizacji (24).

Głównym powikłaniem BOS są zakażenia układu oddechowego wywołane przez bakterie i grzyby, które mogą gwałtownie pogorszyć stan chorego i są odpowiedzialne za około 70% zgonów w tej grupie chorych (24).

BOS rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych i badań czynnościowych płuc (spirometria/mechanika oddychania).

Jednym z najbardziej czułych parametrów, pozwalającym wykryć BOS na wczesnym etapie rozwoju, jest FEF 25-75%.

Wyniki badań rtg klatki piersiowej u chorych z BOS są nieswoiste i mało pomocne. Można zaobserwować niekiedy zwiększenie objętości płuc, subsegmentarną niedodmę, linijne zagęszczenia i rozstrzenia oskrzeli. W obrazie TKWR występują cechy rozdęcia obwodowych części płuc i objawy pułapki powietrznej, co może sugerować BOS (23).

W celu ustalenia rozpoznania BO i wykluczenia innych przyczyn zaleca się wykonanie biopsji przezoskrzelowej płuca. Czułość tej metody jest zmienna i w zależności od ośrodka, a także czasu jej wykonania i współwystępujących objawów, waha się od 17 do 87% (2,23).

BAL praktycznie nie ma znaczenia w rozpoznawaniu BOS. Przynajmniej trzy badania wskazują, że neutrofilia może wyprzedzać spirometryczne kryteria rozpoznania BOS (2). Poza tym w tej grupie chorych stwierdza się zwiększone stężenie niektórych cytokin w materiale z BAL (2,31). Te zaburzenia, jak również wzrost aktywności proliferacyjnej fibroblastów mogą poprzedzać zmiany czynnościowe płuc typowe dla BOS. Jednak badania te są dopiero w fazie opracowywania i może w przyszłości znaleźć zastosowanie kliniczne (3).

Leczenie BOS

Wyniki leczenia BOS nie są zadowalające (8,11,18,23). W większości przypadków, mimo intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego i jego modyfikacji, obserwuje się progresję choroby. Leczenie immunosupresyjne może mieć wpływ na zahamowanie aktywnego procesu immunologicznego odpowiadającego za wystąpienie BOS ale cofanie zmian już dokonanych nie jest możliwe (8,11,23,24).

W leczeniu BOS stosuje się KS wykorzystując ich działanie p/zapalne i immunosupresyjne. Zaleca się podawanie metyloprednizolonu w dużych dawkach od 0,5 do 1,0 g/dobę iv przez 3 kolejne dni. Jest to leczenie empiryczne, a jego skuteczność nie została potwierdzona w dużych randomizowanych badaniach (11,12,18,24).

Podkreśla się, że im wcześniej BOS jest rozpoznany i im wcześniej rozpoczęto leczenie, tym efekty są lepsze. Dotyczy to szczególnie chorych z obniżeniem FEV1 o mniej niż 19%, u których wręcz zaobserwowano częściową odwracalność dokonanych zmian czynnościowych (1,11).

W leczeniu BOS stosowane są również: ATG i monoklonalne p/ciała anty CD3 – OKT3. Podkreślić jednak należy, że duże randomizowane badania nie wykazały znaczącej poprawy i długoterminowej stabilizacji (18).

Istnieją doniesienia wskazujące, że zamiana CSA na TAC powoduje znaczącą statystycznie poprawę w postaci stabilizacji lub poprawy funkcji układu oddechowego (1,28). Podkreśla się jednak, że pogorszenie czynnościowe układu oddechowego w BOS nie jest funkcją liniową i u znacznej części chorych dokonuje się skokowo, z różnie długimi okresami stabilizacji. Nie można wykluczyć, że bez zamiany leków przebieg choroby byłby podobny (1,18,28).

W niektórych ośrodkach podejmowano również próby zamiany azatiopryny (AZA) na mykofenolan mofetylu (MMF), uzyskując dobre rezultaty. Badania te dotyczą jednak małych grup chorych, co w sposób oczywisty znacząco ogranicza ich wartość (2,11,12,18). Duże randomizowane badanie opublikowane przez Glanville i wsp. nie potwierdza korzyści z zamiany AZA na MMF w leczeniu BOS.

Podejmowane są również próby podawania MTX i cyklofosfamidu (CTX), jednak nie ma obecnie jednoznacznych badań potwierdzających ich skuteczność (8,11,12,18).

Publikowane są również badania nad skutecznością leczenia ostrego odrzucania i BOS przy zastosowaniu CSA w nebulizacjach (14).

Fotoforeza lub fotochemioterapia to metody leczenia immunomodulującego obejmującego izolowanie krwinek białych ze krwi obwodowej, poddaniu ich działaniu pozaustrojowo 8-metoksypsoralenu i światła UV, a następnie reinfuzji do krwi chorego. Mechanizm działania takiego leczenia nie został w pełni wyjaśniony, ale metoda ta jest stosowana w leczeniu chorych po przeszczepieniu serca i nerek (11,12,18). Wstępne wyniki są także zachęcające u chorych po LTX. W celu oceny efektów tego leczenia należy poczekać na wyniki badań, które są obecnie prowadzone (11,12,18,19).

Całkowita radioterapia układu limfatycznego (TLI) to metoda leczenia stosowana zarówno w BOS jak również w ostrym nawracającym odrzucaniu po LTX. Napromieniania stosuje się w dawkach frakcjonowanych do dawki całkowitej 8 Gy (18,19). Badania Habib i wsp. przeprowadzone w małej grupie 26 chorych pokazały, że TLI oraz zamiana CSA na TAC stanowią równorzędne metody leczenia BOS, ale w grupie leczonej TAC odnotowano mniejszą liczbę śmiertelnych zakażeń. Dlatego uznano, że zamiana CSA na TAC powinna poprzedzać TLI (13).

Obecnie trwają badania oceniające efektywność 2 nowszych leków sirolimusu oraz everolimusu u chorych po LTX z BOS i nawracającym ostrym odrzucaniu (3). Jednak pierwsze doniesienia nie są zachęcające (5).

Pomimo stosowania intensywnego leczenia, przy zastosowaniu wielu metod, BOS postępuje dopro-

wadzając do niewydolności przeszczepionych płuc. Wówczas jedyną możliwością leczenia staje się retransplantacja (3,4,20).

Wyniki retransplantacji (RLTX) są jednak znacząco gorsze niż po pierwszym przeszczepie i do niedawna 1 rok przeżywało zaledwie 46% chorych po RLTX (20). W ostatnim okresie pojawiają się nowe doniesienia wskazujące, że RLTX może kończyć się sukcesem nawet u chorych w złym stanie sprawności. Przykładem są dane opublikowane przez Brugiera i wsp. dotyczące 15 chorych z BOS, w złym stanie sprawności, poddanych RTLX. Okres 1, 2 i 5-lat przeżyło odpowiednio 60, 53 i 45% z nich (4).

Rokowanie

Postęp dokonany w ciągu ostatnich lat w zapobieganiu i leczeniu wczesnych powikłań po LTX przyczynił się do zdecydowanej poprawy wyników a w tym – odsetka 1-rocznych przeżyć, który osiągnął 70-90% (3,13,32). Jednak pięcioletnie przeżycia po LTX są o 20-40% gorsze w grupie z rozpoznaniem BOS niż wśród pozostałych (31,32,33).

Cechy BOS występują u 50-70% chorych, którzy przeżyli 5 lat po LTX.

Wystąpienie BOS stało się głównym czynnikiem rokowniczym mającym wpływ na długoterminowe przeżycia po LTX (3,13,32).

Piśmiennictwo

1. Bando K i wsp. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995, 110, 4.
2. Boehler A. i Estenne M. Post-transplant bronchiolitis obliterans. *Eur. Respir. J.* 2003, 8, 158.
3. Boehler A. i wsp. Prospective study of the value of transbronchial lung biopsy after lung transplantation. *Eur. Respir. J.* 1996, 9, 658.
4. Brugiere O. i wsp. Lung retransplantation for bronchiolitis obliterans syndrome: long-term follow-up in a series of 15 recipients. *Chest* 2003, 123, 1832.
5. Cahill B.C. i wsp. Early experience with sirolimus in lung transplant recipients with chronic allograft rejection. *J. Heart Lung Transplant.* 2003, 22, 169.
6. Choi J.K. i wsp. Hyperacute reaction of a pulmonary allograft: immediate clinical and pathologic findings. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999, 160, 1015.
7. Cooper J.D. i wsp. A working formulation of the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. *International Society for Heart and Lung Transplantation. J. Heart Lung Transplant* 1993, 12, 713.
8. DeMeo i wsp. Clinical status of lung transplantation. *Transplantation* 2001, 72, 1713-1724.
9. Frost A.F. i wsp. Hyperacute rejection following lung transplantation. *Chest* 1996, 110, 559.
10. Halloran P. i wsp. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. *The international mycophenolate mofetil Renal Transplant Study Groups. Transplantation* 1997, 63, 39.
11. Hertz M.I. *Chronic lung allograft dysfunction. W Lung Transplantation. Red. N.R. Banner, J.M. Polak, M. Yacoub. Cambridge University Press* 2003, 243.
12. Hertz M.I. i wsp. *Manual of lung transplant medical care. Fairview Publications, Mineapolis* 1999.
13. Hertz M.I. i wsp. *The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: nineteenth official report – 2002. J. Heart Lung Transplant.* 2002, 21, 950.
14. Iacono A.T. i wsp. Aerosolized cyclosporine in lung recipients with refractory chronic rejection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996, 153, 1451.
15. Iacono A.T. i wsp. Dose-related reversal of acute lung rejection by aerosolized cyclosporine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997, 155, 1690.
16. Jordan S.C. i wsp. Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action. *Transplantation* 1998, 66, 800.
17. Klepetko W. i wsp. *LuTx – manual. AKH Wien*, 2003.

18. Knoop C. i wsp. Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. *Eur. Respir. J.* 2003, 8, 105.
19. Koransky M.L. i wsp. Additional strategies for immunosuppression. W *Heart and lung transplantation*. Red. Reitz B. i Theodore K. W.B. Saunders Comp., Philadelphia 2002, 341.
20. Kotloff R.M. i wsp. Lung retransplantation. All for one or one for all? *Chest* 2003, 123, 1781.
21. Kukafka D.S. i wsp. Surveillance bronchoscopy in lung transplant recipients. *Chest* 1997, 111, 377.
22. Naidu B.V. i wsp. Early activation of the alveolar macrophage is critical to the development of lung ischemia-reperfusion injury. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003, 126, 200.
23. Reichenspurner H. Obliterative bronchiolitis after lung and heart lung transplantation. W *Heart and lung transplantation*. Red. Reitz B. i Theodore K. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2002, 414.
24. Reichenspurner H. i wsp. Stanford experience with obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. *Chest* 1996, 109, 874.
25. Rose M.L. i Hutchinson I.V. Immunological mechanisms of graft injury. W *Lung Transplantation*. Red. N.R. Banner, J.M. Polak, M. Yacoub. Cambridge University Press 2003, 185.
26. Ross D.J. i wsp. Monitoring for lung allograft rejection. W *Heart and lung transplantation*. Red. Reitz B. i Theodore K. W.B. Saunders Comp., Philadelphia 2002, 255.
27. Ross D.J. i wsp. Treatment of acute lung allograft rejection. W *Heart and lung transplantation*. Red. Reitz B. i Theodore K. W.B. Saunders Comp., Philadelphia 2002, 333.
28. Sarahrudi K. i wsp. International experience with conversion from cyclosporine to tacrolimus for acute and chronic lung allograft rejection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004, 127, 1126.
29. Sharples L.D. i wsp. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systemic review of recent publications. *J. Heart Lung Transplant* 2002, 21, 271.
30. Stewart S. Lung Pathology. *Eur. Respir. J.* 2003, 8, 143.
31. Sundaresan S. i wsp. Prevalence and outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 1995, 60, 1341.
32. Trulock E.P. i wsp. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult lung and heart-lung transplant report – 2004. *J. Heart Lung Transplant*. 2004, 23, 804.
33. Valentine V.G., Robbins R.C., Berry G.J. i wsp. Actuarial survival of heart-lung and bilateral segmental lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. *J. Heart Lung Transplant* 1996, 15, 371.

Wpłynęła: 24.08.2004

Adres: III Klinika Chorób Płuc IGIChP, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa