



Rechazo ?



Rechazo Agudo en Trasplante Renal

Dra. Liliana Gonzales Hamada

Servicio Trasplante Renal

Hospital Nacional Guillermo Almenara

Sumario

- 1.-Introduccion
- 2.-Inmunologia del rechazo agudo.
- 3.-Tipos de Rechazo
 - Hiperagudo
 - Acelerado
 - Agudo
 - Crónico
- 4.-Avances en la Clasificación de Banff.
- 5.-Diagnostico Clínico y nuevo biomarcadores
- 6.-Tratamiento del Rechazo Agudo
- 7.-Futuro del Trasplante sin Inmunosupresión

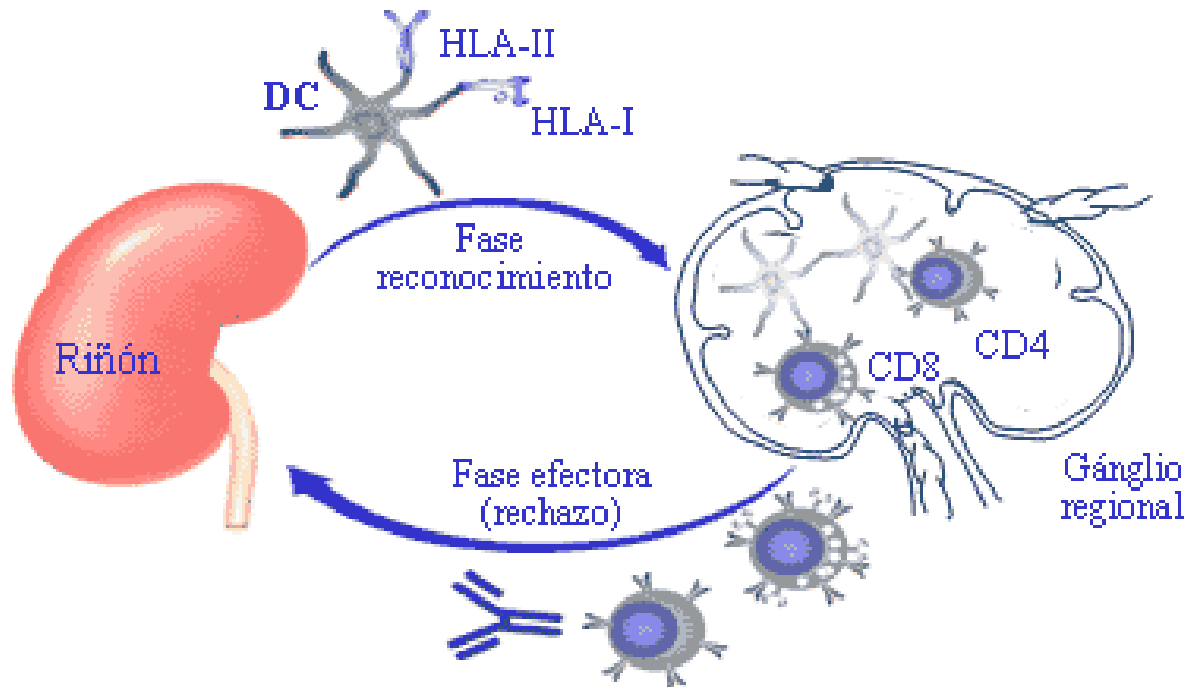
Introducción

- el rechazo mediado por anticuerpos o humoral aparece hoy como un peligro para la supervivencia de los injertos a corto y a largo plazo.
- En los últimos años cada vez hay mayor evidencia de que la pérdida de los injertos a largo plazo se asocia y a menudo son precedidas por la aparición de Ab HLA postrasplante.
- Los mecanismos de tolerancia necesarios para poder disminuir o retirar la terapia inmunosupresora.

INMUNOLOGÍA DEL RECHAZO AGUDO

Aloreconocimiento

Proceso por el cual los linfocitos T del receptor (CD4,CD8) reconocen las moléculas de histocompatibilidad del órgano trasplantado.



Sistema Inmune y Rechazo

Celulas Respuesta Inmune

1) Celulas Presentadoras de Antigeno

- Celulas Dendriticas
- Macrofagos
- Cel B activadas

2) Celulas B y anticuerpos

- Anticuerpos pre-formados
- Anticuerpos Naturales

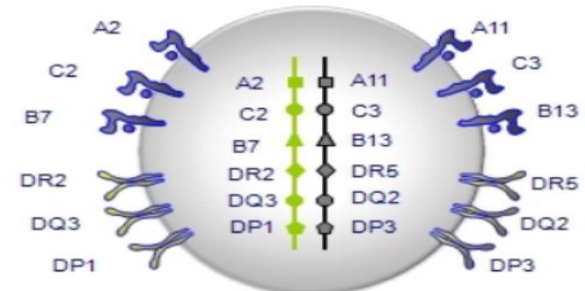
3) Celulas T

4) Otras Celulas

- Celulas Natural killer
- Monocitos/Macrofagos

Ag / Respuesta Inmune

- Antigenos involucrados
- Sistema ABO
- Sistema HLA CLASE I y II
- Ag endoteliales
- Ag monocitarios
- Receptor de Angiotensina II tipo I
- Desconocidos



Activación de la cel T y Rechazo del Injerto Renal

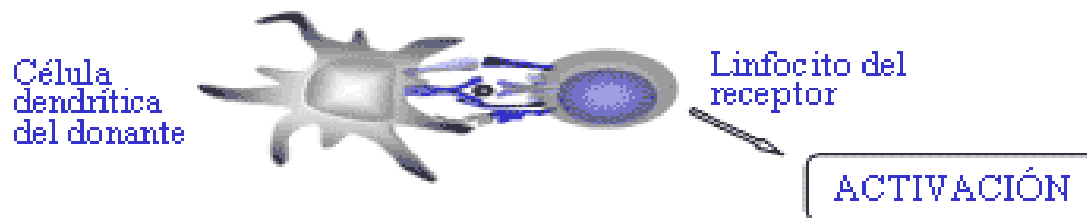
Activacion Directa

- Reconocimiento de una molécula MHC mostrada por la APC del donante en el injerto
 - Involucra cel T CD8⁺ y CD4⁺.

Activacion Indirecta

- MHC es procesado y presentado por APC del receptor.
- Involucra solo cel T CD4⁺.
- La presentación del Ag es dada por MCH clase II.

A. Alorreconocimiento directo.

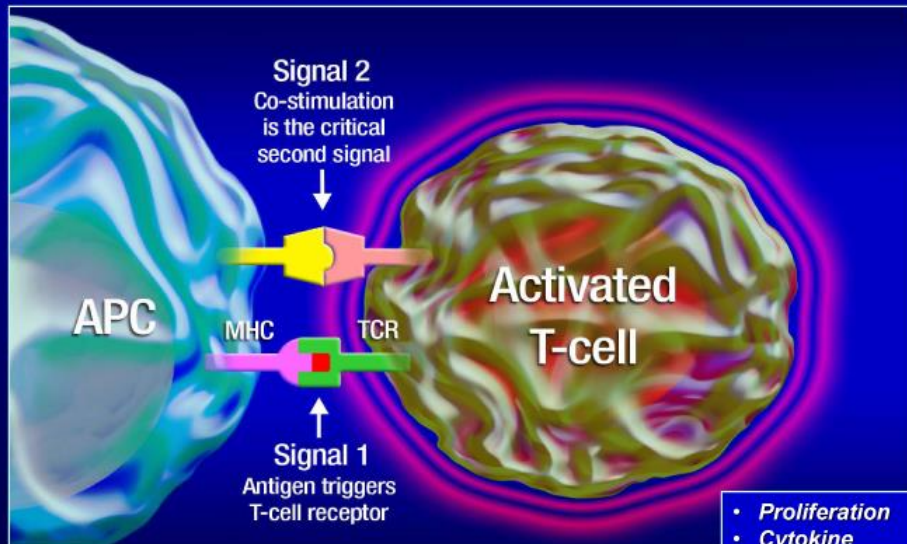


B. Alorreconocimiento indirecto.

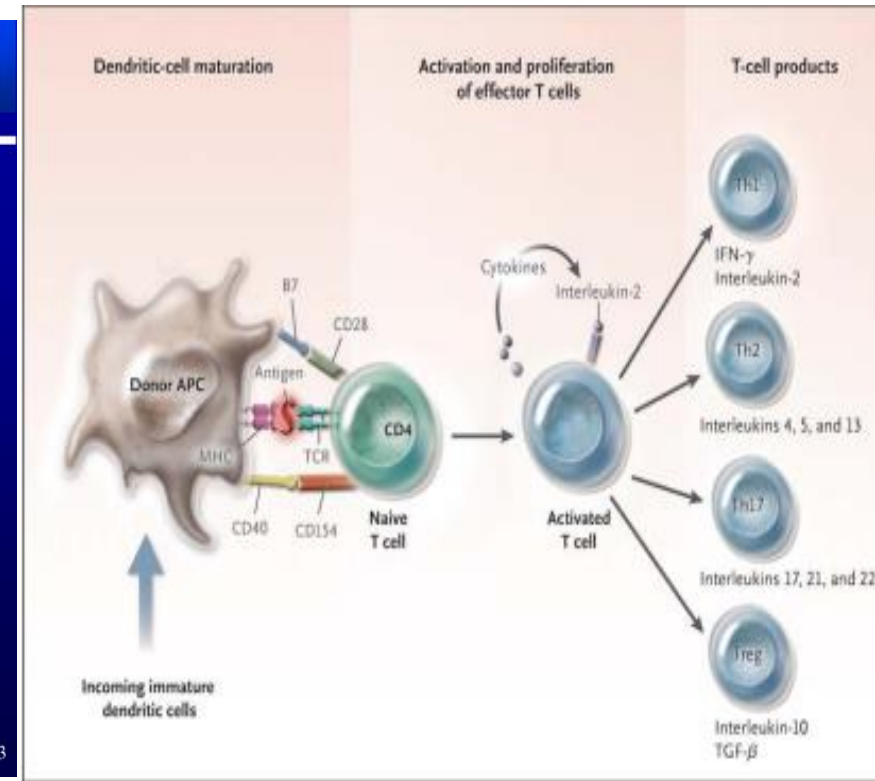


Subtipos de linfocito T

Two signals are required for full T-cell activation



- Proliferation
- Cytokine production



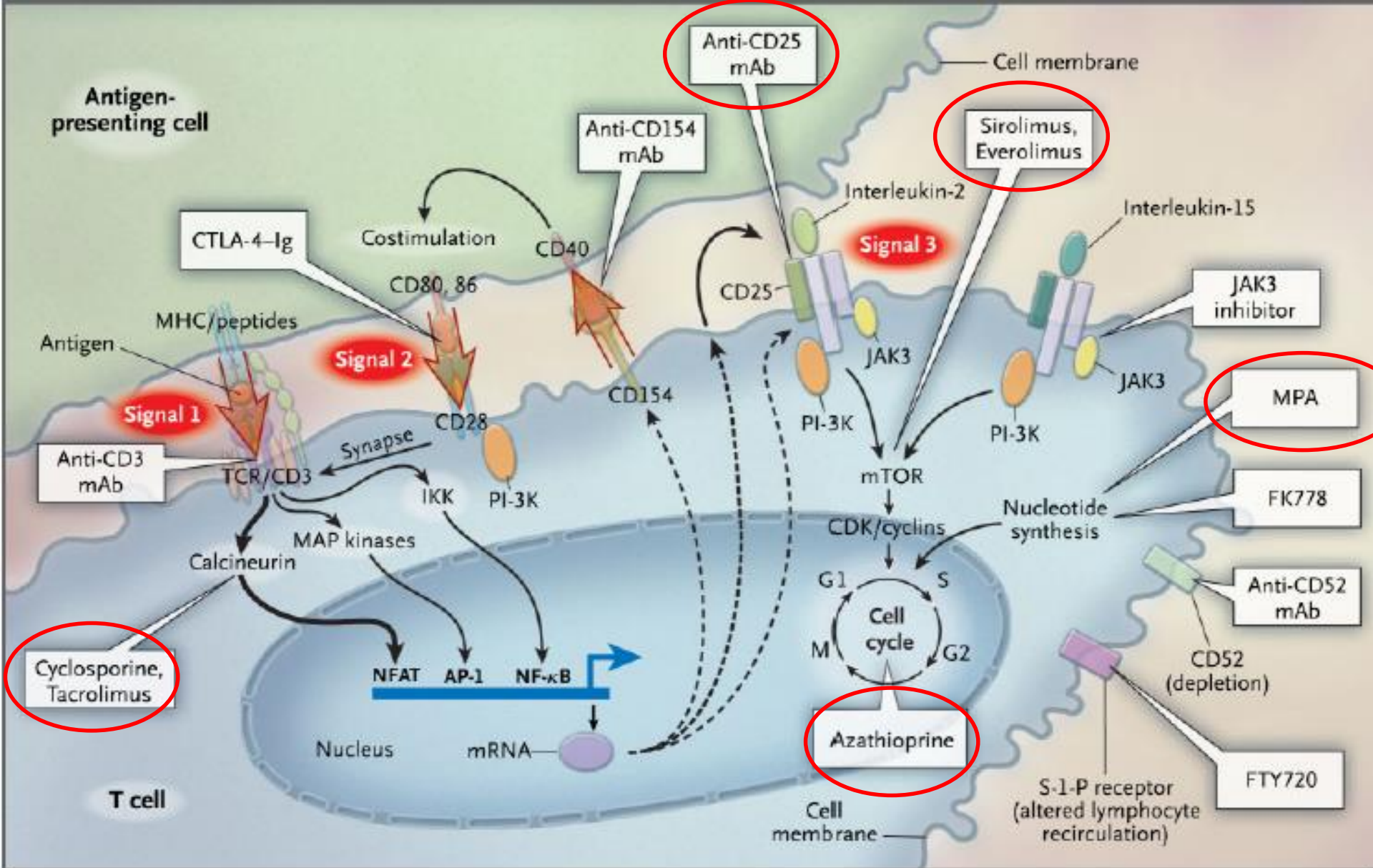


Figure 2. Individual Immunosuppressive Drugs and Sites of Action in the Three-Signal Model.

Anti-CD154 antibody has been withdrawn from clinical trials but remains of interest. FTY720 engagement of sphingosine-1-phosphate (S-1-P) receptors triggers and internalizes the receptors and alters lymphocyte recirculation, causing lymphopenia. Antagonists of chemokine receptors (not shown) are also being developed in preclinical models. MPA denotes mycophenolic acid.

TIPOS DE RECHAZO

Tipos de Rechazo

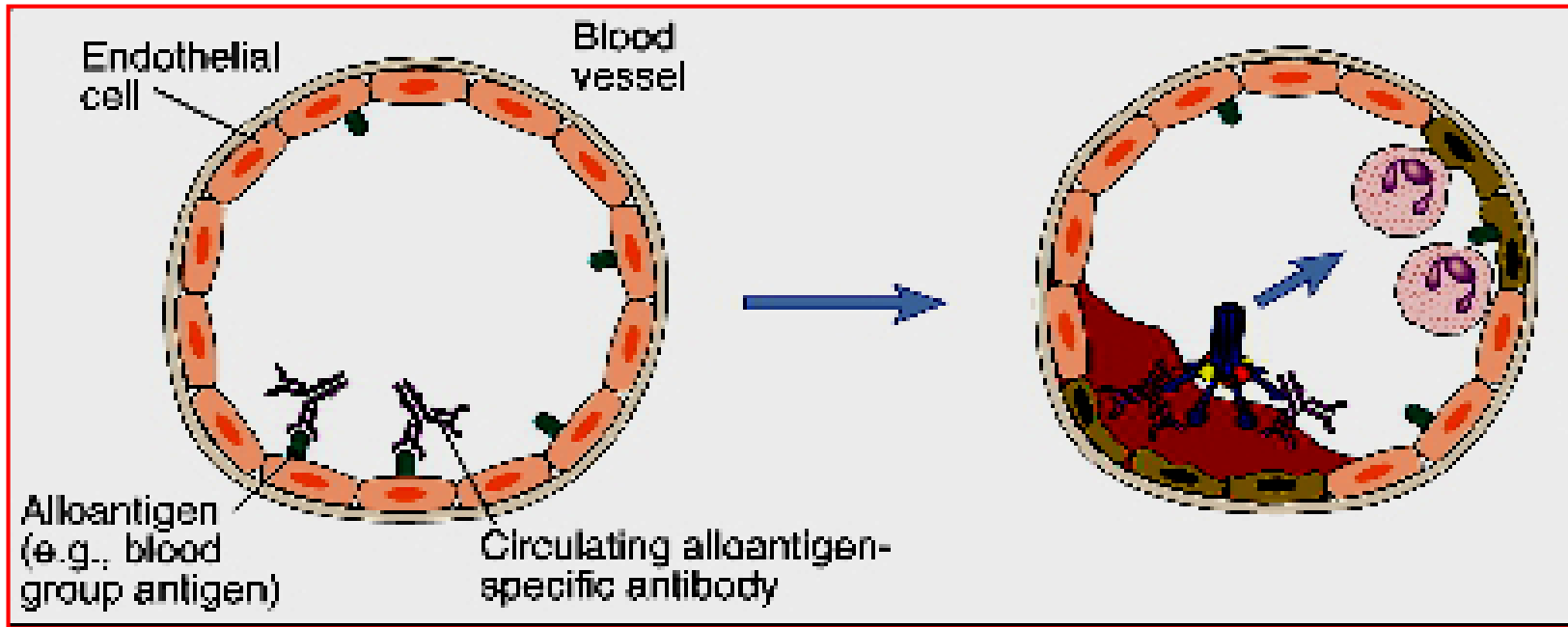
Tipo de Rechazo	Tiempo Necesario	Causa
Hiperagudo	Minutos - horas	Ac frente a células del donante preexistentes y complemento
Acelerado	Días	Reactivación de células T sensibilizadas previamente
Agudo	Días – semanas	Activación primaria de las células T
Crónico	Meses - años	Causas poco claras: anticuerpos, inmunocomplejos, reacciones celulares lentas, recidiva de la enfermedad original

Rechazo Hiperagudo

- Inicia minutos/horas post anastomosis.
- Anticuerpos Pre-existentes en el receptor contra los Ag endoteliales del donante
- Activación de la cascada del complemento
- Oclusión trombotica del injerto
- El riñon aparece flacido y moteado



Rechazo Hiperagudo

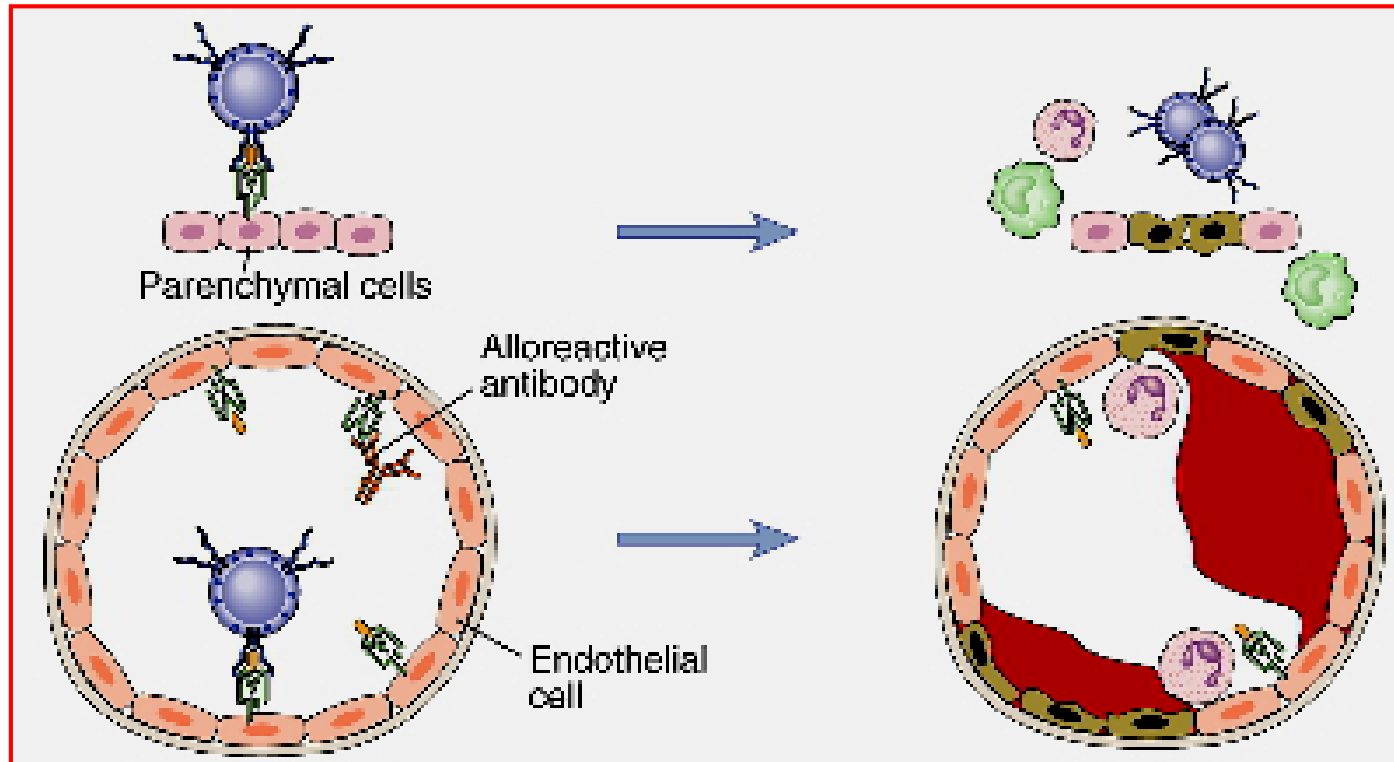


1. Ab pre-formados
2. Activacion del complemento
3. Merginacion de neutrofilos
4. inflamacion
5. Formacion de trombos

Rechazo Agudo

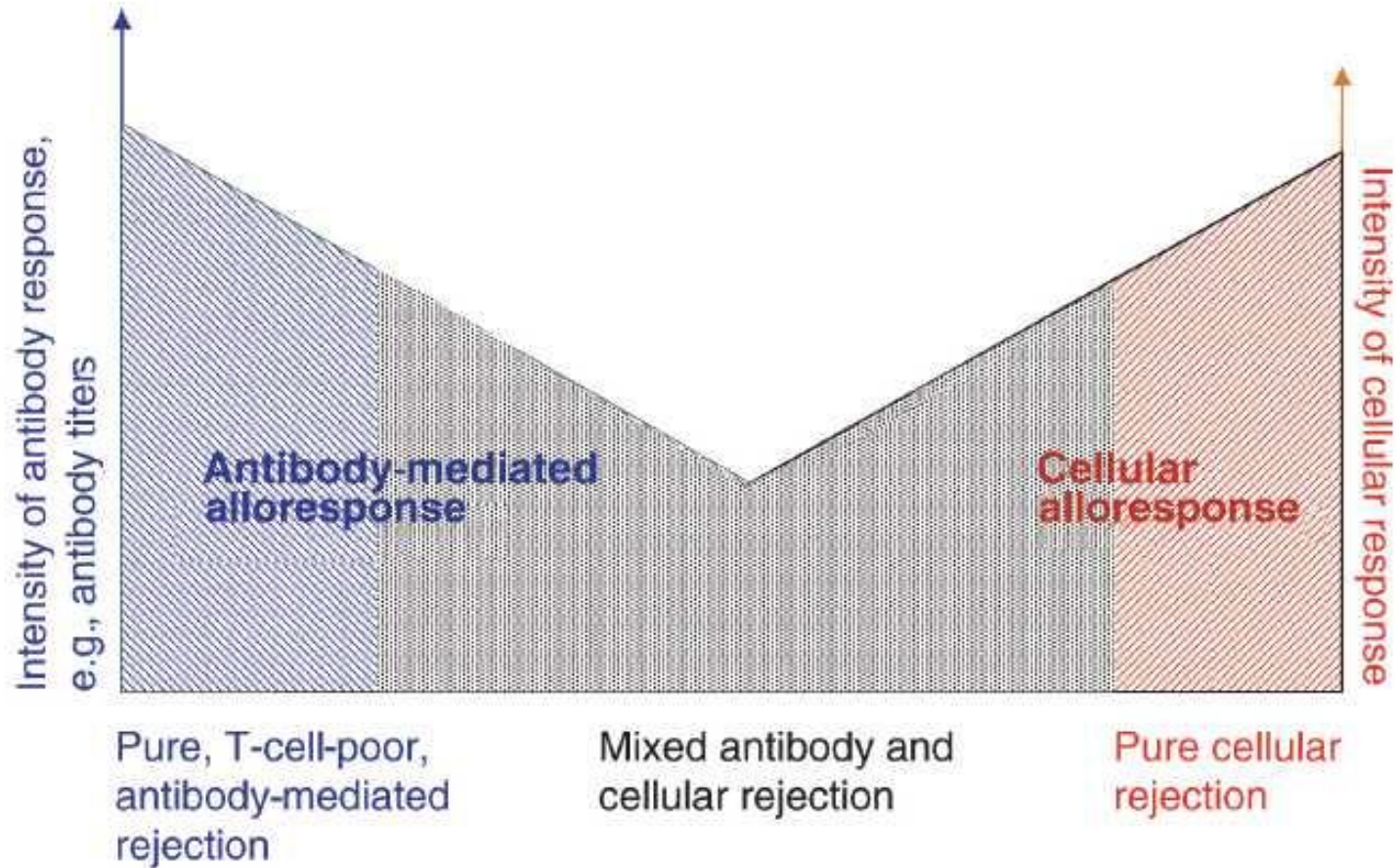
- Ocurre en los primeros días tras el trasplante. El dx es por BXR.
- Puede ser túbulo-intersticial o vascular.
 - RA IA-IB: Tubulo-Intersticial
 - RAIIA-IIB: Vascular
 - RAIII : Vascular+Necrosis Fibrinoide
- El rechazo agudo celular tiene una altísima respuesta al tratamiento, siendo de mucho peor pronóstico el rechazo vascular.
- Sintomatología; aumento de la consistencia y dolor en el injerto, oliguria, ganancia de peso, HTA, incremento de la creatinina.

Rechazo Agudo



1. Cel T, macrofagos y Abs,
2. Miocitos y daño endotelial,
3. Inflamacion

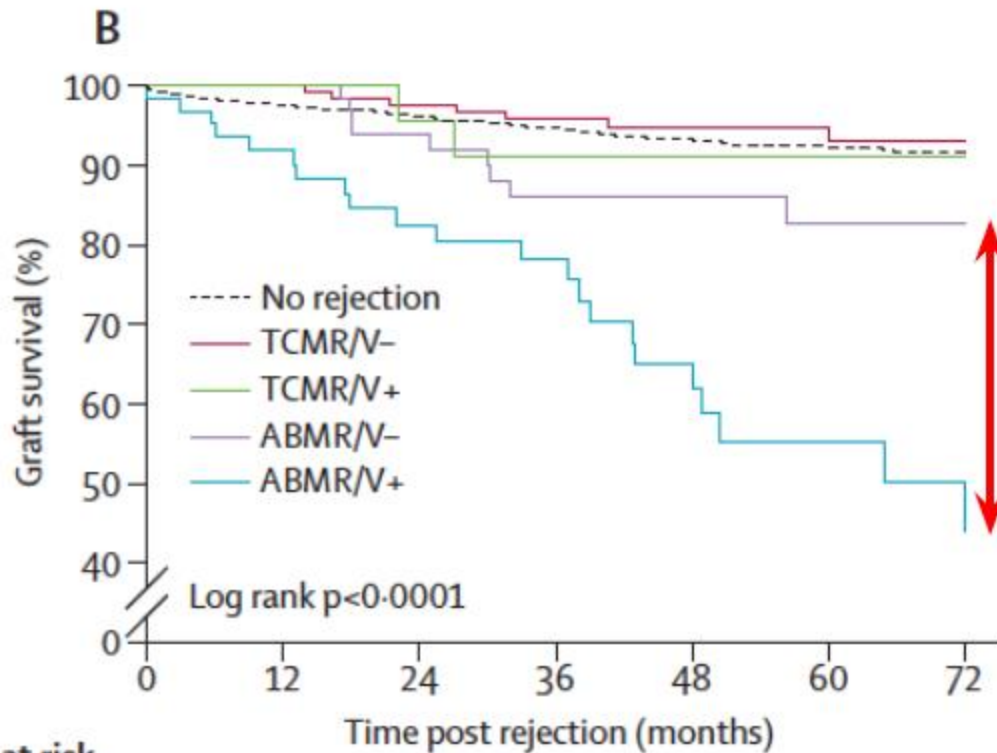
Rechazo Humoral Vs Celular



Nickeleit et al, KI 2007

El rechazo mixto celular y humoral puede responder a Tacrólimus y micofenolato (Sun et alt, KI 2007)

Rechazo Vascular Vs TI

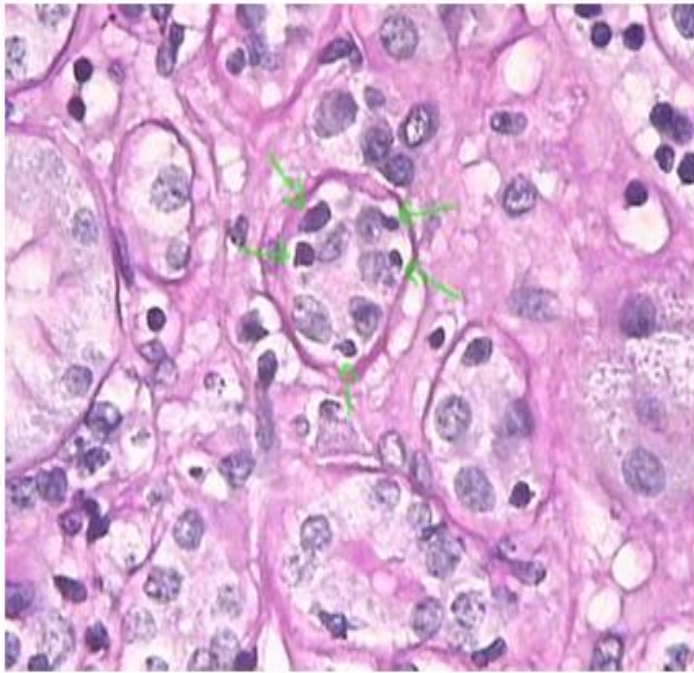


Number at risk

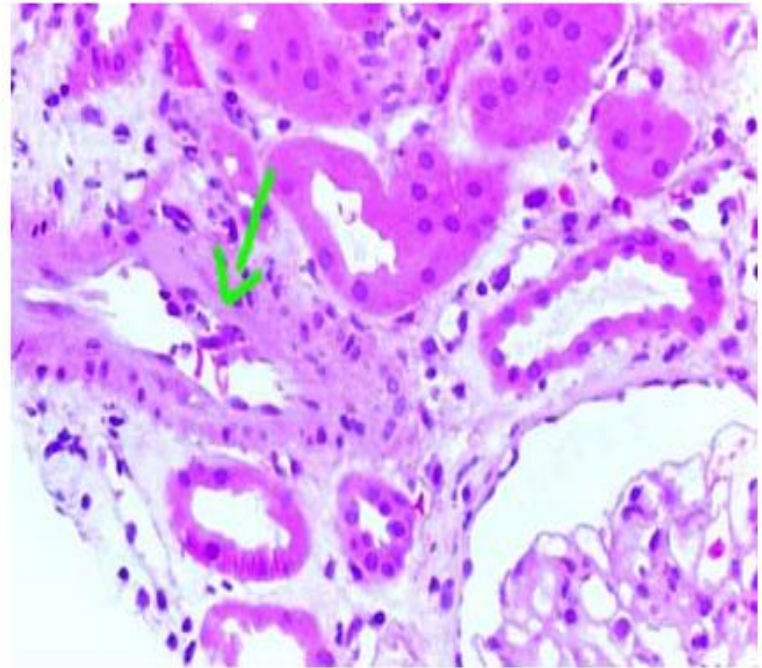
	0	12	24	36	48	60	72
No rejection	1777	1600	1408	1152	933	673	473
TCMR/V-	139	136	121	101	77	54	29
TCMR/V+	26	26	23	20	15	12	4
ABMR/V-	73	68	56	42	28	19	7
ABMR/V+	64	52	41	32	21	12	9

Rechazo Agudo

- Tubulointerstitial

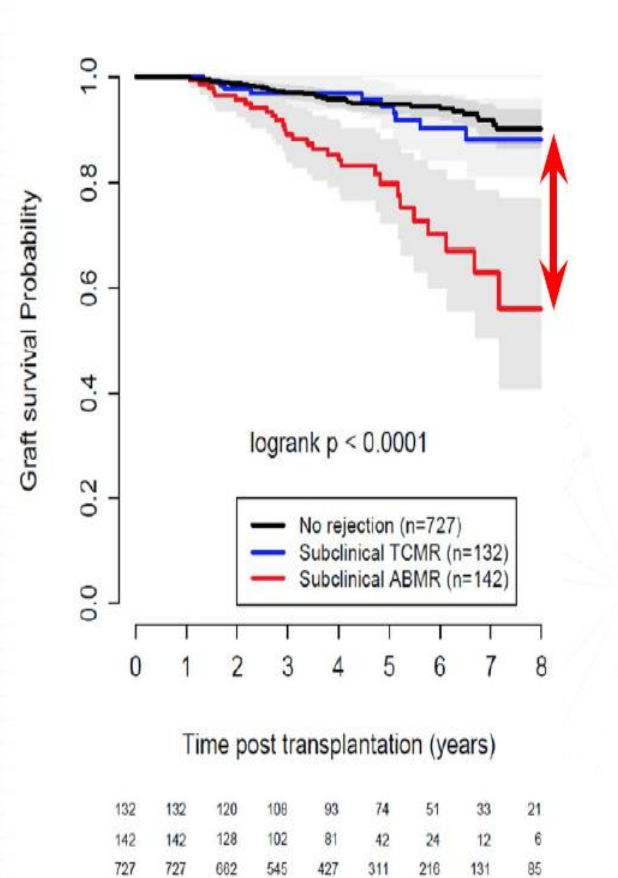


- Vascular



Rechazo Agudo subclínico

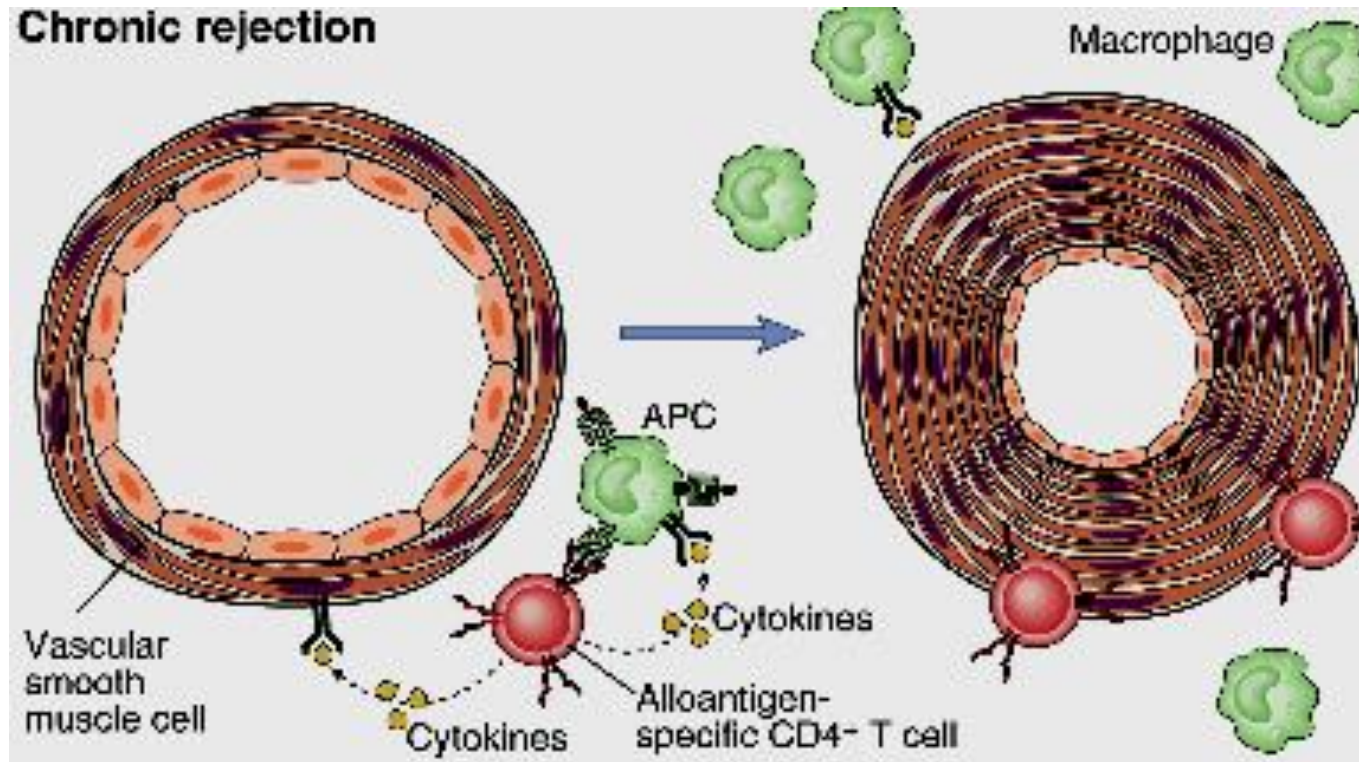
- Rechazo sin expresión clínica, aparece entre un tercio y la mitad de los pacientes que reciben trasplante renal, por lo general en los primeros 3 meses de postrasplante.
- Se ha demostrado que existe estrecha asociación entre procesos de rechazo agudo subclínico y aparición de rechazo crónico por lo que cobra gran importancia la pesquisa de esta complicación en los pacientes que reciben trasplante renal.



Rechazo Cronico

- Caracterizado por fibrosis y anormalidades vasculares con perdida de la funcion del injerto en un periodo de tiempo prolongado.
- Puede darse en cualquier momento de la evolución del trasplante.
- El mecanismo principalmente involucrado es de tipo humoral por un trastorno de la tolerancia huésped/injerto.

Rechazo Cronico



1. Macrofago – Cel T cell
2. Hiperplasia concentrica medial
3. Chronic DTH reaction

RECHAZO AGUDO CELULAR

Rechazo Agudo celular

- Rechazo celular del primer año (sobre todo primer trimestre)
 - La frecuencia de todos los rechazos agudos es de 10-25%
 - El 70-80% son rechazo celular (sobre todo en el primer trimestre)
- Rechazos celulares tardíos (luego del 3er mes)
 - se vinculan con inmunodepresión insuficiente
 - baja adherencia a inmunodepresión
 - Son resistentes al tratamiento

Banff: Rechazo mediado por células T

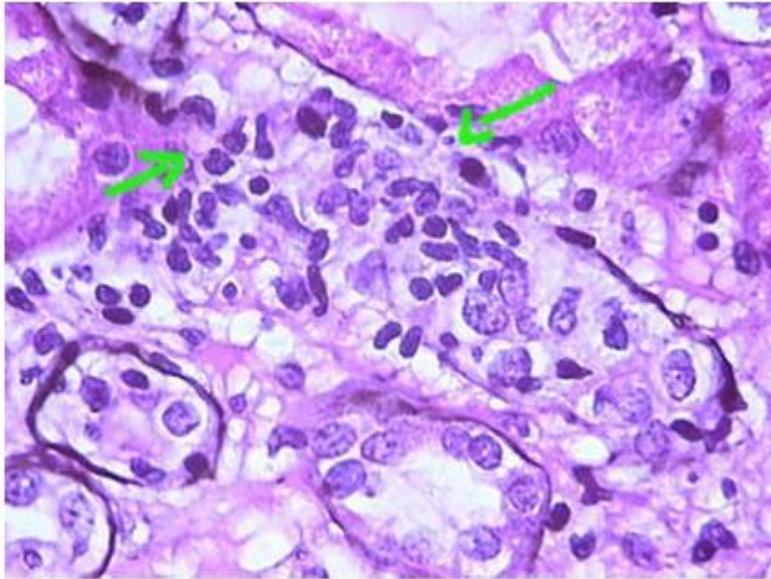
4. Rechazo mediado por células T (puede coincidir con otras categorías)

-Rechazo agudo mediado por células T

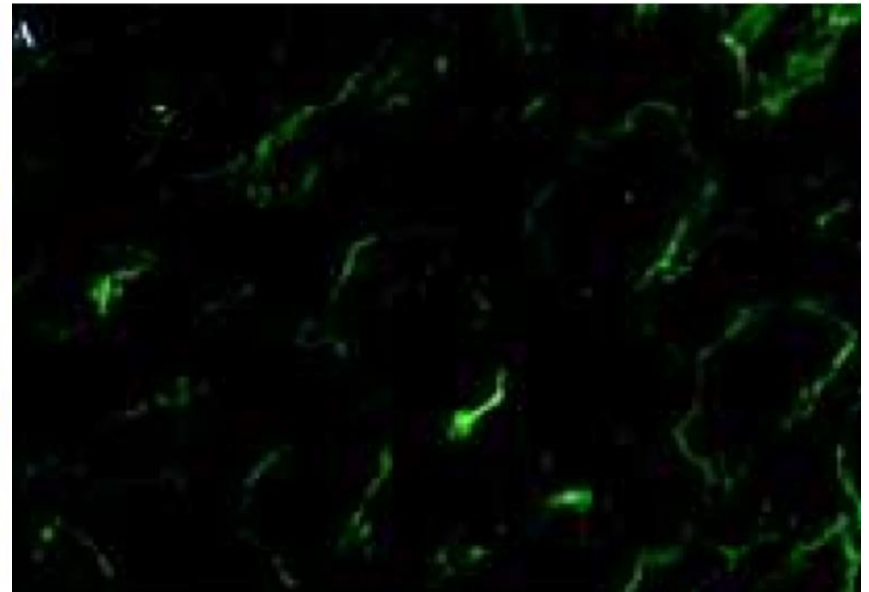
- IA: Inflamación intersticial >25% y tubulitis moderada (t2)
- IB: Inflamación intersticial >25% y tubulitis severa (t3)
- IIA: Arteritis intimal leve a moderada (v1)
- IIIB: Arteritis intimal severa obstruyendo >25% de la luz (v2)
- III. Arteritis transmural o necrosis fibrinoide de la pared con inflamación linfocitaria

Rechazo Agudo Celular

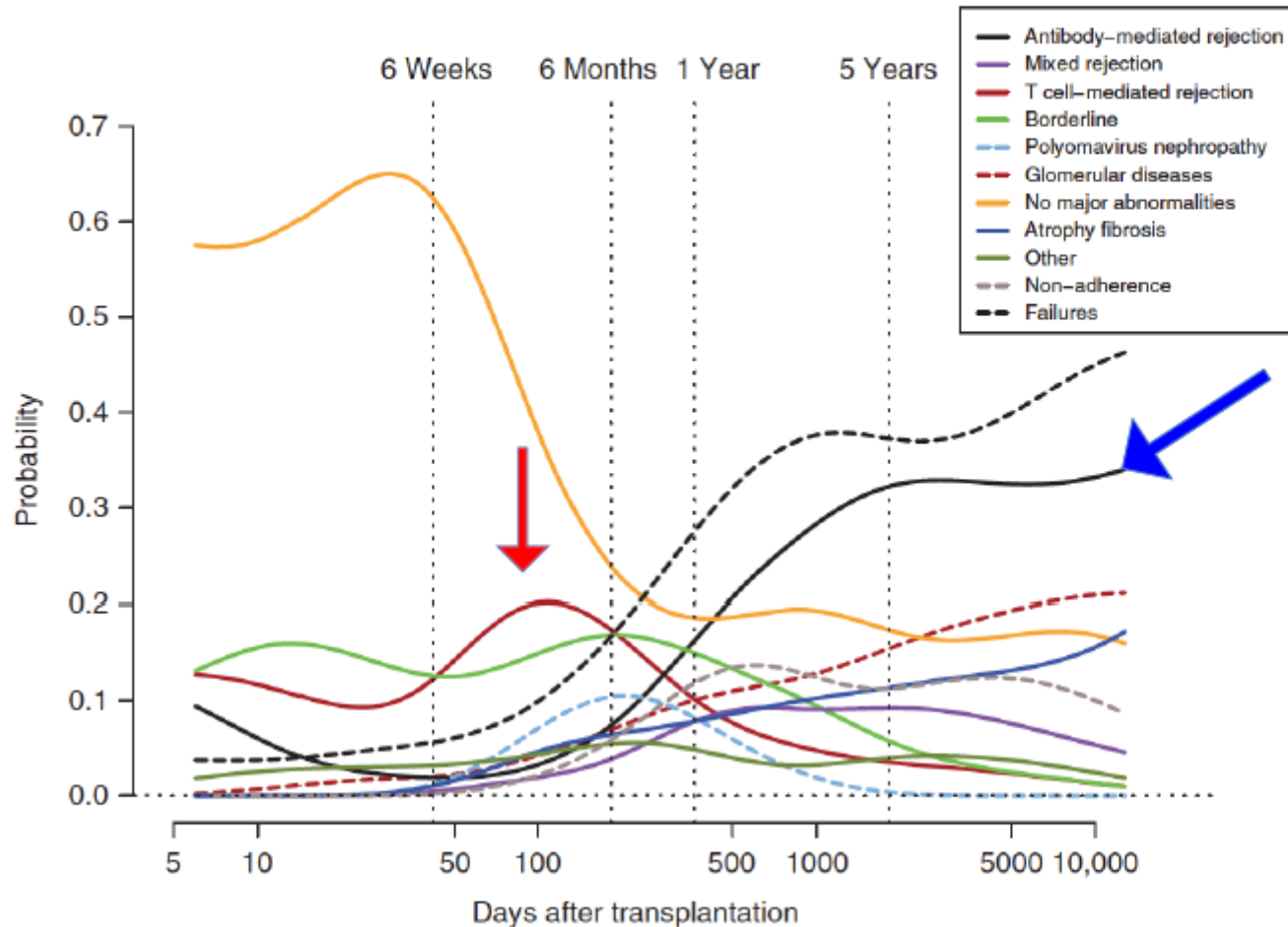
- Tubulitis



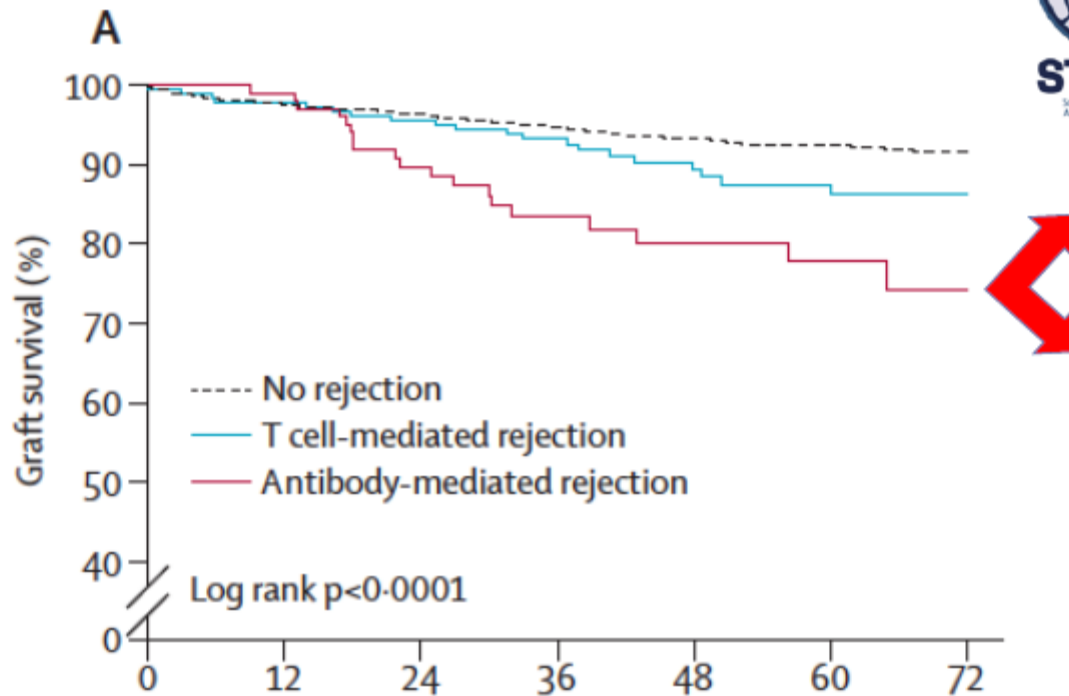
- Ausencia de C4d



Rechazo Vs Tiempo



Rechazo y sobrevida



Number at risk		0	12	24	36	48	60	72
No rejection	1777	1600	1408	1152	933	673	473	
T cell-mediated rejection	192	182	163	134	101	71	37	
Antibody-mediated rejection	110	100	78	61	40	26	12	

Tratamiento RAC



6: TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO

- 6.1: Recomendamos hacer una biopsia antes de tratar un rechazo agudo, al menos que la toma de esta pueda retrasar sustancialmente al tratamiento. (1C)
- 6.2: Sugerimos tratar tanto el rechazo agudo subclínico como el limítrofe o borderline. (2D)
- 6.3: Recomendamos utilizar corticoesteroides como tratamiento inicial de un rechazo celular agudo. (1D)
- 6.3.1: Sugerimos añadir o reinstaurar el tratamiento de mantenimiento con prednisona en pacientes que no estén recibiendo esteroides y que tienen un episodio de rechazo. (2D)
- 6.3.2: Sugerimos utilizar anticuerpos depletores de linfocitos u OKT3 para el tratamiento tanto del rechazo celular agudo que no responde a corticoesteroides, como para el rechazo celular agudo recurrente. (2C)

RECHAZO AGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS

RAH

- Uno de los principales problemas en TR.
- La incidencia de rechazo agudo humoral (RAH) alcanza a un 10%-15%
- Los estudios realizados en los últimos años han permitido identificar una serie de lesiones histológicas sugestivas de RAH: tales como capilaritis, glomerulitis o necrosis fibrinoide.
- El avance mas importante en el Dx RAH ha sido la correlacion de depositos C4d en CPTy la presencia de DSA

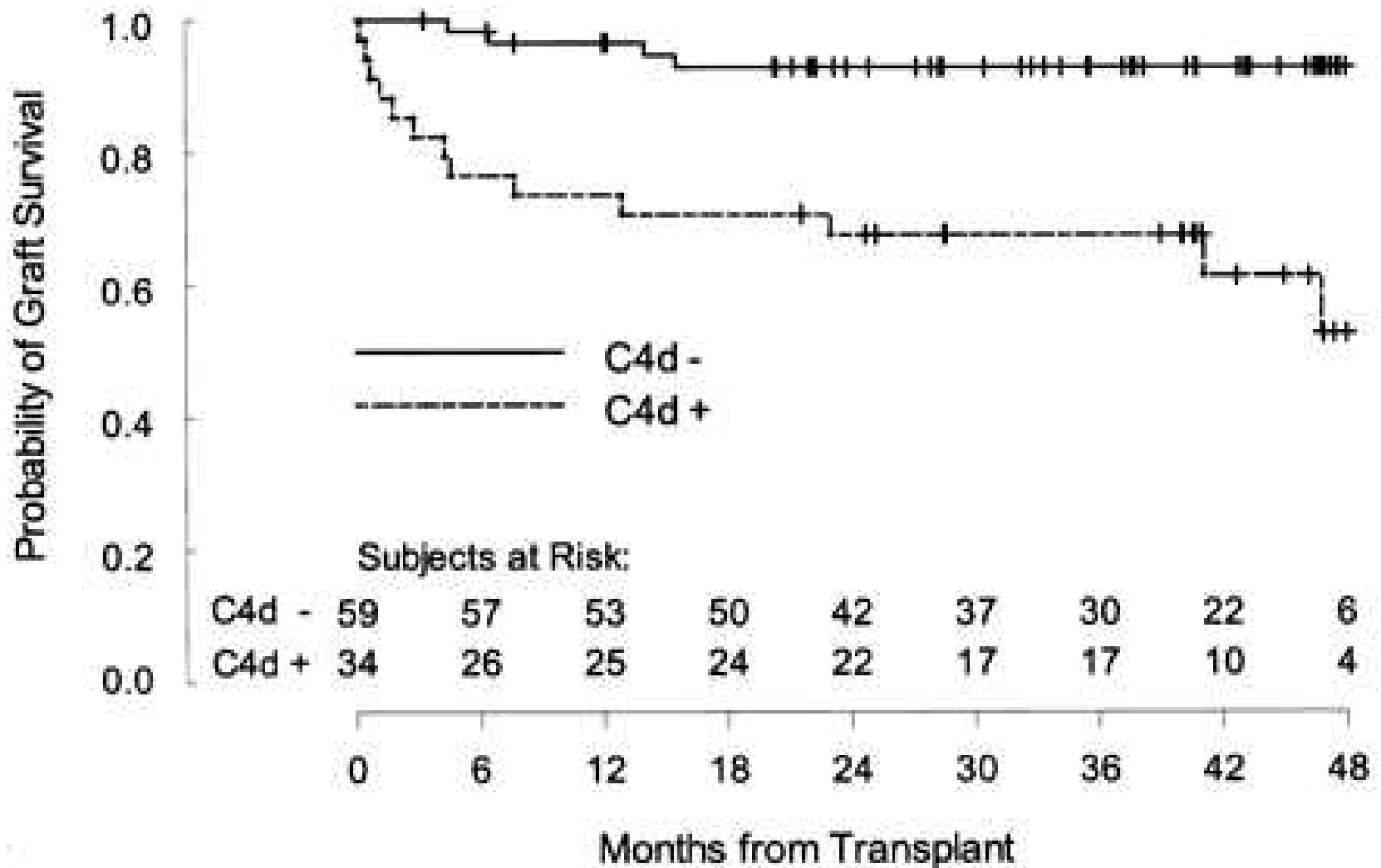
Historia Criterios Dxs

- 1990, Halloran profundizó el estudio de los mecanismos humorales del rechazo.
- 1993, Feutch describe la importancia de los depósitos de C4d, como marcador que manifiesta un mecanismo humoral de rechazo del injerto.
- 2003 consenso de Banff : criterios histopatológicos diagnósticos del rechazo agudo humoral (RAH)
- 2005 Banff : se establecieron los criterios que definen el rechazo crónico humoral.

Patología del RAH

- RAH, presencia de neutrófilos en los capilares peritubulares y glomerulares, vasculitis o necrosis fibrinoide de arterias y arteriolas a la microscopía de luz y depósitos de C4d difusos en capilares peritubulares.
- Se han descrito tres tipos histomorfológicos de RAH o precoz:
 - 1: tipo Necrosis Tubular Aguda (NTA)
 - 2: tipo capilar
 - 3: con necrosis fibrinoide arterial.
- Los estudios con inmunofluorescencia para detección de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA), factores del complemento (C3, C4 y C1q) y fibrina han resultado ser poco específicos.

C4d y sobrevida del injerto



Banff 97: Categorías de diagnóstico de la Biopsia renal. Actualización 09

1. Normal

2. Cambios mediados por anticuerpos (puede coincidir con categorías 3, 4, 5 y 6)

Se basa en la demostración de anticuerpos antidonante circulantes, C4d⁺ y patología del injerto

a) Depósitos de C4d sin evidencia morfológica de rechazo activo

C4d⁺, presencia de anticuerpos antidonante circulantes, ausencia de signos de rechazo agudo o crónico celular o humoral (p. ej., g0, cg0, ptc0), no laminación ptc (<5 láminas en microscopio electrónico), no NTA-like con mínima inflamación. Casos con cambios *borderline* simultáneos se consideran indeterminados

b) Rechazo agudo mediado por anticuerpos^b

C4d⁺, presencia de anticuerpos antidonante circulantes y evidencia morfológica de daño tisular agudo, como (tipo/grado):

- I. NTA-like, mínima inflamación
- II. Inflamación en capilares peritubulares y/o glomerulares (ptc/g >0) y/o trombosis
- III. Arterial, v3

c) Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos^b

C4d⁺, presencia de anticuerpos antidonante circulantes y evidencia morfológica de daño tisular crónico, tales como dobles contornos en capilares glomerulares y/o multilaminación de membrana basal de capilares peritubulares y/o fibrosis intersticial/atrofia tubular y/o engrosamiento fibrointimal en arterias

3. Cambios *borderline*: «sospecha» de rechazo agudo mediado por células T (puede coincidir con categorías 2, 5 y 6). Esta categoría se usa cuando no hay arteritis intimal, pero sí hay focos de tubulitis (t1, t2 o t3) con leve infiltración intersticial (i0 o i1) o infiltración intersticial (i2, i3) con leve tubulitis (t1)

4. Rechazo agudo mediado por células T (puede coincidir con categorías 2, 5 y 6)

a) Rechazo agudo mediado por células T (tipo/grado)

- IA. Casos con inflamación intersticial significativa (> 25% del parénquima afectado, i2 o i3) y focos de moderada tubulitis (t2)
- IB. Casos con inflamación intersticial significativa (>25% del parénquima afectado, i2 o i3) y focos de tubulitis grave (t3)
- IIA. Casos con arteritis intimal leve-moderada (v1)
- IIB. Casos con arteritis intimal grave que afecta a >25% del área luminal (v2)
- III. Casos con arteritis «transmural» y/o cambios fibrinoides arteriales y necrosis de células de capa media muscular con infiltrado inflamatorio linfocítico acompañante (v3)

b) Rechazo crónico activo mediado por células T

«Vasculopatía crónica del injerto» (fibrosis de la íntima arterial con infiltrado inflamatorio mononuclear en la fibrosis, formación de neointima)

5. Fibrosis intersticial y atrofia tubular sin evidencia de ninguna etiología específica (puede incluir esclerosis vascular y glomerular no específicas, pero la gravedad se gradúa por los hallazgos túbulo-intersticiales)

Grado

- I. Fibrosis intersticial leve y atrofia tubular (<25% del área cortical)

Banff 2007

- Normal
- Cambios mediados por anticuerpos: tipo de lesión + C4d + ADE
- Cambios borderline
- Rechazo mediado por células T
- Fibrosis intersticial y atrofia tubular
- Otros cambios

Criterios de Banff para rechazo humoral agudo

1. Evidencia morfológica de daño agudo tisular en el órgano trasplantado.
 - a. Daño tubular agudo.
 - b. Neutrófilos y/o células mononucleares en capilares peritubulares y/o glomérulos, y/o trombosis capilar
 - c. Arteritis intimal/necrosis fibrinoide/inflamación intramural o transmural en arterias.
2. Evidencia inmunopatológica de actividad de anticuerpos: C4d y/o inmunoglobulinas en capilares peritubulares. >50%
3. Evidencia serológica de anticuerpos circulantes contra antígenos HLA u otros antígenos anti endotelio del donante
- 4.-Evidencia Clínica.

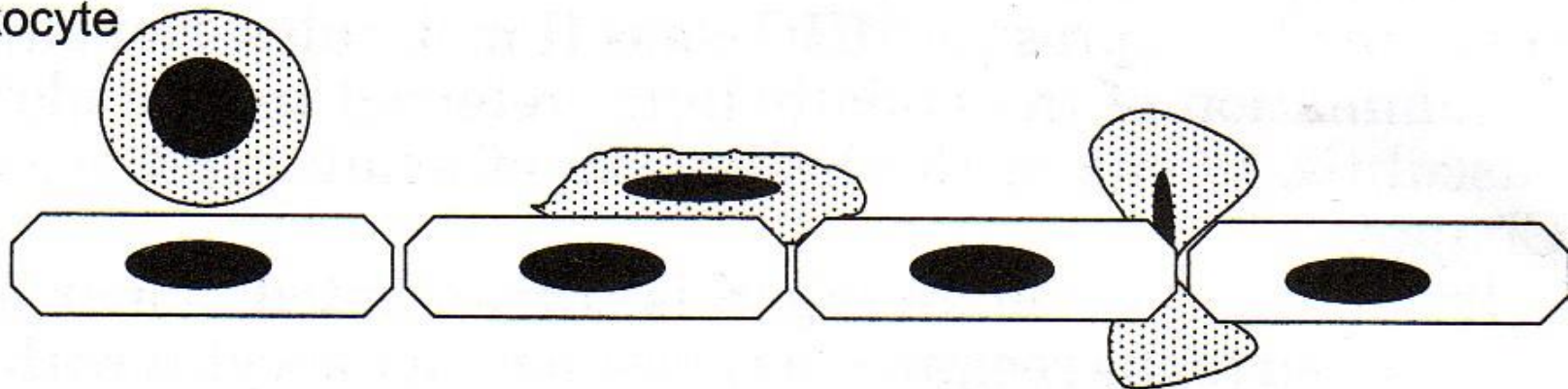
ROLLING

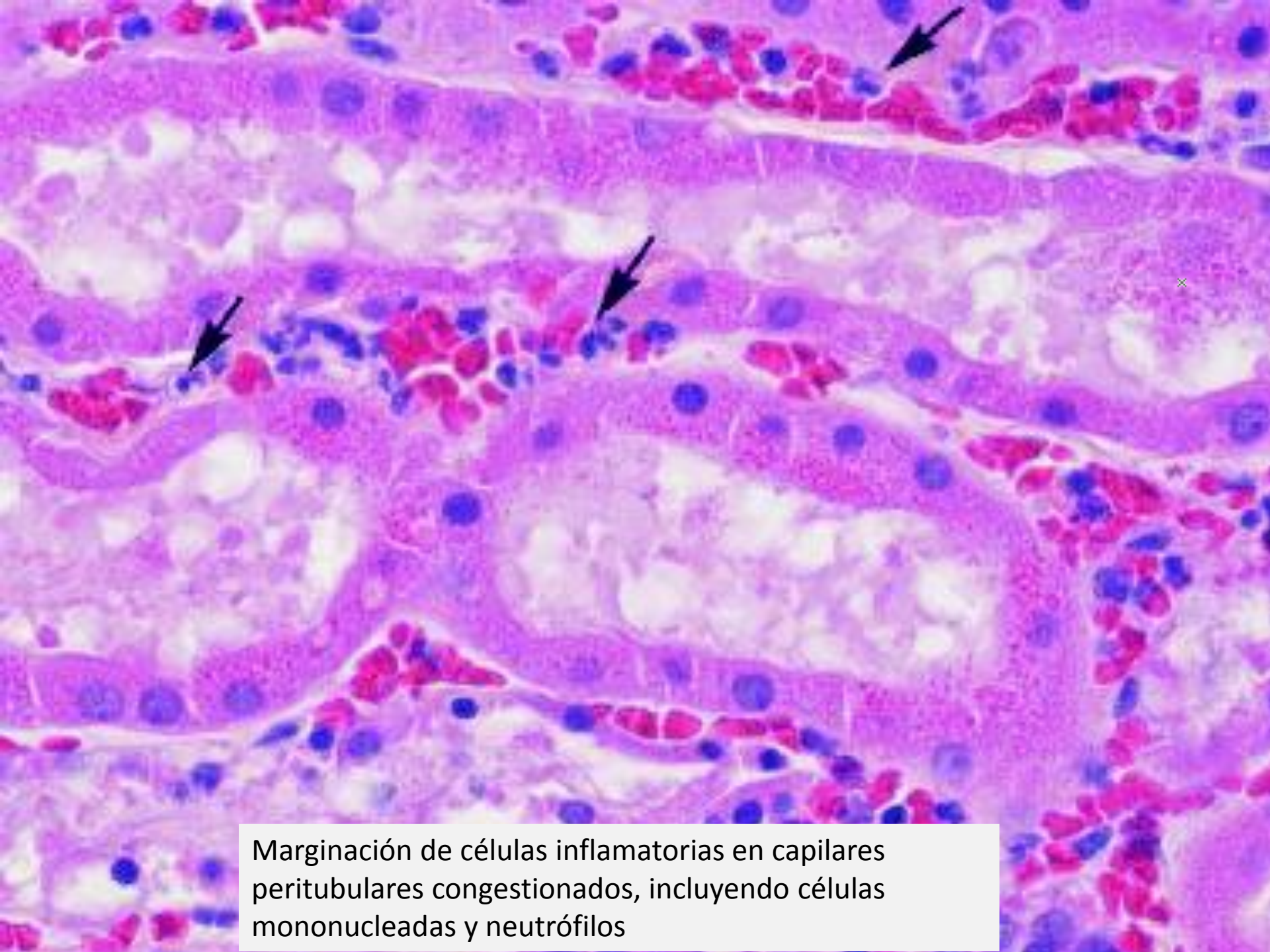
ADHESION

TRANSMIGRATION

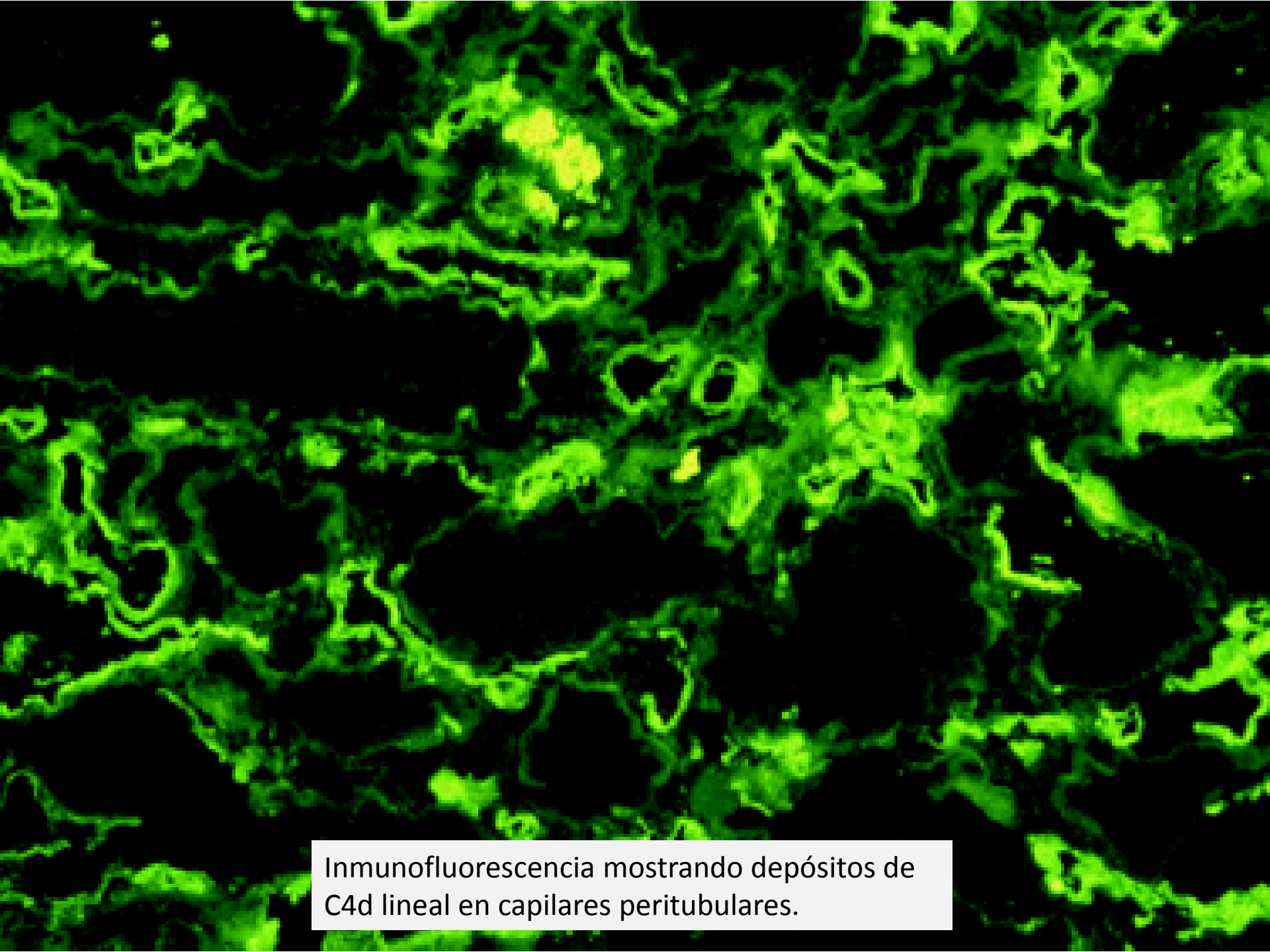
Leukocyte

Endothelial
cells



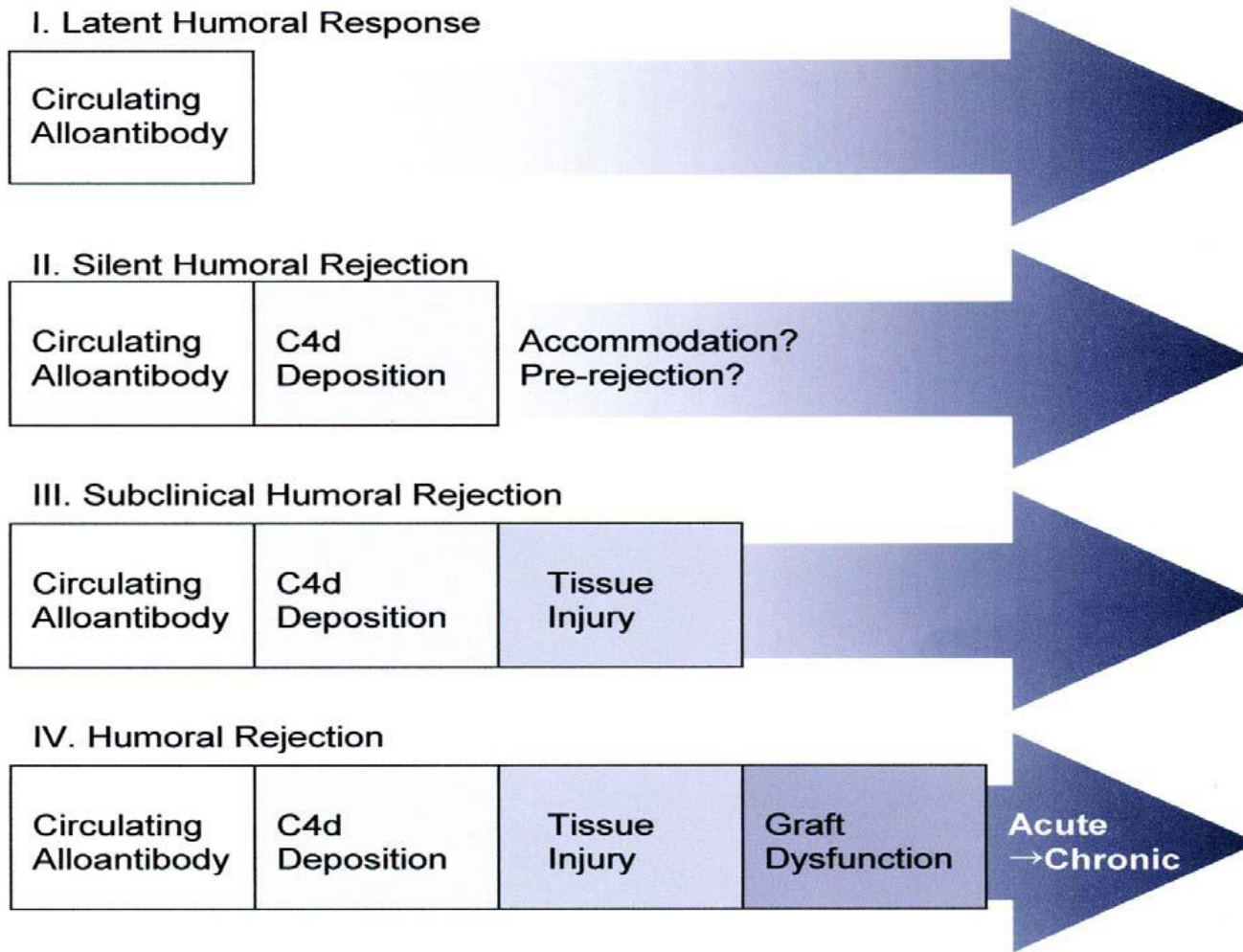


Marginación de células inflamatorias en capilares peritubulares congestionados, incluyendo células mononucleadas y neutrófilos

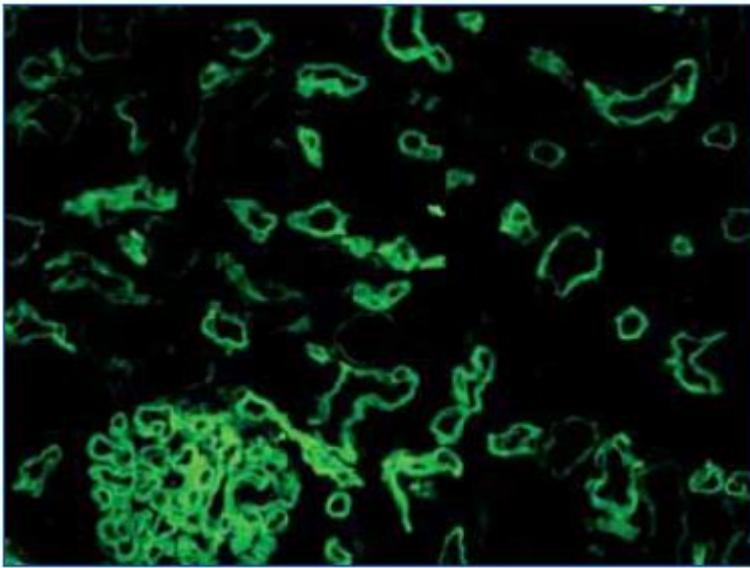


Inmunofluorescencia mostrando depósitos de C4d lineal en capilares peritubulares.

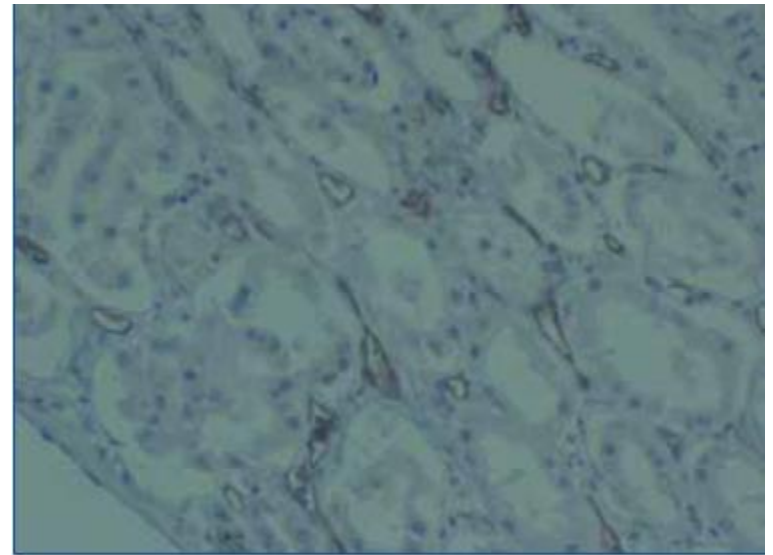
Estadios del rechazo mediado por anticuerpos



- Deposito C4d
Inmunofluorescencia



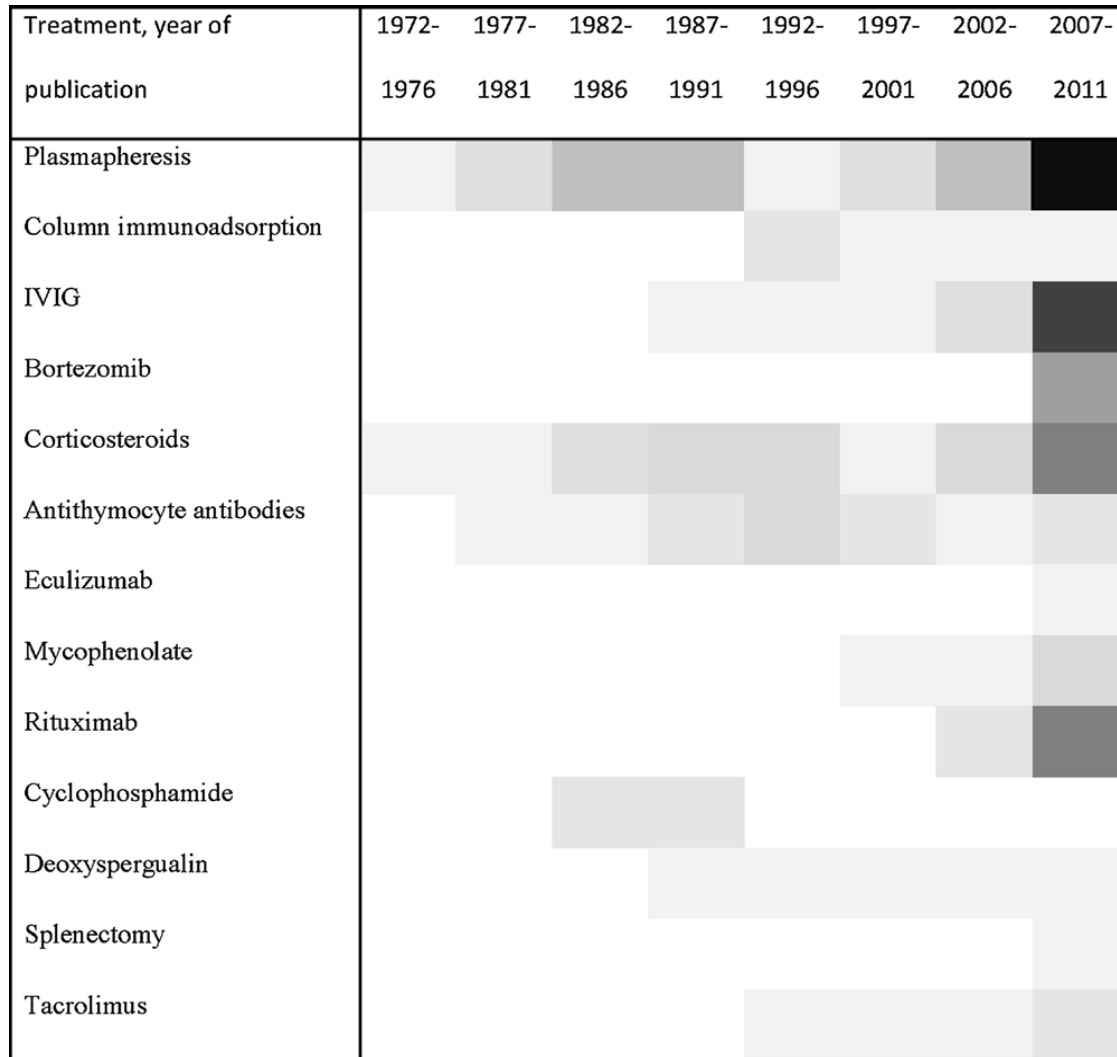
- Deposito C4d
Inmunohistoquímica



Rechazo Agudo Humoral : Tx

1. Plasmaféresis 5-7 sesiones en días alternos.
2. IVIg 500mg/Kg luego de la primera y segunda plasmaféresis y 200 mg/Kg en las restantes.
3. MTP 500 mg EV/día los 3 primeros días, prednisona 0.5 mg/Kg/d después.
4. Inmunosupresión de base con TAC(nivel 10-15ng/ml), Micofenolato Mofetil.
5. Monitorizar DSA
6. Administrar toda la medicación post plasmaféresis.
7. Considerar el uso de Rituximab en los casos refractarios.
8. GAT si existe evidencia de componente de rechazo celular
9. Re-biopsiar el injerto renal al terminar la terapia

Tratamiento del RAH



Esquemas de Tratamiento del RAH

- **Altas dosis de inmunoglobulina humana i/v**
Glantz D et al, Am J Transplant 2002, Jordan SC et al Transplantation 1998
- **Plasmaféresis con dosis bajas de Ig**
Montgomery RA et al Transplantation 2000, Zachary AA et al Transplantation
- **Anti-CD20 (Rituximab)**
Warren DS et al, Am J Transplant 2004
- **Esplenectomía**
Warren DS et al, Am J Transplant 2004

Altas dosis de Inmunoglobulinas

- **Mecanismo**
 - Muchas vías de Inmunomodulación
 - Red-Antiidiotípica
- **Ventajas**
 - Puede ser usada para desensibilizar pacientes en L.E, Post-trasplante para prevenir o tratar rechazo.
 - Puede administrarse en pacientes infectados
 - Menos cara que la plasmaferesis
 - De fácil aplicación
- **Desventajas**
 - Algunos no responden
 - No demostrada para títulos altos de ADE
- **Dosis**
 - 2 g/kg, distribuída en 3 a 5 administraciones en días contínuos

Plasmaferesis

- Extracción de volumen plasmático con reposición de albúmina e Ig (150 mg/kg)
- Objetivo: negativización de prueba cruzada
- Mecanismo: rápida remoción de Ac anti HLA
- Ventajas: alta tasa de respuesta aún a títulos de Ac altos, fácil de seguir títulos Ac y ver eficacia
- Desventajas: rebote, cara, alta inmunodepresión

Rituximab

- Mecanismo
 - deplección rápida y duradera de células B
- Ventajas:
 - Reduce las células precursoras responsables de la expansión clonal durante el RMA
 - Alta eficacia en reducir Ac cuando se combina con Ig o plasmaféresis
 - Bien tolerado. El efecto es reversible (4-6 meses)
- Desventajas
 - Los plasmocitos persisten en el bazo y médula ósea
- Dosis
 - 2-4 dosis de 375 mg/kg o 1 g

Timoglobulina

- La timoglobulina, droga que lleva 30 años en uso, es la única droga que produce apoptosis del linaje completo de célula B, incluyendo células plasmáticas, por lo cual no solo sirve para el control de proliferación de células T sino que también células B y tendría un rol en modular la respuesta y en el tratamiento del RAH.

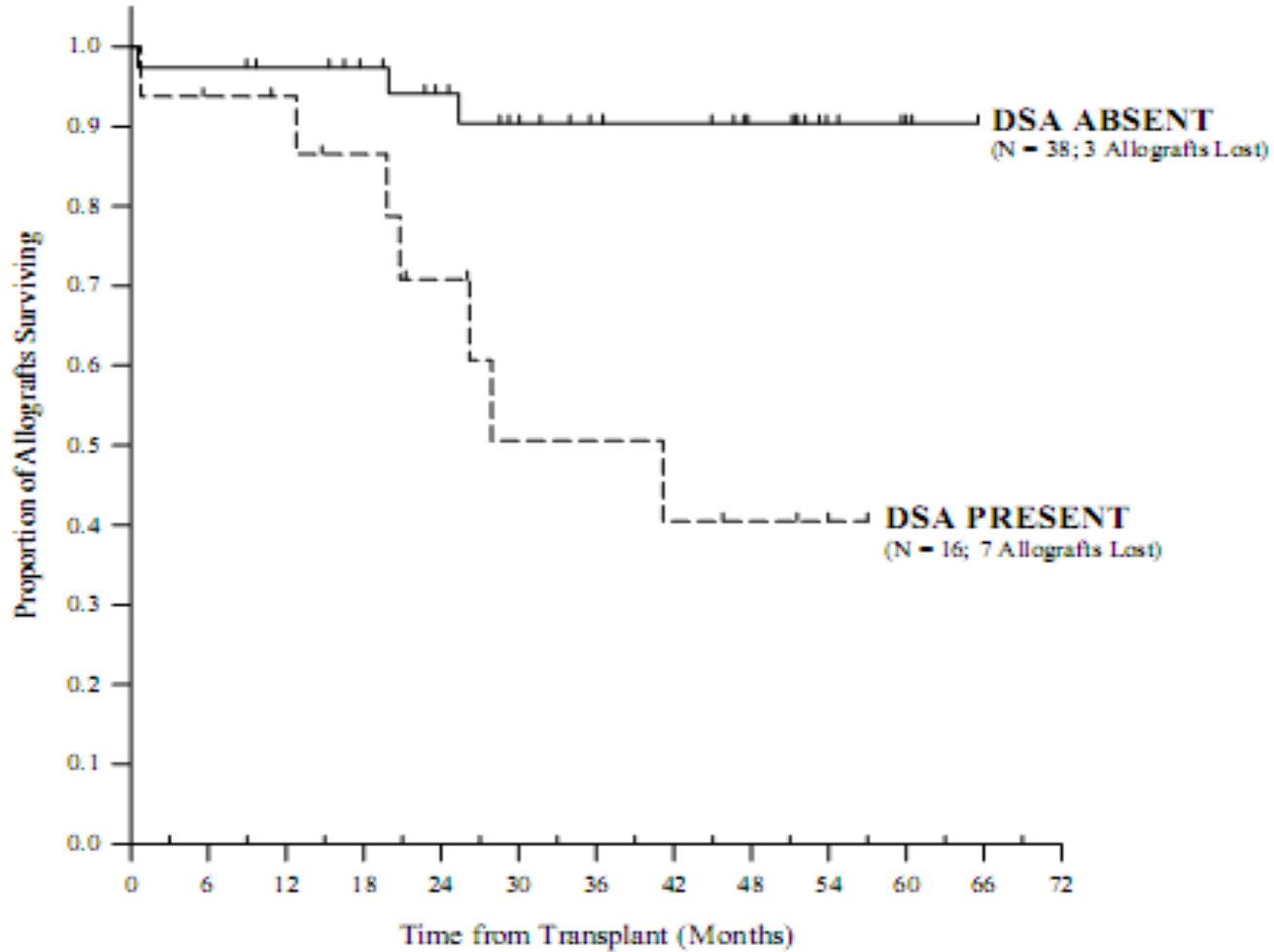
Eculizumab

- Ac monoclonal humanizado contra la proteína del complemento C5
- Previene la formación de complejo de ataque celular
- Aprobado inicialmente para hemoglobinuria paroxística nocturna, se extendió a SHU esporádico y epidémico y enfermedades mediadas por complemento.
- Previene y trata el rechazo agudo mediado por Abs
 - No es eficaz en todos los pacientes
 - Debe repetirse después de la plasmaféresis
 - No es eficaz para la lesión crónica

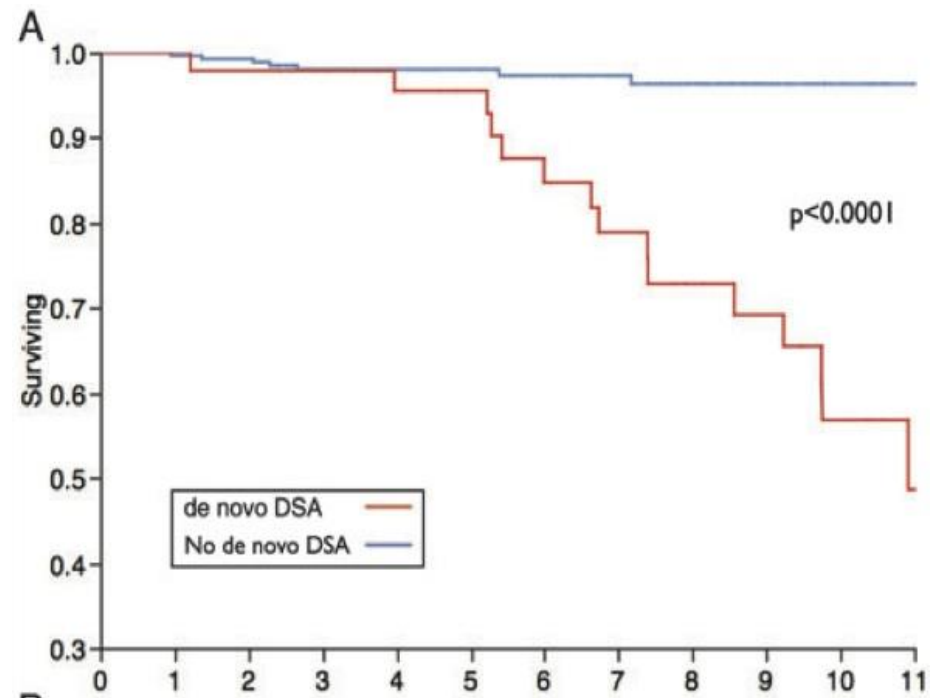
Bortezomib

- Más recientemente ha aparecido el Bortezomib, inhibidor de proteasas indicado en el tratamiento del mieloma múltiple, el que ha demostrado inmunomodular la tasa de ADE en más del 50% a los 14 días.
- Esta reducción de la tasa de anticuerpos se presenta de manera prolongada y además es capaz de controlar efectivamente el rechazo agudo celular como también el mediado por anticuerpos (RAH) .

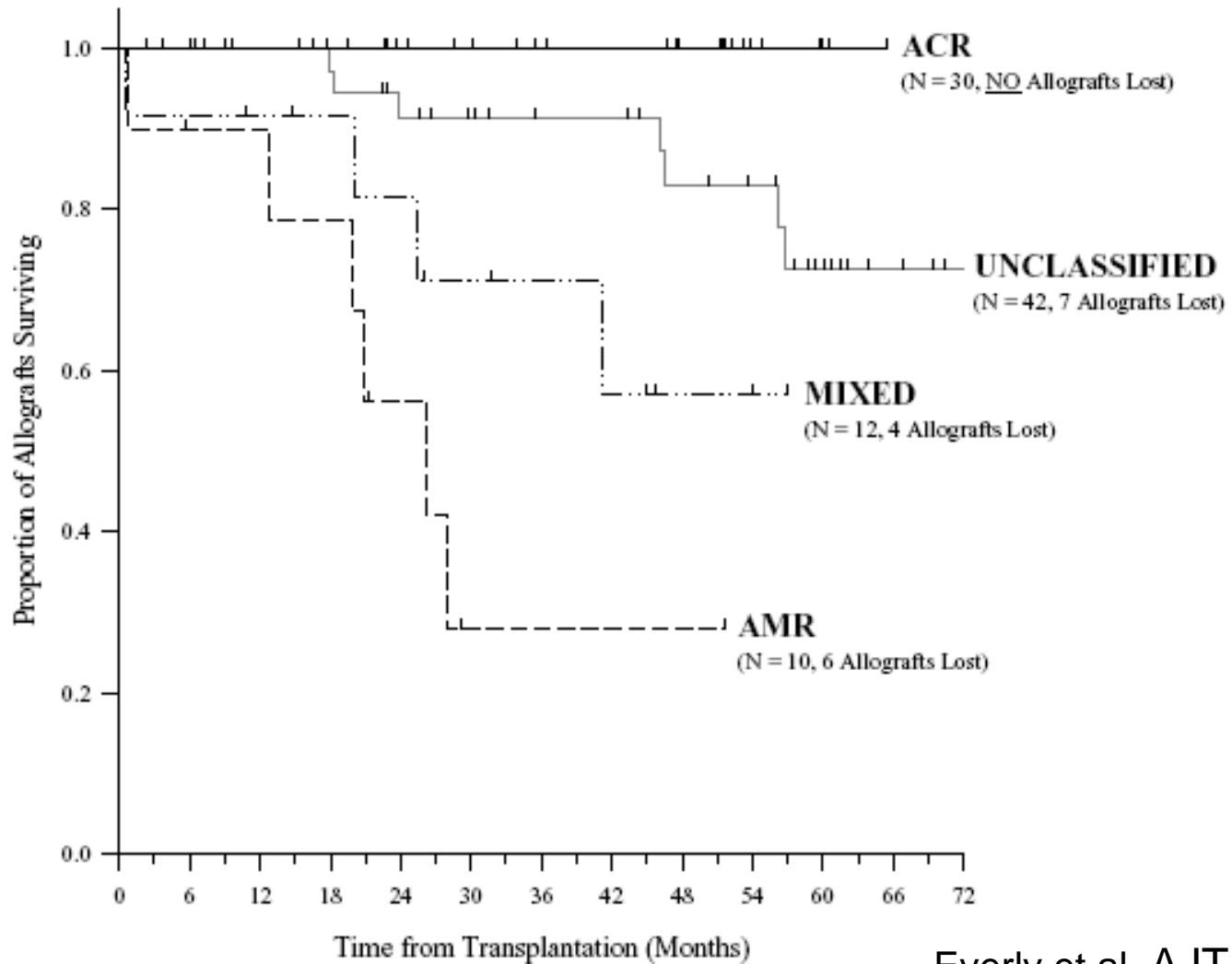
DSA y Sobrevida del Injerto



DSA de novo y sobrevida del injerto



Tipo de Rechazo y sobrevida



Futuro de Trasplantes sin Inmunosupresión

- Tolerancia:

¿Es posible inducir tolerancia en pacientes trasplantados?

Un ejemplo de tolerancia natural la encontramos en la relación madre feto, donde la madre no rechaza al Feto que es un alotrasplante.

Thomas Wekerle, Universidad de Viena, demuestra que el trasplante simultáneo de médula ósea y riñón del mismo donante, asociado a tratamiento inmunosupresor agresivo de inducción, "permite en inducir tolerancia" no es un protocolo generalizable debido a su agresividad".

Conclusiones

- Se espera que en el profundo conocimiento de los mecanismos de tolerancia evite la necesidad de aplicar tratamientos que se acompañen de efectos secundarios.
- El objetivo futuro es potenciar las cel T reguladoras y así poder producir tolerancia en trasplantes.

