

Inmunobiología del trasplante renal

Rechazo inmunológico

Martín R. Correa, Jorge E. Ossa

Este trabajo es parte de una revisión bibliográfica que nos hemos propuesto los autores, dentro del marco de nuestra línea de investigación sobre inmunobiología de la reactivación del citomegalovirus en trasplante renal. En una primera contribución revisamos la historia de los trasplantes y del complejo mayor de histocompatibilidad. En esta ocasión se hace referencia a la reacción de rechazo y a las infecciones oportunistas como los principales enemigos del trasplante de órganos y se hace énfasis en la patogénesis del rechazo, su diagnóstico y su tratamiento.

INTRODUCCION

El curso normal de un trasplante alogénico es el rechazo, debido al reconocimiento de las diferencias de los antígenos de superficie, HLA (1,2). Además del fenómeno de rechazo se encuentra frecuentemente el problema de las infecciones oportunistas, que pueden explicarse en primera instancia por la terapia inmunosupresora y tienen serias implicaciones cuando se trata de infecciones virales y muy especialmente cuando se trata del citomegalovirus humano (CMVH). El citomegalovirus es el agente infeccioso más común del trasplantado renal y existen evidencias de que la infección activa con este agente puede ser el evento desencadenante del rechazo o que, a la inversa, el rechazo podría ser el evento desencadenante de la reactivación viral (3, 6).

El trasplante exitoso puede alcanzar la meta de una rehabilitación a largo plazo del paciente con

insuficiencia renal crónica. Los pacientes con un injerto funcional durante cinco años tienen una posibilidad del 75% de llegar hasta los 15 años en condiciones similares. Sin embargo, la morbilidad y mortalidad asociada con el trasplante, se puede presentar en cualquier momento, sin importar la edad del injerto.

Las causas más importantes de mortalidad en trasplantados incluyen: infecciones oportunistas, hepatitis crónica, neoplasias, desequilibrios metabólicos, hipertensión y rechazo crónico, siendo este último la causa más común (1,2, 5).

Los intentos para entender los mecanismos básicos responsables del rechazo o tolerancia han llevado a la utilización de protocolos terapéuticos para optimizar la supervivencia de los injertos y por lo tanto de los pacientes, pero aún existen vacíos de información sobre la patogénesis del rechazo y consecuentemente se carece de un método eficaz para la prevención y el tratamiento del problema.

La infección oportunista, en franca paradoja con los progresos notables en los aspectos técnicos, quirúrgicos, médicos e inmunológicos del trasplante renal, que han llevado a mejorar ostensiblemente el panorama en las tres últimas décadas, sigue siendo la causa más importante de morbilidad y de mortalidad. Más de un 80% de los trasplantados sufren un episodio de infección en el primer año postrasplante y la infección se constituye en la principal causa de muerte en todas las fases del periodo postrasplante. El citomegalovirus (CMV) ha predominado en frecuencia y gravedad sobre los diversos patógenos, causando hasta un 50% de los episodios infecciosos totales.

La incidencia de infecciones postrasplante es difícil de determinar debido, entre otras causas, a la falta de unificación de criterios para todos los

Drs. Martín R. Correa y Jorge E. Ossa: Sección de Virología y Laboratorio Central de Investigaciones, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Solicitud de separatas al Dr. Correa.

centros (la definición puede variar de acuerdo a los parámetros evaluados: microbiológicos, clínicos, serológicos, histológicos; sin embargo, la tendencia es evidentemente positiva, pues los casos han disminuido dramáticamente en la última década. Los agentes infecciosos involucrados con mayor frecuencia en la morbimortalidad del trasplantado renal aparecen en la Tabla 1 (1-8).

El propósito de esta revisión es analizar las hipótesis y los hechos conocidos acerca de la patogénesis, diagnóstico, tratamiento y prevención del rechazo.

Patogénesis

La respuesta inmune a un injerto se inicia primero con la presentación de antígenos por parte de células especializadas, las células presentadoras de antígeno (APC) pertenecientes a la serie monocítico-macrófago, para activar a células CD4+. La señal uno está constituida por el antígeno, el cual debe estar en alta densidad, y la señal dos es un coestimulador, presumiblemente la IL-1. Estas dos señales inducen a las CD4+ a entrar en el proceso de activación (9, 10).

Existen dos hipótesis para explicar la sensibilización en un aloinjerto renal: las células CD4+ del receptor invaden el injerto donde los antígenos clase II incompatibles le son presentados por las APC del huésped; la hipótesis alterna enuncia que el antígeno sale del injerto y es procesado y presentado por las APC a las CD4+, fuera del órgano (9, 12).

Parte de la respuesta inmune ocurre localmente

en el injerto mismo, pero también se induce un componente sistémico. La activación de las CD4+ es seguida por la síntesis y liberación de varias citoquinas (IL-2, IFN γ IL-4, IL-5, IL-6, TNF α , TNF β , GM-CSF). Las acciones de estas citoquinas se superponen en células de diferentes linajes, produciendo activación, proliferación y diferenciación de las mismas; adicionalmente algunas de estas citoquinas inducen un incremento en la expresión de antígenos de superficie celular como el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH). Estos fenómenos, en forma individual o sinérgica conducen al daño de la célula blanco (13, 14).

Dado que existe una amplia variedad de mecanismos que pueden en principio resultar en la destrucción de un tejido (células T citotóxicas específicas, reacción de hipersensibilidad retardada, células NK, ADCC (Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos) y citotoxicidad mediada por anticuerpos dependiente de complemento), la fase efectora o eferente en el proceso de rechazo de un injerto aún suscita mucha controversia y continúa siendo motivo de intensa investigación. El papel de cada uno de estos mecanismos no está claramente definido y podría ser que individualmente o en conjunto sean más o menos importantes según la situación inmunológica del paciente (9, 12).

Clasificación

Dependiendo del mecanismo implicado y de las características clínicas se definen cuatro clases de rechazo (9, 12):

Tabla 1. Agentes infecciosos más frecuentes como causa de morbimortalidad en el trasplante renal.

Virus	Bacterias	Protozoos	Hongos
CMV	<i>Strep. pneum.</i>	<i>P. carinii</i>	<i>Candida sp.</i>
HVS ¹	<i>Nocardia ast.</i>	<i>T. gondii</i>	<i>Aspergillus sp.</i>
EBV ²	<i>Lysteria m.</i>	<i>S. stercoralis</i>	<i>C. neoformans.</i>
Varicela	<i>Legionella</i>		Histoplasma
Adenovirus	<i>Mycobacteria</i>		Coccidioides
Hepatitis B, C	<i>Salmonella</i>		<i>Blastomyces</i>
HIV ³	<i>Staphylococcus sp.</i>		

¹ Herpes Virus
² Virus de Epstein-Barr
³ Virus de Inmunodeficiencia Humana

Hiperagudo: es una reacción masiva que ocurre en un lapso de minutos a horas cuando existen anticuerpos preformados contra antígenos del donante (sensibilización por transfusiones, trasplantes previos). Los anticuerpos citotóxicos son los responsables de este tipo de rechazo a través de la activación del sistema de complemento. La detección de estos anticuerpos, ya sea anti-clase I, anti ABO o anti endotelio-monocito, antes del trasplante ha permitido excluir a estos pacientes, disminuyendo así el número de rechazos hiperagudos.

Acelerado: es la destrucción del injerto en los primeros cinco días después del trasplante, debido posiblemente a anticuerpos que se encuentran en pequeñas cantidades para ser detectadas y/o mecanismos celulares en individuos previamente sensibilizados.

Agudo: es la destrucción rápida del injerto que usualmente ocurre entre el quinto y el noveno día postrasplante, el mecanismo implicado es celular, con un papel importante de las linfoquinas. Dentro de los factores precipitantes de este tipo de respuesta encontramos incompatibilidad de los antígenos HLA A, B y DR.

Crónico: es la destrucción lenta y gradual del injerto y puede ocurrir meses o años después del trasplante; su mecanismo no se conoce a cabalidad, pero están implicados tanto células como anticuerpos. Hasta el presente es un proceso inexorable, refractario a todo tratamiento.

La importancia de la respuesta efectora celular se evidencia por la presencia invariable de un infiltrado leucocitario en el órgano que está sufriendo rechazo, pero desconocemos si se trata de una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado o de una reacción citotóxica por linfocitos T.

El incremento en la expresión del CMH, acompañado de la infiltración celular es una característica común pero no universal en el órgano rechazado. Si bien la expresión del CMH acompaña casi invariablemente a la necrosis y al infiltrado celular en el rechazo agudo, en otras circunstancias se pueden encontrar ambos fenómenos, lo cual sugiere que la expresión del CMH es necesaria pero no suficiente para que se produzca el rechazo (9, 12, 15).

Diagnóstico

Clínicamente, la manifestación más obvia del proceso de rechazo es la disminución en la función del órgano trasplantado. Sin embargo, no existen criterios ni técnicas para hacer un diagnóstico definitivo.

El paciente puede presentar una serie de síntomas y signos inespecíficos como malestar general, fiebre, sensibilidad sobre el área del injerto, hipertensión. En la época actual, la era de la ciclosporina (CsA), el perfil clínico-patológico del rechazo ha variado, pues la actividad inmunosupresora de esta droga enmascara la respuesta inflamatoria que invariablemente acompaña a todo daño tisular; por lo tanto se requieren nuevos criterios para el diagnóstico (9, 16).

El laboratorio contribuye con pruebas de creatinina (en sangre y orina), proteinuria, niveles de CsA, pero ninguno de estos datos es específico, como tampoco los cambios radiológicos o ecográficos que pueda presentar el paciente (16).

El diagnóstico diferencial de rechazo comprende: daño tubular inducido por drogas, daño tubular isquémico asociado al trasplante o postrasplante, obstrucción o ruptura del tracto urinario, toxicidad por CsA, infecciones (CMV), glomerulonefritis de *novo* y recurrencia de la enfermedad (9, 16, 17).

En la búsqueda de un marcador de rechazo se han ensayado varios parámetros, a saber:

- Producción de anticuerpos antidonante (ha sido documentada pero tienden a aparecer una vez el rechazo se ha completado); monitorización de células secretoras en sangre periférica y respuesta de linfocitos B a mitógenos (17, 20).

- La medición secuencial de respuesta celular a la estimulación antigénica del donador (la respuesta proliferativa o citotóxica *in vitro* no se correlaciona con los episodios clínicos de rechazo) (9, 17, 18).

- Determinación de la relación CD4+/CD8+ en sangre periférica (la utilidad potencial del incremento de la relación en los episodios de rechazo desapareció desde que se emplea la CsA (9,17,18).

- Determinación de IL-2 y de su receptor soluble (es una prueba no específica pues se encuentra

elevada también en infecciones sistémicas bacterianas o virales) (21, 22).

-Niveles de B2-microglobulina (el significado de la elevación de esta proteína en el rechazo sigue siendo controvertido) (23, 24).

- Niveles de neopterin (se encuentran elevados en infección y rechazo y preceden en una semana la aparición de anticuerpos en infección por CMV; igualmente se encuentra elevado en otras patologías, siendo una prueba sensible pero inespecífica para diagnóstico de rechazo) (24, 26).

El parámetro estándar en el diagnóstico es la biopsia del aloinjerto. La mayoría de las biopsias son practicadas cuando el órgano no está funcionando bien, después de descartar causas mecánicas. Por selección entonces, la mayoría de los órganos que son estudiados mediante esta técnica están presentando rechazo. Cuando las biopsias se realizan en forma rutinaria se encuentra una pobre correlación entre los hallazgos clínicos e histológicos de rechazo (9, 27, 28).

En resumen, los criterios para diagnóstico de rechazo están basados en: los síntomas (son mínimos desde el advenimiento de la CsA), en la determinación de niveles de creatinina y de CsA, empleo de métodos de diagnóstico como ecografía, ultrasonografía por Doppler, renografía con radioisótopos, biopsia por aspiración con aguja fina y biopsia central ("core") (16).

Tratamiento

Como se mencionó al principio, el curso normal de un trasplante es el rechazo; por lo tanto, el tratamiento del mismo se inicia desde antes del trasplante, con base en drogas inmunosupresoras (corticoides, azatioprina y en los últimos años CsA). En el evento del rechazo del trasplante el tratamiento consiste, en términos generales, en aumentar la inmunosupresión y para tal efecto se utilizan, primordialmente, altas dosis de corticoides y globulina antilinfocítica (1, 29-31).

Otros métodos inmunosupresores que se han ensayado son la timectomía, la esplenectomía, la plasmaféresis, el drenaje del conducto torácico, la irradiación, el uso de drogas (ciclofosfamida, anticoagulantes, prometazina), o de anticuerpos mo-

noclonales (OKT4, OKT8, OKT11, OKT3); aunque algunos de estos métodos se han descartado, otros aún tienen aplicación en determinadas circunstancias y otros son reevaluados. La ciclosporina ha llegado a ser la droga más utilizada en muchos centros, ya sea sola o en combinación con prednisolona y azatioprina. Muchos pacientes que son incapaces de tolerarla y en muchos sitios el precio de la ciclosporina es prohibitivo para un tratamiento de mantenimiento a largo plazo (29, 33).

La introducción de la CsA condujo a un aumento en la sobrevida de los pacientes y a una disminución de los episodios infecciosos. Sin embargo, sus efectos colaterales empezaron a aparecer a medida que se incrementaba su uso, siendo el más grave la nefrotoxicidad.

Dos nuevas drogas están siendo desarrolladas (la FK506 y la 15-deoxipergualina) que abren un futuro muy promisorio (29, 30, 34, 35).

Los más recientes intentos de inmunosupresión específica se han enfocado contra el receptor de IL-2 presente en linfocitos T activados, sin embargo, este tratamiento en humanos no ha sido tan eficiente (36,37).

SUMMARY

This is a minute literature review of the immunobiology of cytomegalovirus reactivation in patients with kidney transplantation. The authors also discuss the rejection reaction and the opportunistic infections as the major enemies of transplantation, emphasizing on pathogenesis, diagnosis and treatment of the rejection reaction.

AGRADECIMIENTOS

A Colciencias por su patrocinio a través del proyecto 1115-05-088-85.

REFERENCIAS

1. Land W. Kidney transplantation: State of the art. *Transplant Proc* 1989; **21**: 1425-1429.
2. Kirkman RL, Strom TB, Weir MR, Tilney NL. The natural history of long-term renal transplantation. *Transplant Proc* 1983; **15**: 1043-1045.
3. Simmons RL, Migliori RJ. Infection prophylaxis after successful organ transplantation. *Transplant Proc*. 1988; **20**: 7-11.
4. Rubin RH, Tolkooff-Rubin NE. Opportunistic infections in renal allograft recipients. *Transplant Proc*. 1988; **21**: 7-11.

5. **Mahony JF.** Long term results and complications of transplantation: the kidney. *Transplant Proc* 1989; **21**: 1433-1434.
6. **Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE.** Infection: The new problems. *Transplant Proc* 1989; **21**: 1440-1445.
7. **Takashashi K, Yagisawa T, Teraoka S, et al.** Infectious disease in 450 kidney transplant recipients treated with cyclosporine on a single center. *Transplant Proc* 1989; **21**: 1536-1566.
8. **Yagisawa T, Takashashi K, Yamaguchi Y, et al.** Adenovirus induced nephropathy in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 1989; **21**: 2097-2099.
9. **Auchincloss H, Sachs DH.** Transplantation and graft rejection. In: Paul WE. *Fundamental Immunology*; 2nd ed; New York: *Raven Press*; **1989**: 889-922.
10. **Halloran PF, Cockfield SM, Madrenas J.** The molecular immunology of transplantation and graft rejection. *Immunol Aller Clin North Am* 1989; **9**: 1-19.
11. **Mason DW.** Effector mechanisms in allograft rejection. *An Rev Immunol* 1989; **4**: 119-145.
12. **Hayry P, Von Willebrand E, Parthenale, et al.** The inflammatory mechanisms of allograft rejection. *Immunol Rev* 1984; **77**: 85-142.
13. **Balwill F.** Cytokines-solubles factors in immune responses. *Current Op Immunol* 1988; **1**: 241-249.
14. **Paetkau V, Mills GB.** Cytokines and mechanisms of lymphocyte activation. *Immunol Allerg Clin North Am* 1989; **9**: 21-43.
15. **Koe Ne RA.** Mayor histocompatibility antigen expression in rejection: cause or consequence? *Transplant Proc* 1989; **21**: 1430-1432.
16. **Verge-Marini P.** Strategies for Dx and Rx of rejection. Pan American Congress of dialysis and transplantation 1989; 1-18
17. **Smith WJ.** Monitoring the components of the immune system. In: Williams GM, Burdick JF, Solez K, eds. *Kidney transplant rejection: Diagnosis and treatment*. New York: *Manuel Dekker*, **1987**: 264-282.
18. **Stiller C, Sinclair N, McGirr D, Jernikar A, Ullan R.** Diagnostic and prognostic value of donor specific posttransplant immune responses: Clinical correlates and clinical variables. *Transplant Proc* 1978; **10**: 525-530.
19. **Weimer R, Daniel V, Pomer S, Opels G.** B lymphocyte response as an indicator of acute renal transplant rejection. I. Immunoglobulin secreting cells in peripheral blood. *Transplantation* 1989; **48**: 569-572.
20. **Weimer R, Daniel V, Pomer S, Opels G.** B lymphocyte response as an indicator of acute renal transplant rejection, II. Pretransplant and post-transplant B cell responses of mitogen and donor cell stimulated cultures. *Transplantation* 1989; **48**: 572-575.
21. **McKenna R, Rush D, Bakkestad-Legar P, Jeffery Jr.** Interleukin-2 interferon and lymphotoxin in renal transplant recipients. *J Immunol* 1988; **45**: 76-81.
22. **Monaco AP.** Lymphokine determinations for monitoring the renal allograft. *Transplant Proc* 1989; **21**: 3571-3573.
23. **Schweizer RT, Roper L, Hull D, Bartus S.** Serum B2 microglobulin monitoring in cadaver kidney transplant with oliguric renal failure. *Transplant Proc* 1989; **21**: 1867-1868.
24. **Lin L, Shan TY, Lui WY, Peng FR.** Combined measurements of urinary neopterin, B2 microglobulin and serum gama-interferon for early detection of renal graft rejection following change from cyclosporin A to immunosuppressive combination therapy. *Transplant Proc* 1989; **21**: 1874-1877.
25. **Hausen A, Fuchs D, Reibnegger G, Werner R, Wachter H.** Neopterin in clinical use. *Previdines* 1989; **1**: 3-10.
26. **Blau N, Schoedon G, Curtius H.** Biosynthesis and significance of neopterin in the immune system. *Eur Clin Oncol* 1989; **25**: 603-605.
27. **Burdick JF, Berchner WE, Smith WJ, et al.** Characteristics of early routine renal allograft biopsies. *Transplantation* 1984; **38**: 679-684.
28. **Bogman MJT, Van de Winkel JG, Hoitsma A J, et al.** Diagnosis of renal allograft rejection by macrophage immunostaining with a CD14 monoclonal antibody, WT14. *Lancet* 1989; **1**: 235-238.
29. **Borel JF.** The cyclosporine. *Transplant Proc* 1989; **21**: 810-815.
30. **Aszalos A.** Cyclosporine: some aspects of its mode action. *A review. J Medicine* 1988; 297-316.
31. **Cosimi AB.** Antilymphocyte globulin and monoclonal antibodies. 1988; 343-369.
32. **Norman DJ.** The clinical role of OKT3. *Immunol Aller Clin North Am* 1989; **9**: 95-107.
33. **Myburg JA, Meyers AM, Thomson PD, et al.** Total lymphoid irradiation-current status. *Transplant Proc* 1989; **21**: 826-828.
34. **Kay JE, Moore AL, Doe SEA, Benzie CR, Schonbrunner R.** The mechanism of action of FK 506. *Transplant Proc* 1990; **22** (Suppl 1): 96-99.
35. **Ochiai T, Nakajima K, Sakamoto K, et al.** Comparative studies on the immunosuppressive activity of FK-506, 15-deoxispergualin, an cyclosporine. *Transplant Proc* 1989; **21**: 829-832.
36. **Gualton GN, Markman JF.** Regulation of lymphocyte growth by antagonist of interleukin-2 or its cellular receptor. *Immunol Res* 1988; **7**: 113-135.
37. **Souillou JP, LeMauff B, Cantarovich D, et al.** Use of a monoclonal antibody directed against interleukin-2 receptor in recipients of kidney allograft. *Transplant Proc* 1988; **20**: 84-86.