

Imunologia do Transplante

Mecanismos de Agressão, Patológicos e de
Defesa II

Prof. Rodrigo Niskier

O Desafio Fundamental

Por que o sistema imune reconhece um órgão transplantado como estranho, mesmo sendo da mesma espécie? A resposta está na diversidade genética única de cada indivíduo.

Aloimunidade: O Reconhecimento do "Não-Próprio"

Alotransplante

Transferência de tecido ou órgão entre indivíduos geneticamente diferentes da mesma espécie. Diferente de autotransplante (mesmo indivíduo) ou xenotransplante (espécies diferentes).

Aloantígenos

Moléculas que variam entre indivíduos da mesma espécie, reconhecidas como estranhas pelo sistema imune do receptor. São a causa primária da rejeição.

A Primeira Barreira: Grupos Sanguíneos ABO



Expressão no Endotélio
Antígenos ABO não
estão apenas nas
hemácias — revestem o
endotélio vascular dos
órgãos transplantados.



Anticorpos Naturais
Isoaglutininas anti-A e
anti-B pré-formadas no
receptor atacam
imediatamente o órgão
incompatível.



Rejeição Hiperaguda
Incompatibilidade ABO
causa destruição do
enxerto em minutos a
horas após reperfusão.

O Complexo HLA: A Barreira Principal

O sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA) é o principal determinante da compatibilidade em transplantes.

HLA Classe I (A, B, C)

Expressos em todas as células nucleadas.

Apresentam peptídeos intracelulares para linfócitos T CD8+. Cada pessoa herda 6 alelos (3 do pai, 3 da mãe).

HLA Classe II (DR, DQ, DP)

Expressos em células apresentadoras de antígenos. Apresentam peptídeos extracelulares para linfócitos T CD4+. Fundamentais na ativação da resposta imune.

Polimorfismo Extremo

Milhares de variantes alélicas possíveis. Exceto em gêmeos idênticos, o HLA do doador sempre difere do receptor — essa é a essência da aloimunidade.

Antígenos Menores de Histocompatibilidade

O que são?

Peptídeos polimórficos derivados de outras proteínas celulares (não-HLA) que são apresentados pelas moléculas HLA do próprio doador.

Exemplo clássico: Antígeno H-Y

Codificado pelo cromossomo Y. Em transplantes de mulher para homem, o receptor masculino pode rejeitar devido à incompatibilidade H-Y.

Relevância Clínica

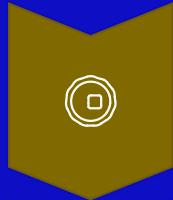
Explicam por que ocorre rejeição mesmo em transplantes HLA-identicos entre irmãos.

São alvos importantes na doença do enxerto contra o hospedeiro (GvHD).

Mecanismos de Alorreconhecimento

Como o sistema imune do receptor "enxerga" e responde ao HLA estranho do doador – o fundamento de toda rejeição.

Via Direta: A Tempestade Imunológica Inicial



APCs Passageiros

Células dendríticas do doador migram do órgão transplantado para os linfonodos do receptor.



Reconhecimento Direto

Linfócitos T do receptor reconhecem moléculas HLA intactas na superfície das APCs do doador como complexos de altíssima afinidade.



Ativação Maciça

1-10% de todos os linfócitos T do receptor são ativados simultaneamente — uma resposta imune sem precedentes.



Rejeição Aguda Celular

Linfócitos T CD8+ citotóxicos infiltram e destroem o enxerto nos primeiros dias a meses pós-transplante.

Via Indireta: A Memória que Persiste

Processamento Clássico

APCs do receptor fagocitam células apoptóticas do doador e processam proteínas do HLA estranho como抗ígenos exógenos.

Peptídeos derivados do HLA do doador são apresentados nas moléculas HLA-Classe II do próprio receptor.

Consequências

Ativa linfócitos T CD4+ helpers que estimulam células B a produzirem anticorpos específicos do doador (DSAs).

Principal mecanismo da rejeição crônica e da rejeição humoral mediada por anticorpos.

O Papel dos Anticorpos na Rejeição

Anticorpos Pré-formados

Originados de sensibilização prévia por gestações, transfusões sanguíneas ou transplantes anteriores. Causam rejeição hiperaguda se não detectados.

Anticorpos De Novo

Produzidos após o transplante via alorreconhecimento indireto. Alvos do endotélio vascular, levam à rejeição humoral aguda ou crônica.

Mecanismo de Lesão

Fixação de complemento ($C3a$, $C5a$), citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) e inflamação endotelial crônica.

Propedêutica Pré-Transplante

Avaliação imunológica rigorosa antes do transplante para identificar riscos, prevenir rejeição hiperaguda e otimizar a compatibilidade doador-receptor.

Testes Essenciais Pré-Transplante

01

Tipagem ABO

Determinar compatibilidade dos grupos sanguíneos.

Regra: receptor O só recebe de O; AB é receptor universal. Transplantes ABO-incompatíveis exigem dessensibilização.

02

Tipagem HLA

Identificar alelos HLA-A, B, DR do doador e receptor. Mismatch (MM) indica número de incompatibilidades. Quanto menor o MM, melhor o prognóstico a longo prazo.

03

PRA (Panel Reactive Antibody)

Mede sensibilização prévia. Testa soro do receptor contra painel de células HLA. PRA >80% indica hipersensibilização e dificulta encontrar doador compatível.

04

Prova Cruzada (Crossmatch)

Teste definitivo: mistura soro do receptor com linfócitos do doador específico. Crossmatch positivo contraindica absolutamente o transplante.

Prova Cruzada: O Teste Decisivo

Fundamento

Detecta anticorpos pré-formados no receptor contra HLA específicos do doador escolhido. É o teste pré-operatório mais crítico.

Metodologia

- Citotoxicidade dependente de complemento (CDC)
- Citometria de fluxo (mais sensível)

Interpretação

Crossmatch negativo: Ausência de anticorpos específicos do doador. Transplante pode prosseguir com segurança.

Crossmatch positivo: Presença de anticorpos anti-HLA do doador. Contraindicação absoluta — risco de rejeição hiperaguda na mesa cirúrgica.

Classificação Clínica da Rejeição

Tipos de rejeição organizados por tempo de aparecimento, mecanismo fisiopatológico e características histológicas – essencial para diagnóstico e tratamento.

Espectro Temporal da Rejeição

Hiperaguda

Minutos a horas. Anticorpos pré-formados, trombose vascular, necrose. Irreversível.

Aguda Humoral

Dias a meses. DSAs atacam endotélio. Requer plasmaférese e imunoglobulina.

1

2

3

4

Aguda Celular

Dias a meses. Infiltrado de linfócitos T CD8+. Responsiva a corticoides.

Crônica

Meses a anos. Fibrose e arterioloesclerose. Largamente irreversível.

Rejeição Hiperaguda

Tempo e Apresentação

Ocorre na mesa cirúrgica, minutos após reperfusão vascular. O órgão torna-se cianótico, edemaciado e flácido imediatamente.

Patologia

Trombose intravascular disseminada, infiltração neutrofílica, necrose isquêmica extensa.
Hemorragia do enxerto.

Mecanismo (Hipersensibilidade Tipo II)

Anticorpos IgG ou IgM pré-formados (anti-ABO ou anti-HLA) ligam-se ao endotélio do doador. Ativação maciça do complemento (C3a, C5a, MAC).

Prevenção

Crossmatch negativo obrigatório.
Compatibilidade ABO. Dessensibilização em casos selecionados.

Rejeição Aguda: Celular vs. Humoral

Rejeição Aguda Celular (RAC)

Tempo: Pico em 1-6 meses

Mecanismo: Hipersensibilidade tipo IV. Linfócitos T CD8+ citotóxicos infiltram o parênquima.

Histologia: Tubulite (rim), colangite (fígado), endotelite, infiltrado linfocitário.

Clinica: Febre, dor no enxerto, piora da função (\uparrow creatinina).

Tratamento: Pulsoterapia com metilprednisolona. Boa resposta.

Rejeição Aguda Humoral (RAM)

Tempo: Dias a meses

Mecanismo: Hipersensibilidade tipo II. DSAs de novo atacam endotélio vascular.

Histologia: Deposição de C4d (marcador diagnóstico), capilarite, microtrombos.

Clinica: Disfunção do enxerto, pode coexistir com RAC.

Tratamento: Plasmaférese, imunoglobulina IV, rituximabe. Prognóstico reservado.

Rejeição Crônica: A Perda Silenciosa

Principal causa de falência tardia do enxerto. Processo insidioso e multifatorial que leva à deterioração progressiva da função.

Fatores Imunológicos

- Alorreconhecimento indireto persistente
- DSAs crônicos de baixo nível
- Episódios subclínicos de rejeição aguda

Fatores Não-Imunológicos

- Hipertensão arterial
- Nefrotoxicidade de inibidores de calcineurina
- Isquemia-reperfusão inicial
- Infecções virais (CMV)

Histopatologia

- Arterioloesclerose proliferativa (estreitamento luminal)
- Fibrose intersticial difusa
- Atrofia tubular/parenquimatosa
- Isquemia crônica

Imunossupressão: Estratégias e Mecanismos

Terapia farmacológica para prevenir e tratar rejeição, baseada no bloqueio de vias críticas da ativação linfocitária.

O Arsenal Imunossupressor

1

Indução Perioperatória

Timoglobulina (ATG): Anticorpos policlonais que causam depleção profunda de linfócitos T.

Basiliximabe: Anti-IL2R (anti-CD25). Bloqueia proliferação de células T ativadas.

2

Inibidores de Calcineurina

Tacrolimus/Ciclosporina: Bloqueiam calcineurina → impedem NFAT → sem transcrição de IL-2. Pedra angular da imunossupressão. Toxicidade: nefotoxicidade, diabetes.

3

Antiproliferativos

Micofenolato Mofetil: Inibe síntese de novo de purinas em linfócitos. Bloqueia proliferação de células T e B ativadas.

4

Corticosteroides

Prednisona: Anti-inflamatório potente. Inibe NF- κ B, reduz expressão de citocinas, estabiliza membranas lisossomais.