

Anatomia patológica da rejeição de transplantes

Transplantes de Órgãos e Tecidos
Aspectos inflamatórios e imunológicos
da rejeição

Daniel Adonai Machado Caldeira

Orientador: Prof. Nivaldo Hartung Toppa

Introdução

- Rejeição
 - Reconhecimento do órgão enxertado como estranho e elaboração de resposta imunológica. É uma resposta fisiológica.
- Redução da sobrevivência do enxerto
 - Uso de imunossupressão
- Linfócitos T
 - Principais responsáveis pela reação de rejeição

Introdução

- Rejeição → Alterações anátomo-patológicas
 - Reconhecimento da rejeição
 - Determinação do tipo de rejeição
 - Determinação da gravidade da rejeição
 - Abordagem terapêutica
 - Diferenciação de outros mecanismos de lesão do enxerto

Imunopatogênese

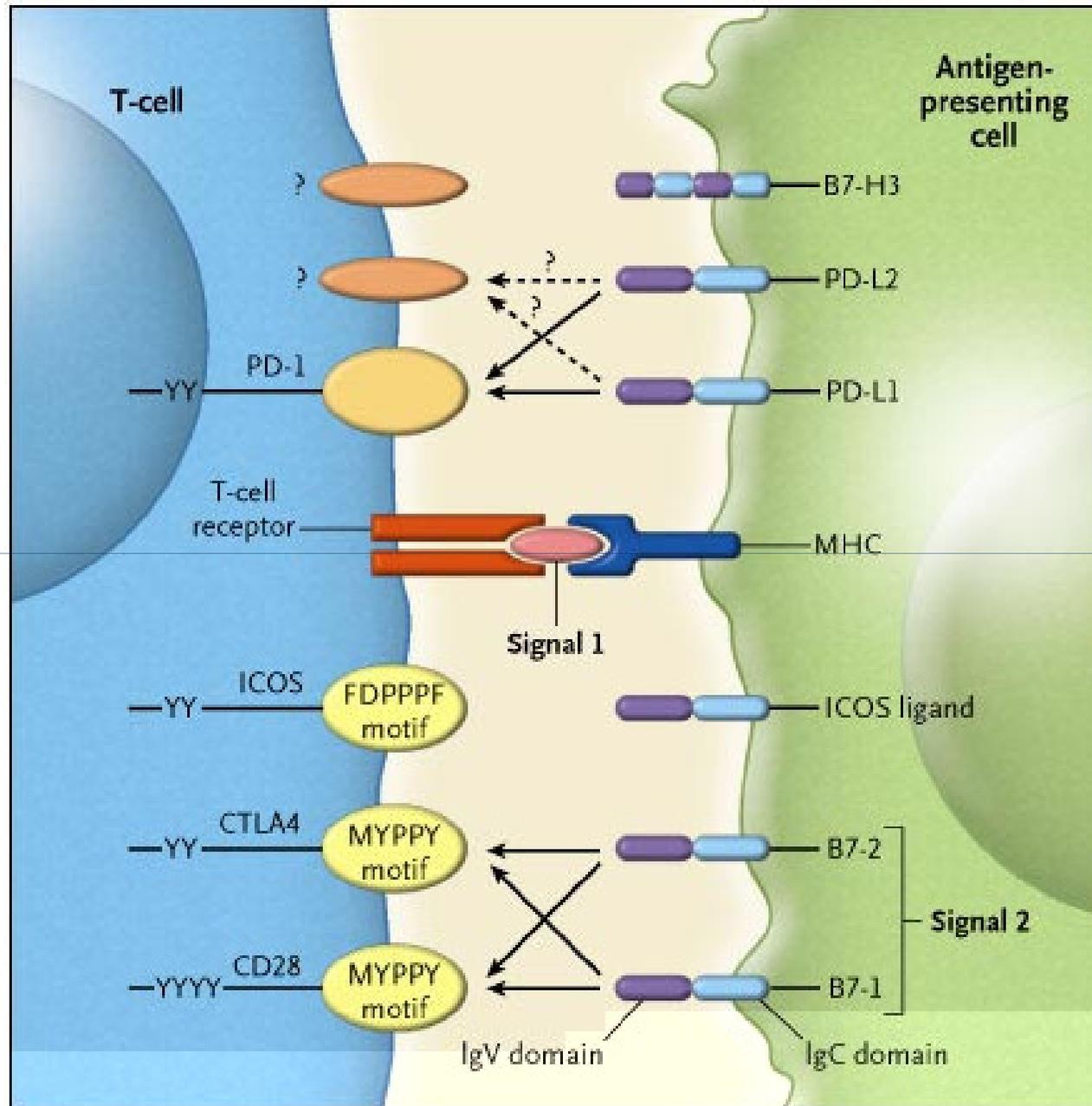
- Reconhecimento dos antígenos HLA pelos linfócitos T
- HLA I
 - Reconhecidos pelos linfócitos T CD8+.
 - Presentes em todas as células
- HLA II
 - Reconhecidos pelos linfócitos T CD4+.
 - Presentes nas células apresentadoras de antígenos: células dendríticas, macrófagos e linfócitos B

Estágios da rejeição

- 1º estágio: mecanismo aferente
 - Interação do receptor do linfócito T (RCT) com as moléculas de HLA
 - Via direta: molécula de HLA das CAAP do doador
 - Via indireta: HLA do receptor
 - Interação entre LT CD4+ e HLA II
 - Localização das CAAP associam-se com os locais de alterações morfológicas.

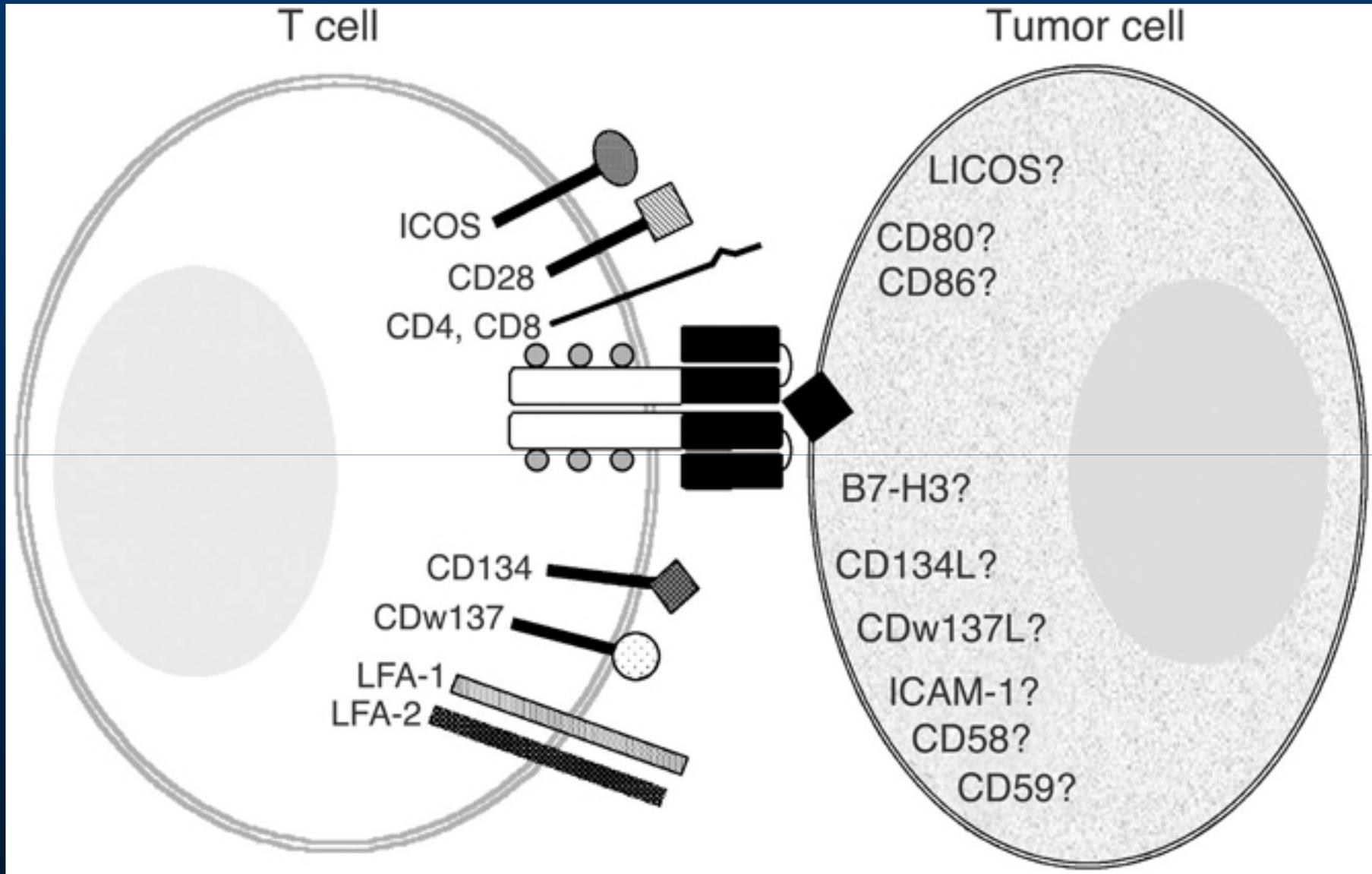
Estágios da rejeição

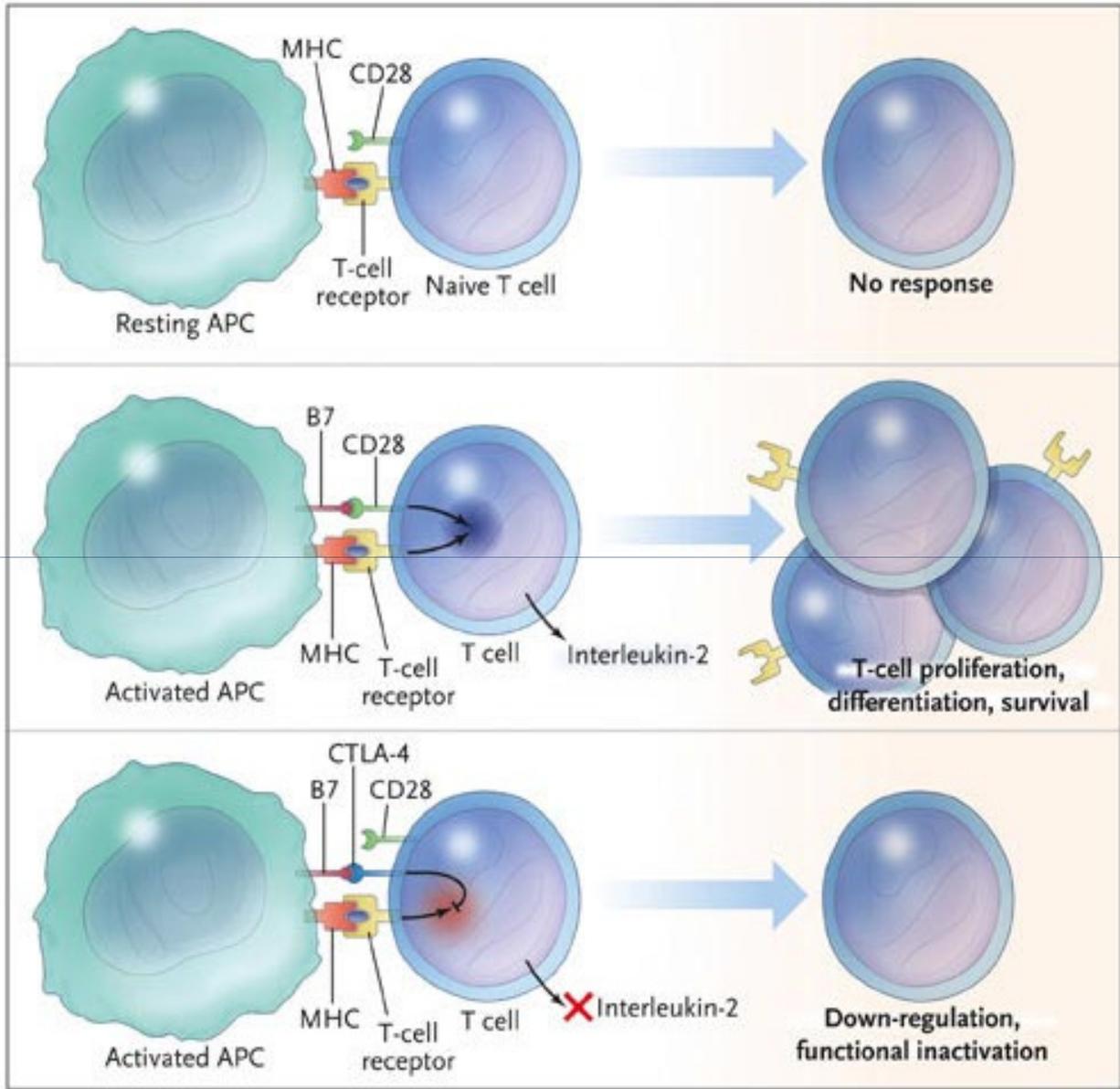
- 1º estágio: mecanismo aferente
 - Moléculas de adesão
 - Adesão, migração e promoção de mecanismos efetores
 - ICAM, LFA, VCAM, VLA
 - Moléculas de co-estimulação
 - Fundamentais para a ativação completa dos linfócitos T
 - CD28 (LT) e CD80, CD86



T cell

Tumor cell





Estágios da rejeição

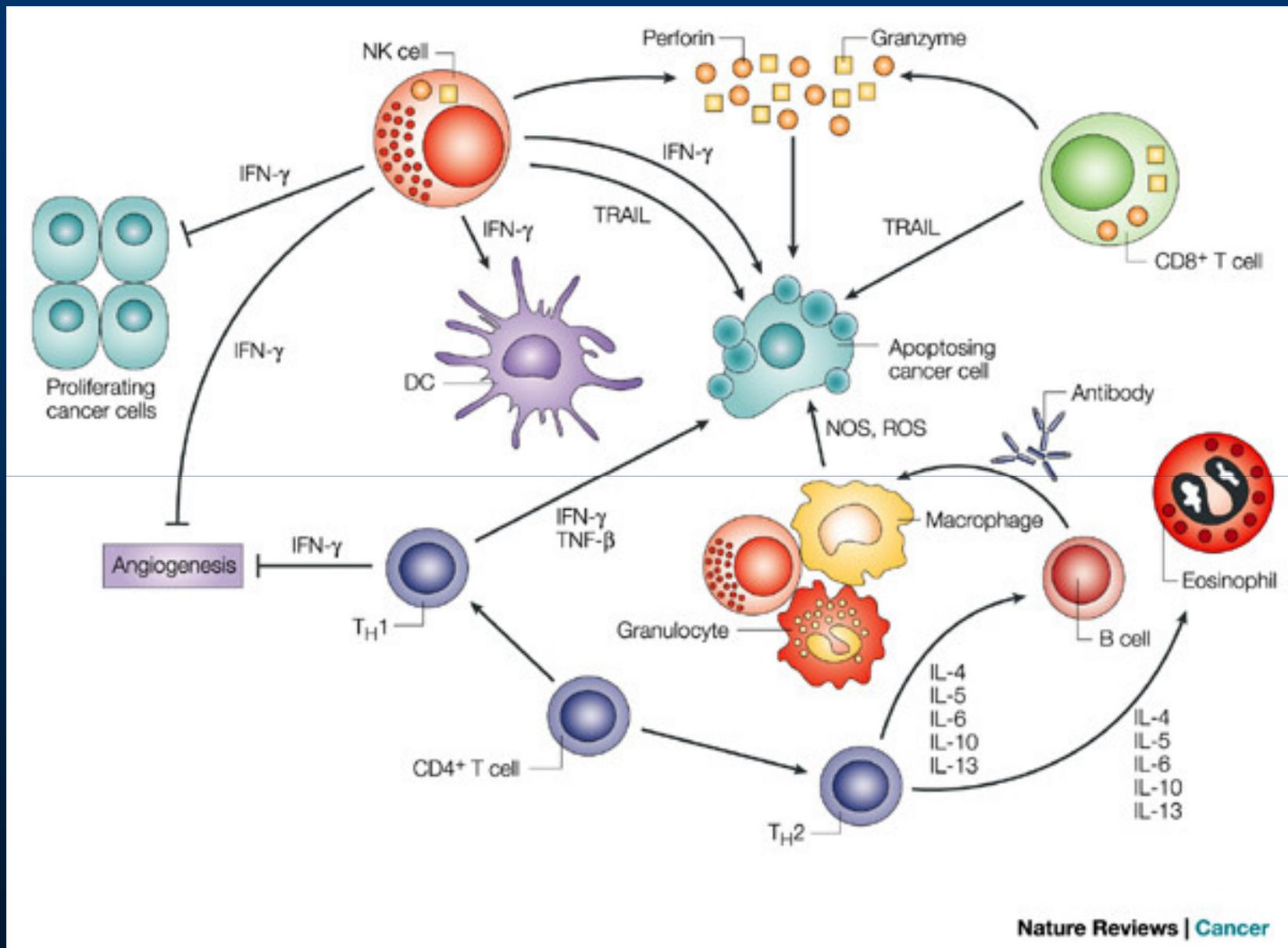
- 2º estágio: ativação das células T e liberação de citocinas
 - Sinais intracelulares → proteínas mitogênicas, receptores e citocinas
 - Início 6 a 24 horas após o transplante
 - Proliferação e diferenciação dos LT

Estágios da rejeição

- 2º estágio: ativação das células T e liberação de citocinas
 - Recrutamento de outras células efetoras
 - Padrão Th1 (geração de LT citotóxicos, ativação de macrófagos e regulação de moléculas co-estimuladoras B7 (CD 80 e CD86)) predomina sobre o padrão Th2 (diferenciação de LB em plasmócitos, recrutamento de mastócitos e eosinófilos)
 - Interleucina-2

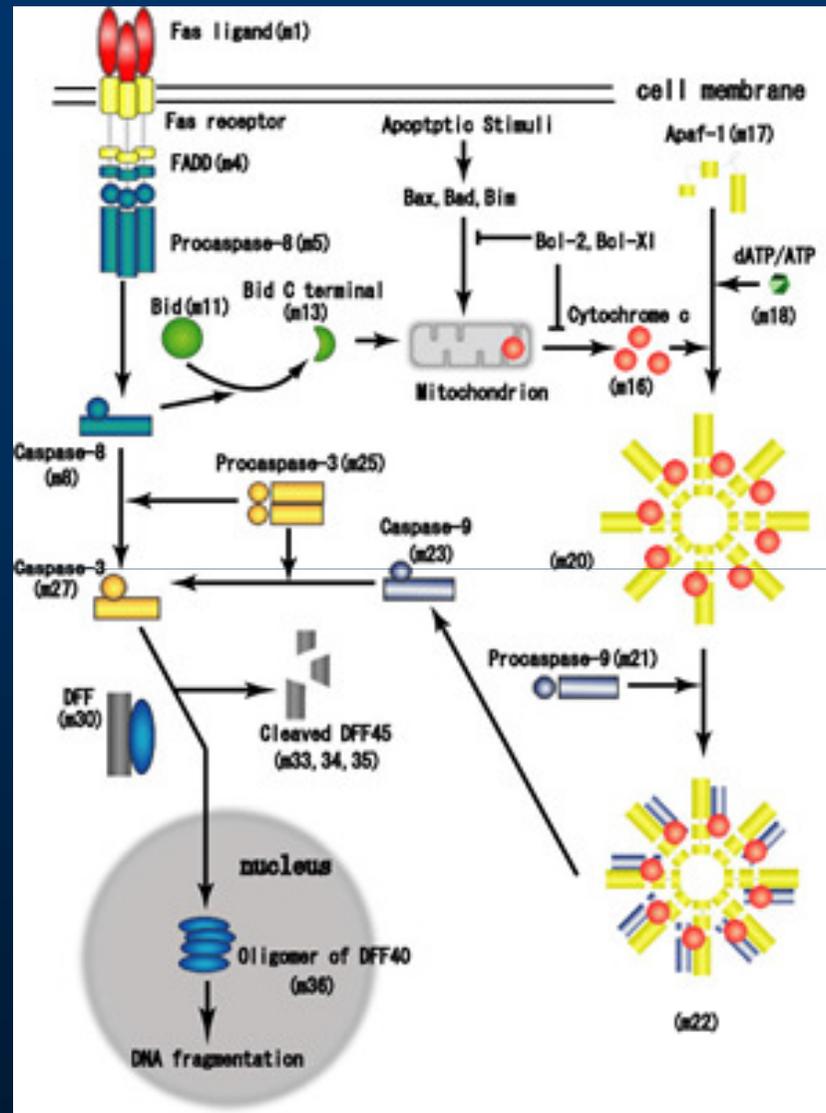
Estágios da rejeição

- 3º estágio: mecanismos efetores na rejeição do enxerto
 - Lise celular: indução de apoptose
 - Via perforina/ granzima: fusão de grânulos citolíticos à membrana da célula-alvo, com polimerização da perforina e entrada de granzima, granulicina, com ativação das caspases e apoptose.



Estágios da rejeição

- 3º estágio: mecanismos efetores na rejeição do enxerto
 - Via Fas/ Fas-ligante: indução de apoptose pela ativação de caspases
 - Recrutamento de células efetoras: neutrófilos, células NK, macrófagos. Possível associação com rejeição crônica (mastócitos)



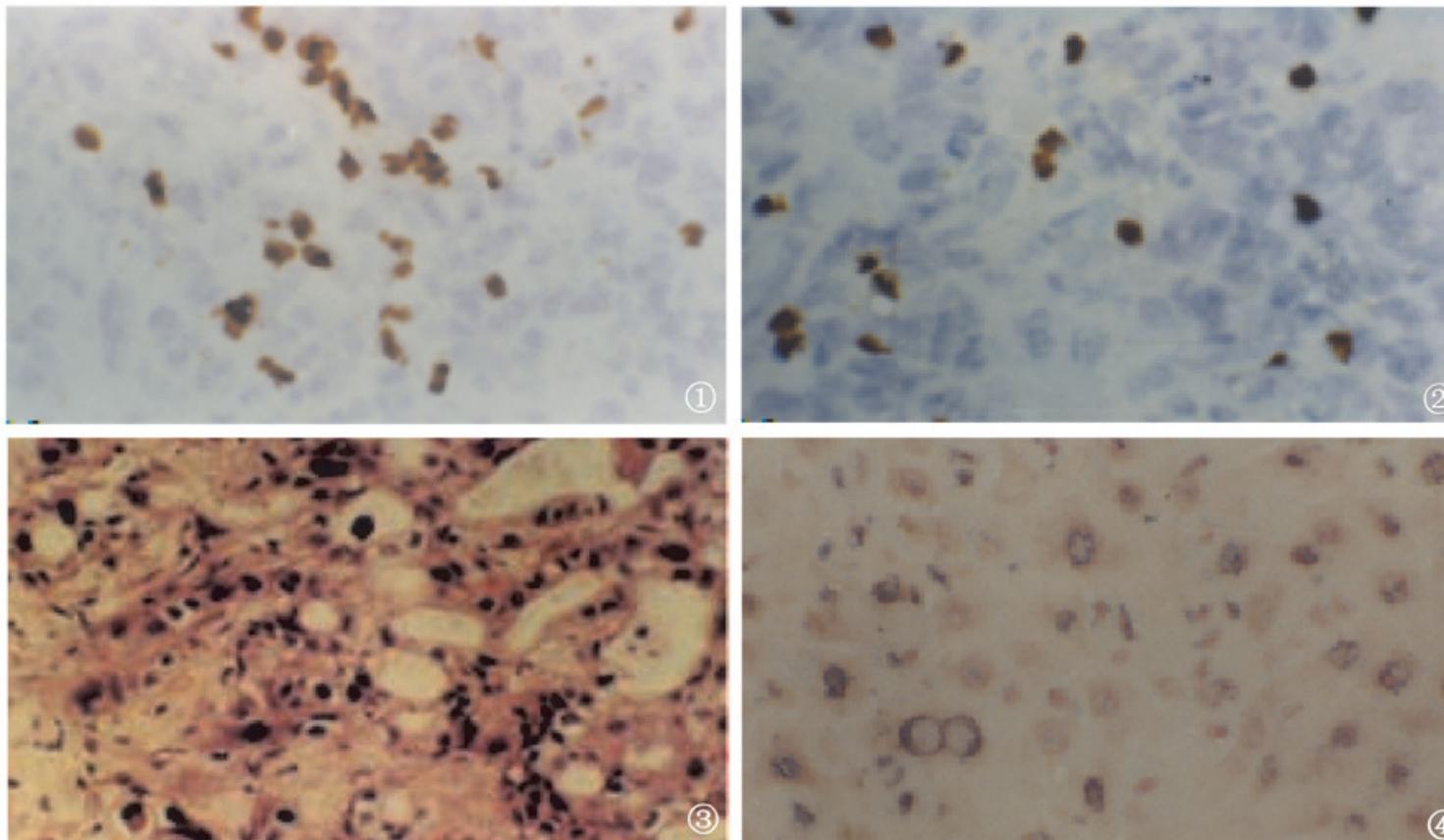


Fig. 1. The expression of perforin in liver grafts 5 days after OLT. Perforin was determined by DAB (original magnification $\times 400$).

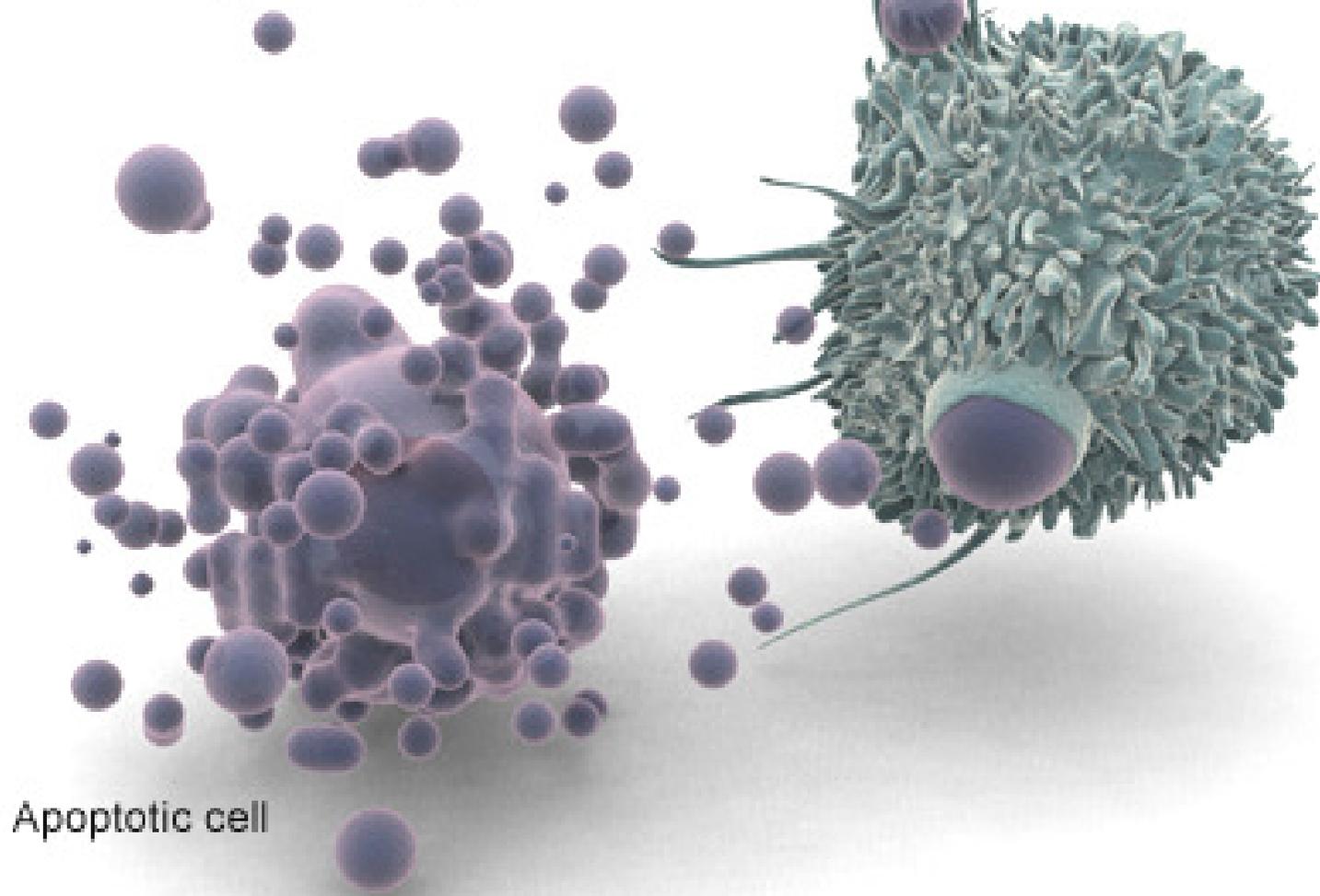
Fig. 2. The expression of Fas-L in liver grafts 5 days after OLT. Fas-L was determined by DAB (original magnification $\times 400$).

Fig. 3. In xenogeneic graft, apoptosis exhibiting shrunken cells, single round cells, and fragments was found on day 1 after transplant (HE, original magnification $\times 80$).

Fig. 4. Detection of hepatocellular DNA fragmentation 4 days after OLT. Positively stained hepatocytes from liver xenograft displaying morphological indicators of apoptosis, including compact masses of dense chromatin around the periphery or DNA fragments. DNA fragmentation was determined by Biotin-dUTP and immunoassay with avidin conjugated to alkaline phosphatase (NBT + BCIP, original magnification $\times 400$).

Final stage of apoptosis

White blood cell



Apoptotic cell

U.S. National Library of Medicine

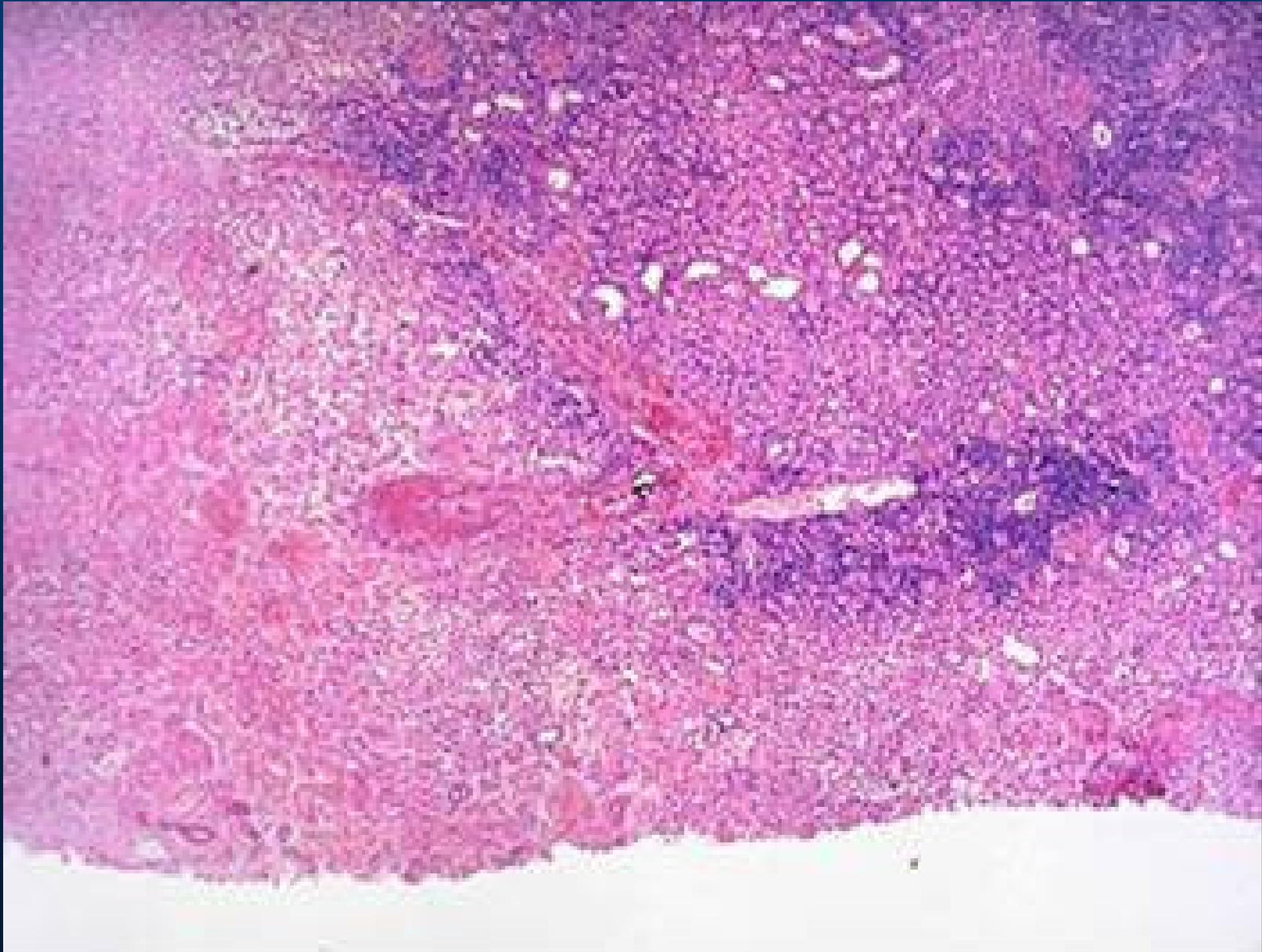
Classificação

- Rejeição hiperaguda
 - Presença de anticorpos pré-formados contra antígenos do enxerto
 - Transfusões prévias, gravidez, transplantes, grupo ABO
 - Minutos a horas após o transplante
 - É evitada por meio das provas de reação cruzada.

Classificação

- Rejeição hiperaguda: achados histopatológicos
 - Arterite, arteriolite, trombose vascular e necrose isquêmica: necrose fibrinóide da parede, estreitamento e oclusão completa da luz pela precipitação de fibrina ou debris celulares, além da deposição de IgG, IgM e complemento





Classificação

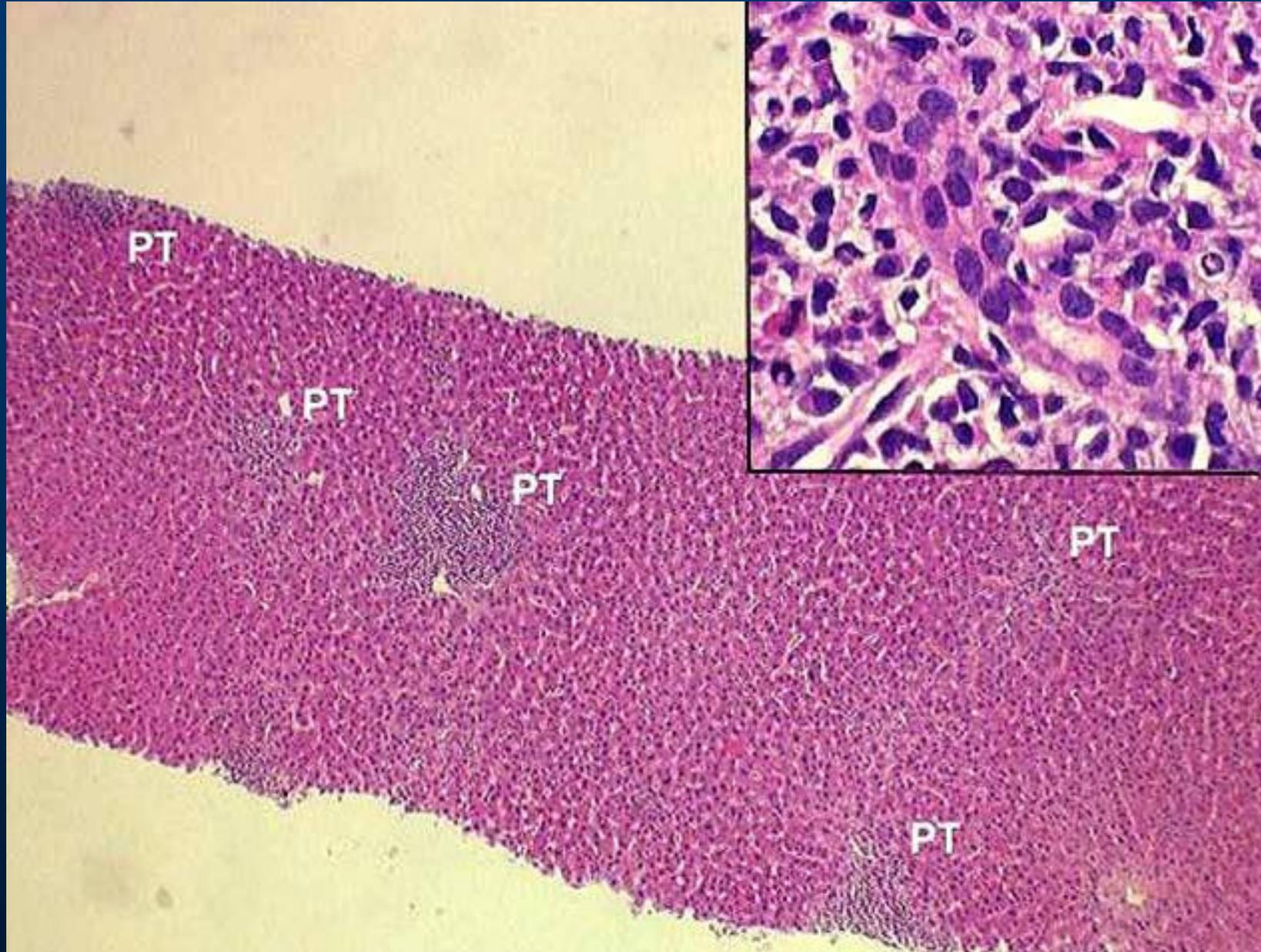
- Rejeição aguda celular
 - Tipo mais comum (30% a 70%)
 - Primeiros dias ou semanas, mas pode ser tardio
 - Não há critério clínico diagnóstico
 - Na vigência de manifestações clínicas ou alterações laboratoriais, a biópsia é diagnóstica.

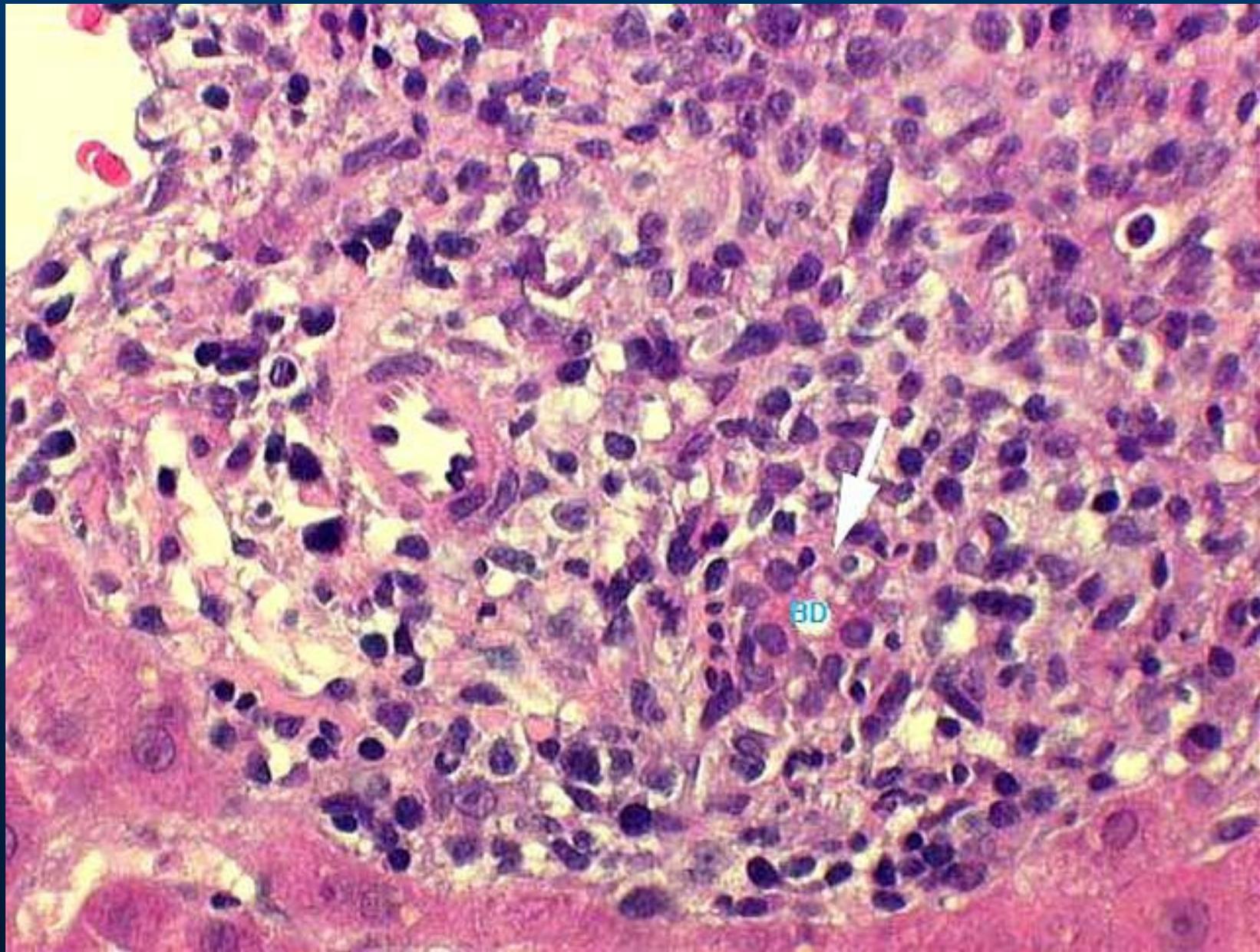
Classificação

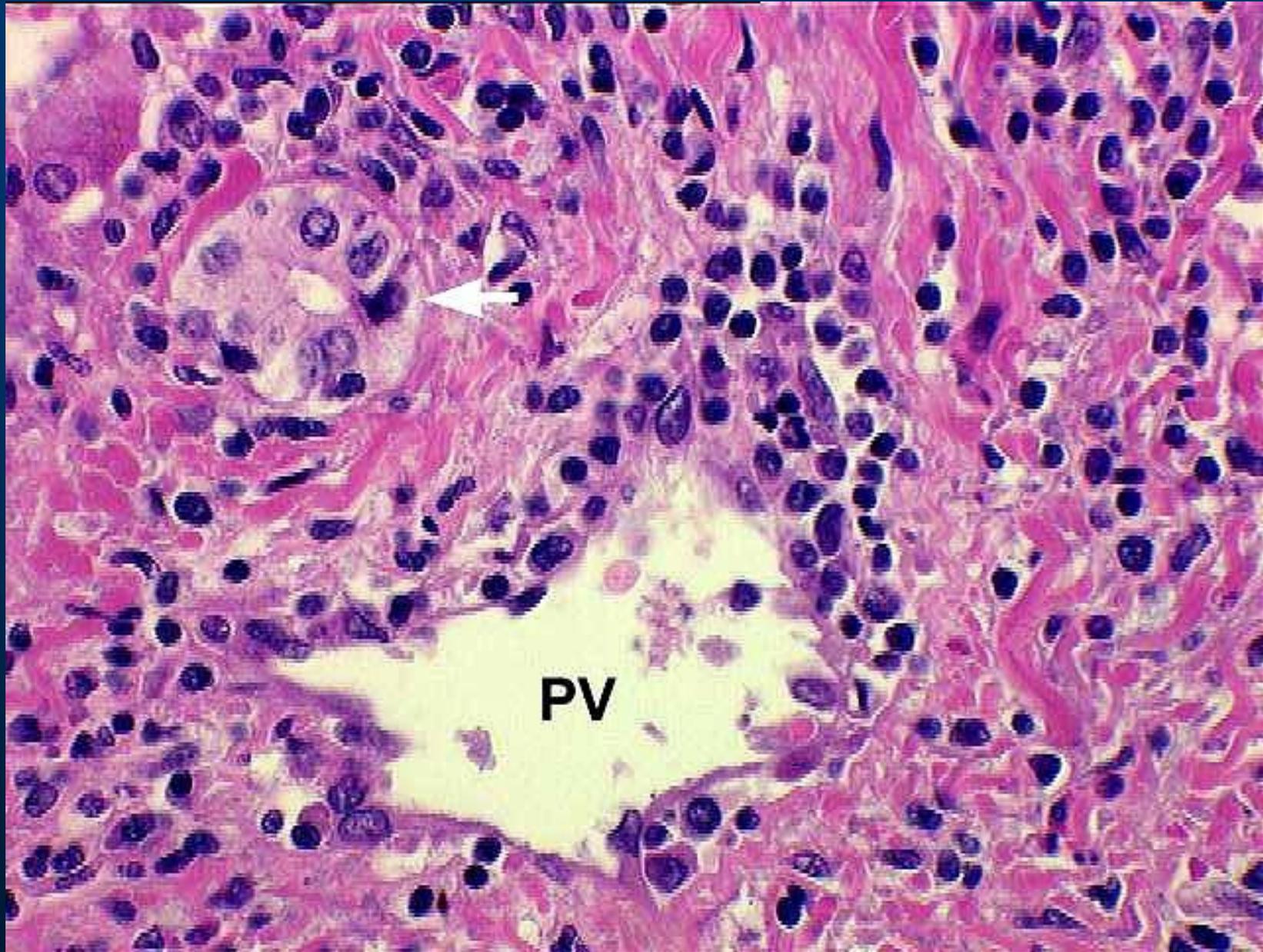
- Rejeição aguda celular – achados histopatológicos
 - Infiltrado de células mononucleares: LT, plasmócitos, poucos LB e macrófagos.
 - Edema e focos de hemorragia recente
 - Quando atinge a parede de vasos: venulite ou endotelialite (restrita ao endotélio vascular)

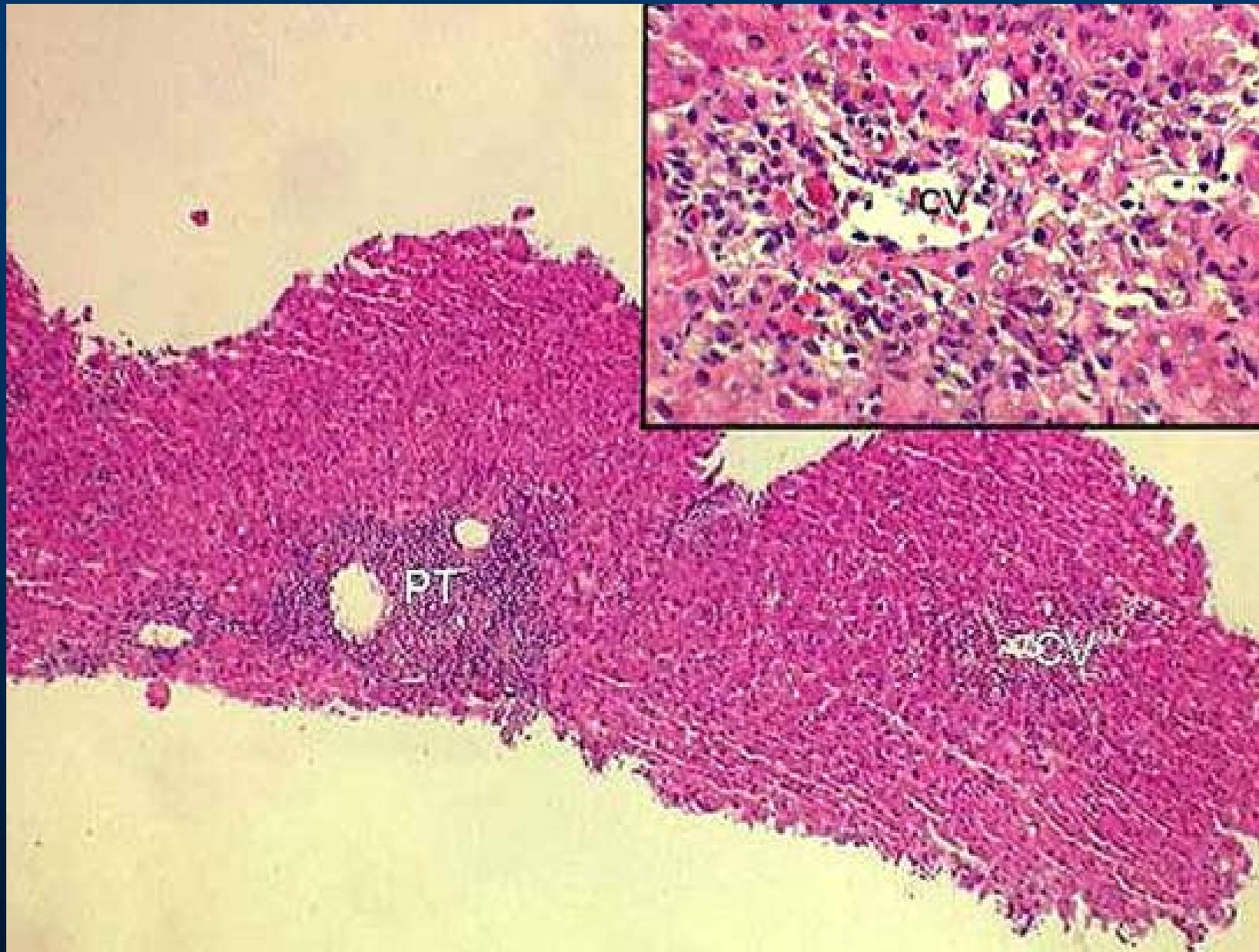
Classificação

- Rejeição aguda celular – achados histopatológicos
 - Localização varia de acordo com o órgão
 - Rim: peritubular, atingindo parede do túbulo (tubulite)
 - Fígado: portal, lesão em ductos biliares.
 - Provocam isquemia e necrose do enxerto

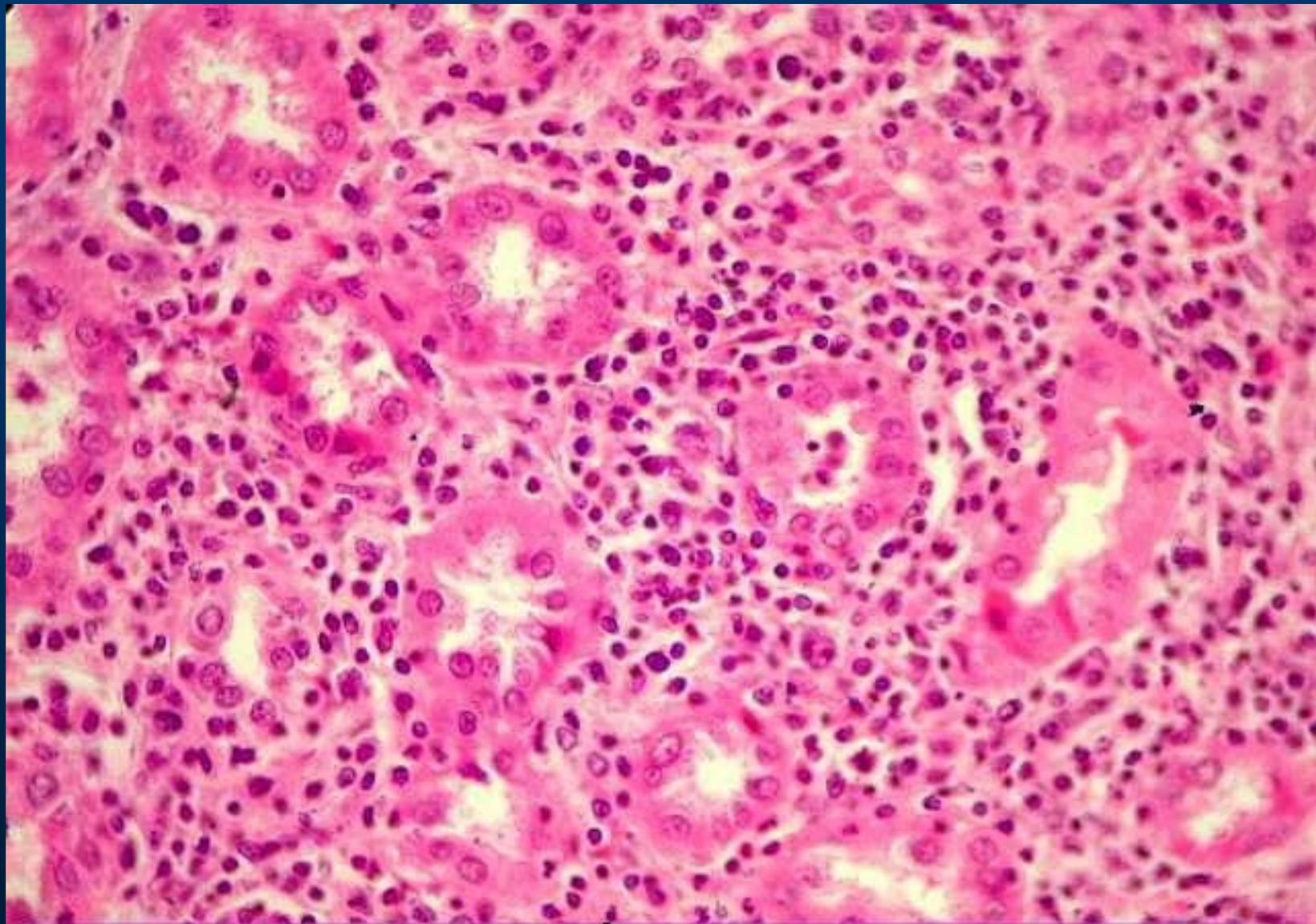












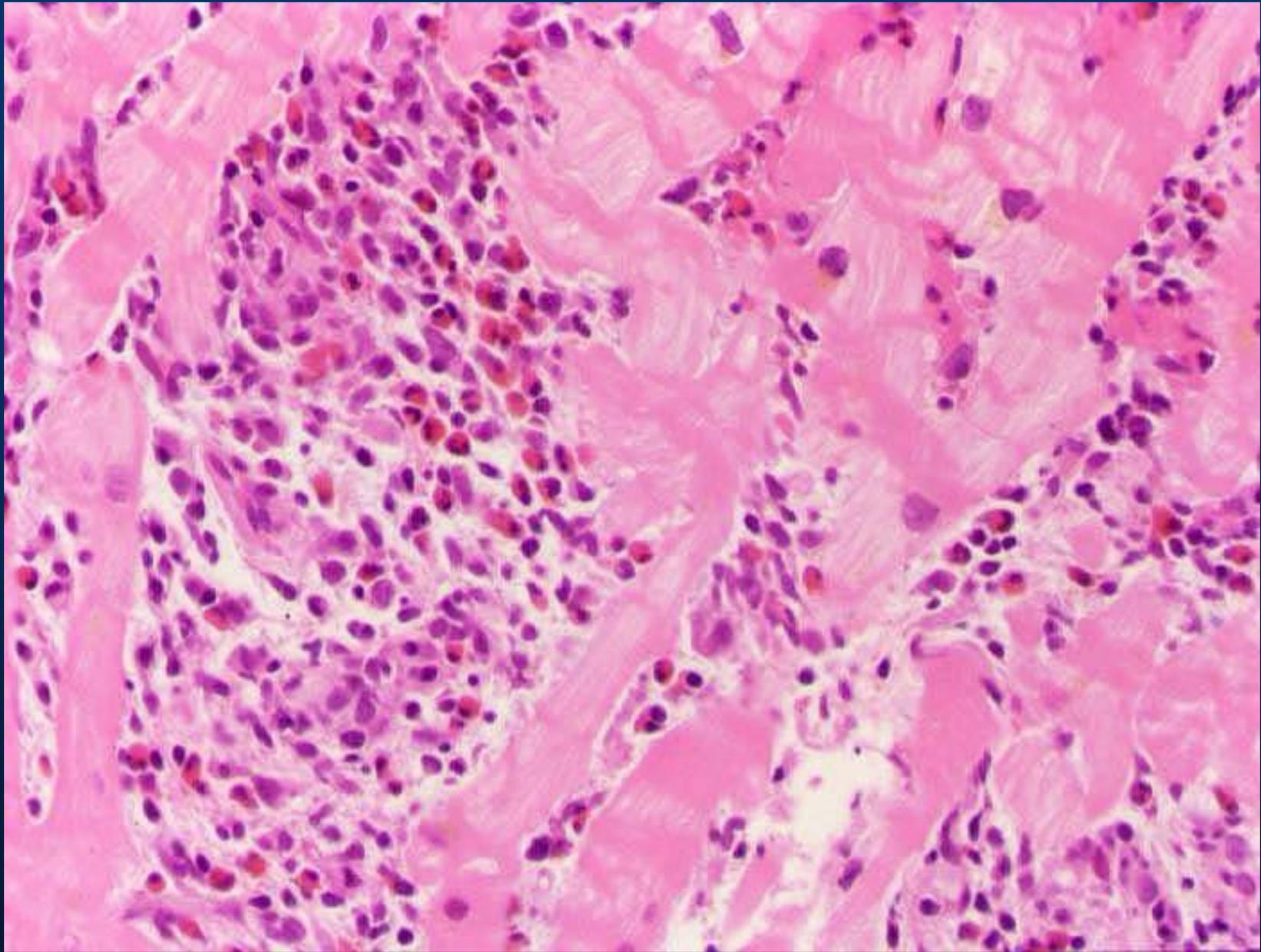
INFILTRADO LINFOCITÁRIO INTERSTICIAL DIFUSO

EMPERIPOLESE





NECROSE DE CÉLULAS TUBULARES



Classificação

- Rejeição aguda vascular (humoral)
 - Consideravelmente menos comum
 - Duas primeiras semana aos dois primeiros meses, mas pode ocorrer em qualquer momento. Associada à interrupção da imunossupressão.
 - Coexiste com a rejeição aguda celular

Classificação

- Rejeição aguda vascular (humoral): achados histopatológicos
 - Vasculite subaguda – acentuado espessamento intimal pela proliferação de fibroblastos, miócitos e macrófagos espumoso, com estreitamento e obliteração da luz vascular.
 - Arterite necrotizante, com necrose endotelial, infiltração de neutrófilos, depósitos de imunoglobulinas, fibrina e complemento, além de trombose.

AG-AB COMPLEXES

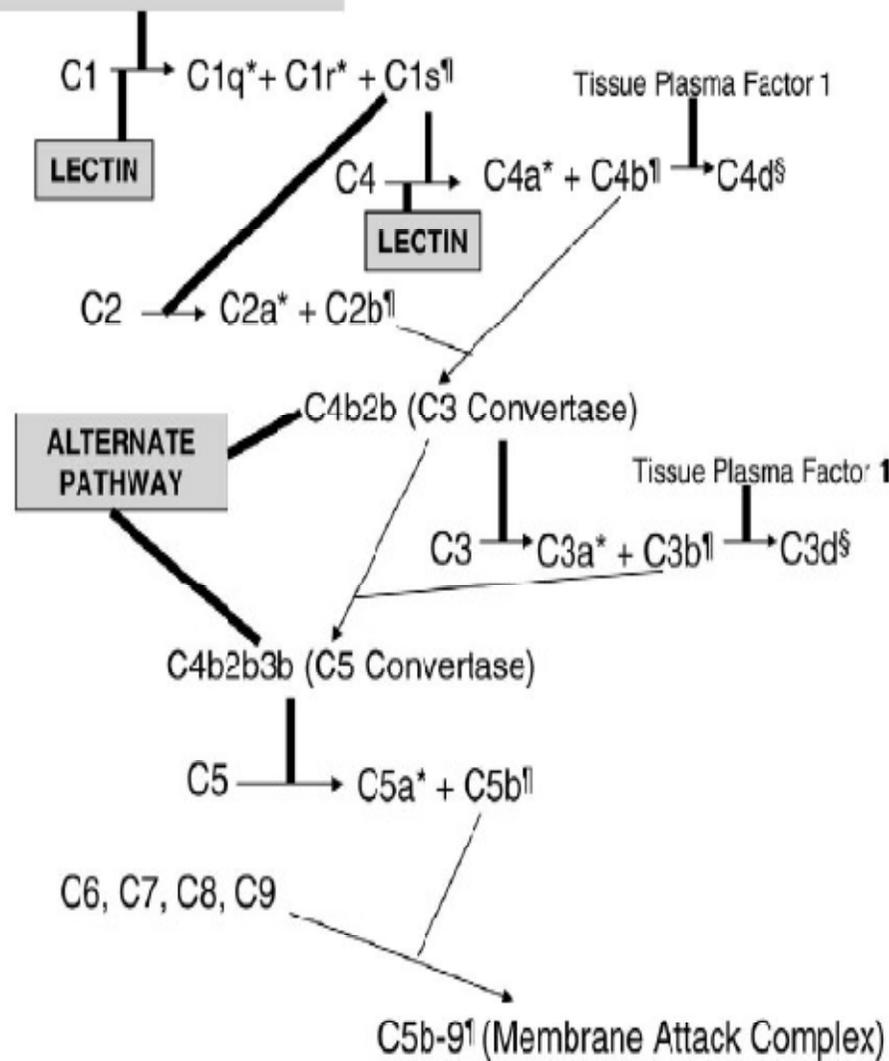
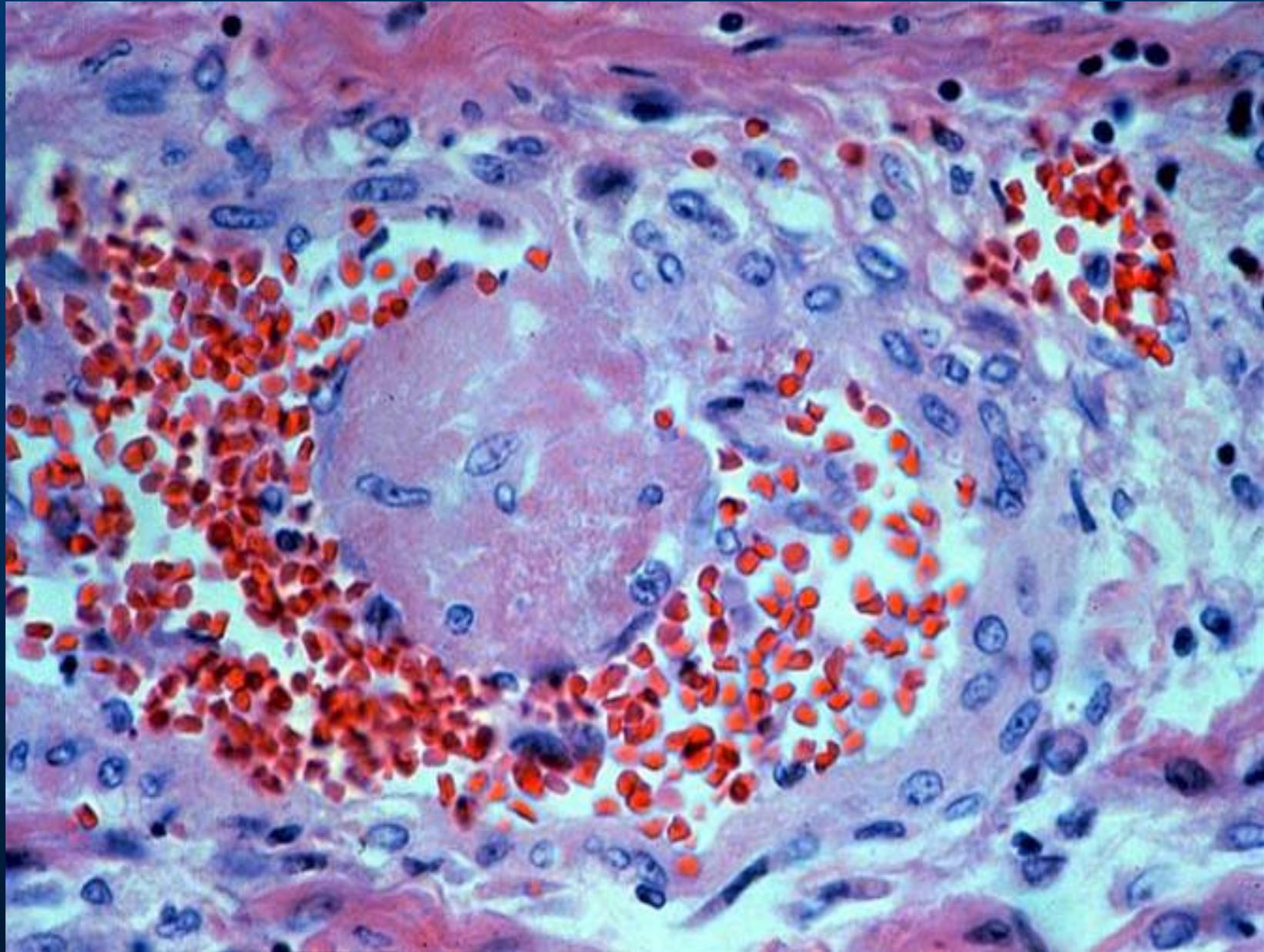
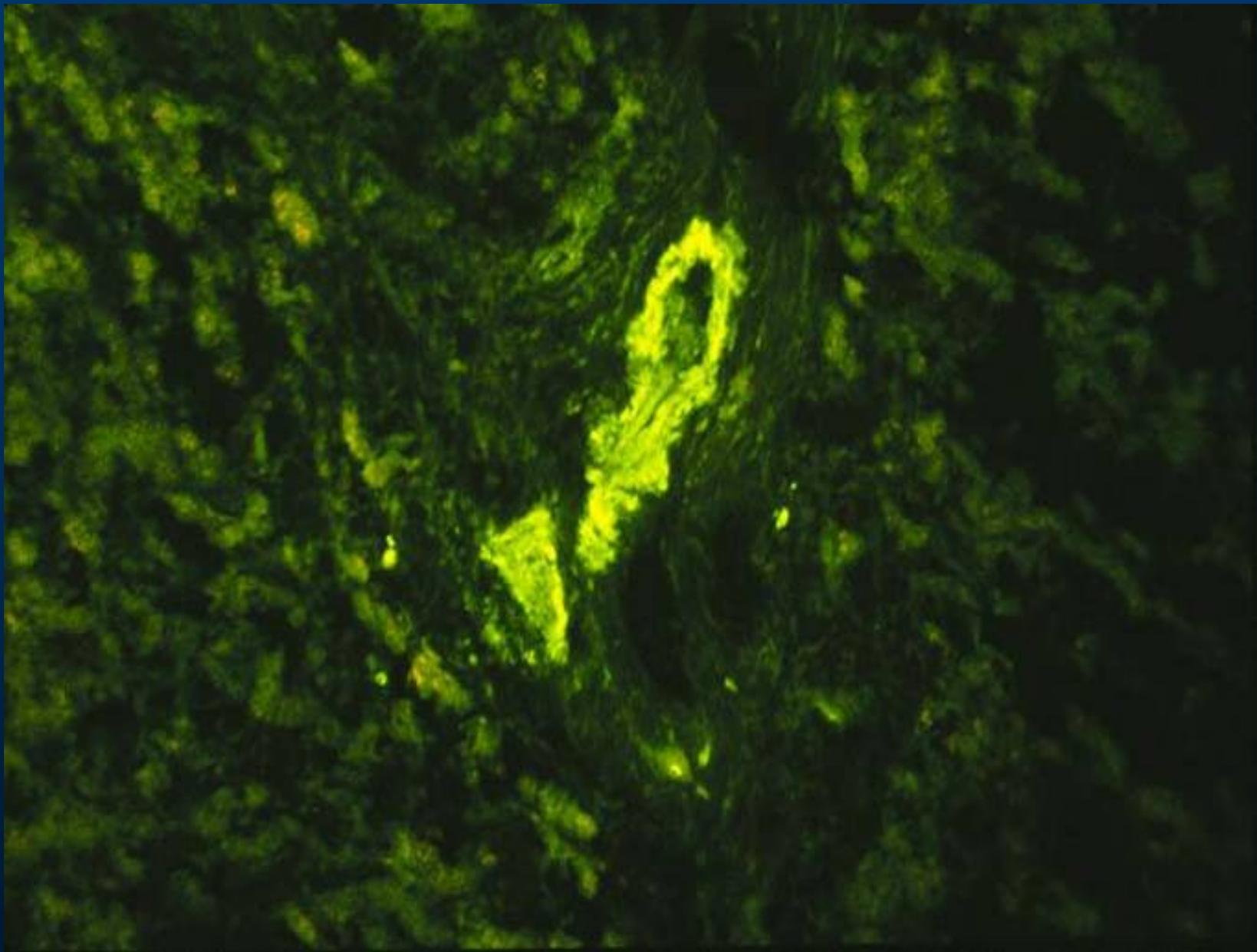
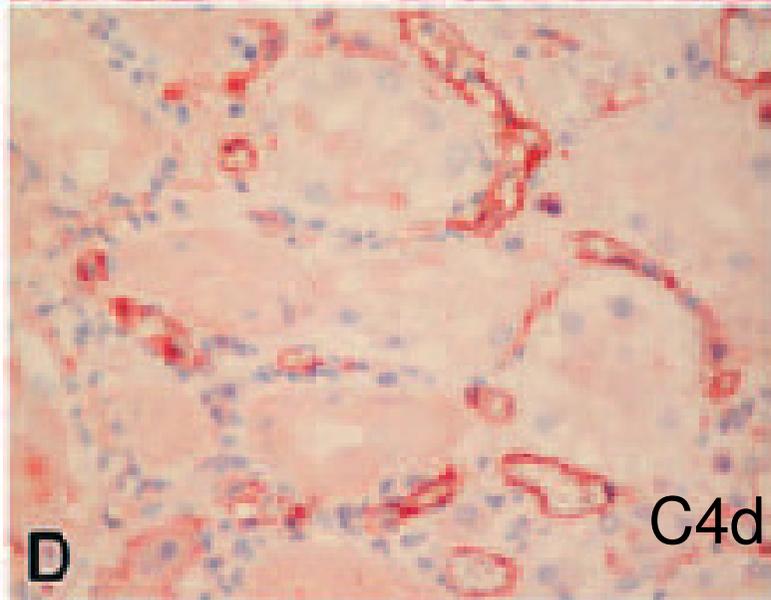
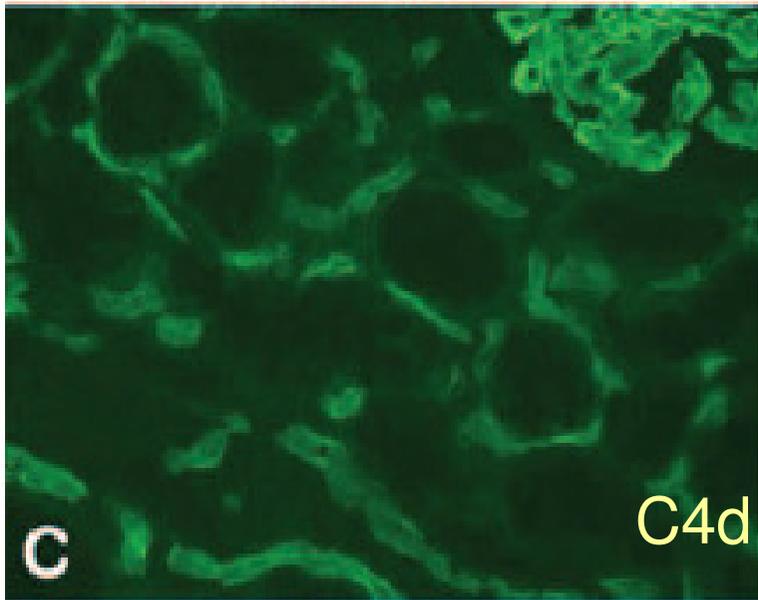
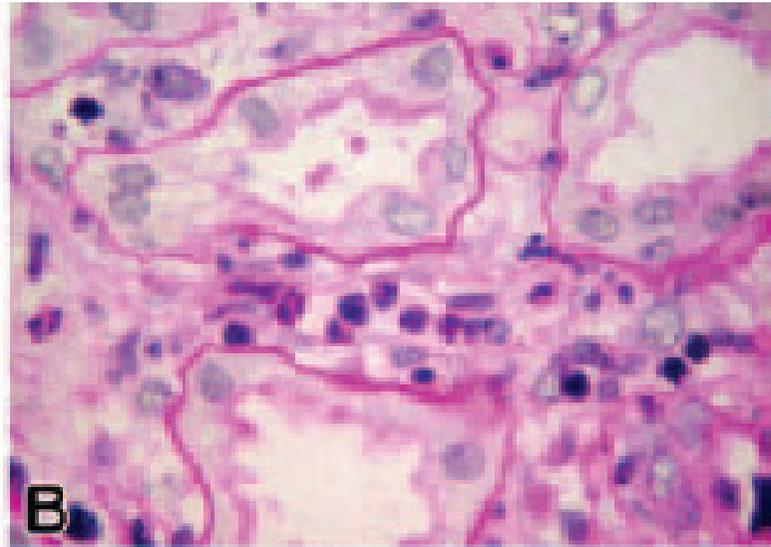
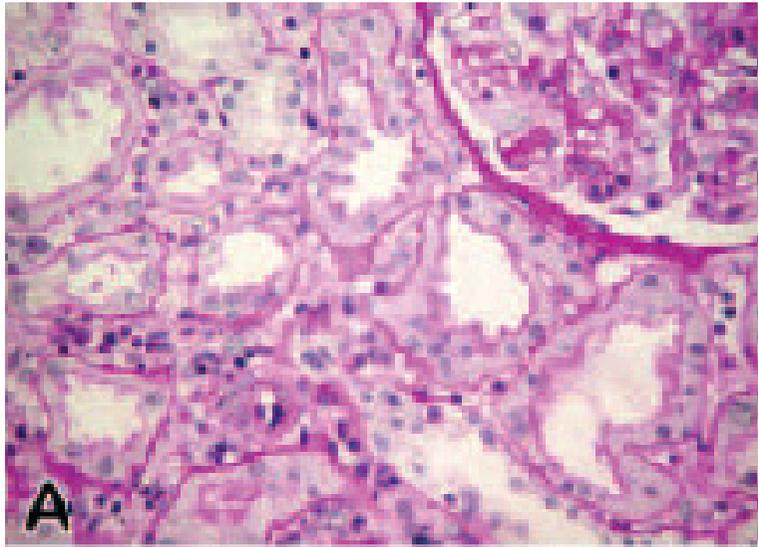


Figure 1. Antigen-antibody (Ag-Ab) complexes activate complement cascade. Complement activation also can be mediated by alternate or lectin pathways. Some complement split products are released into the environment, whereas others are bound to the Ag-Ab complexes. C4d and C3d form stable complexes with amino- or hydroxyl-containing molecules adjacent to the antigenic site. (■), mediating the chemical reaction; →, is converted into; *, released into the environment; ¶, bound to the Ag-Ab complexes; and §, bound to tissue adjacent to antigenic site.







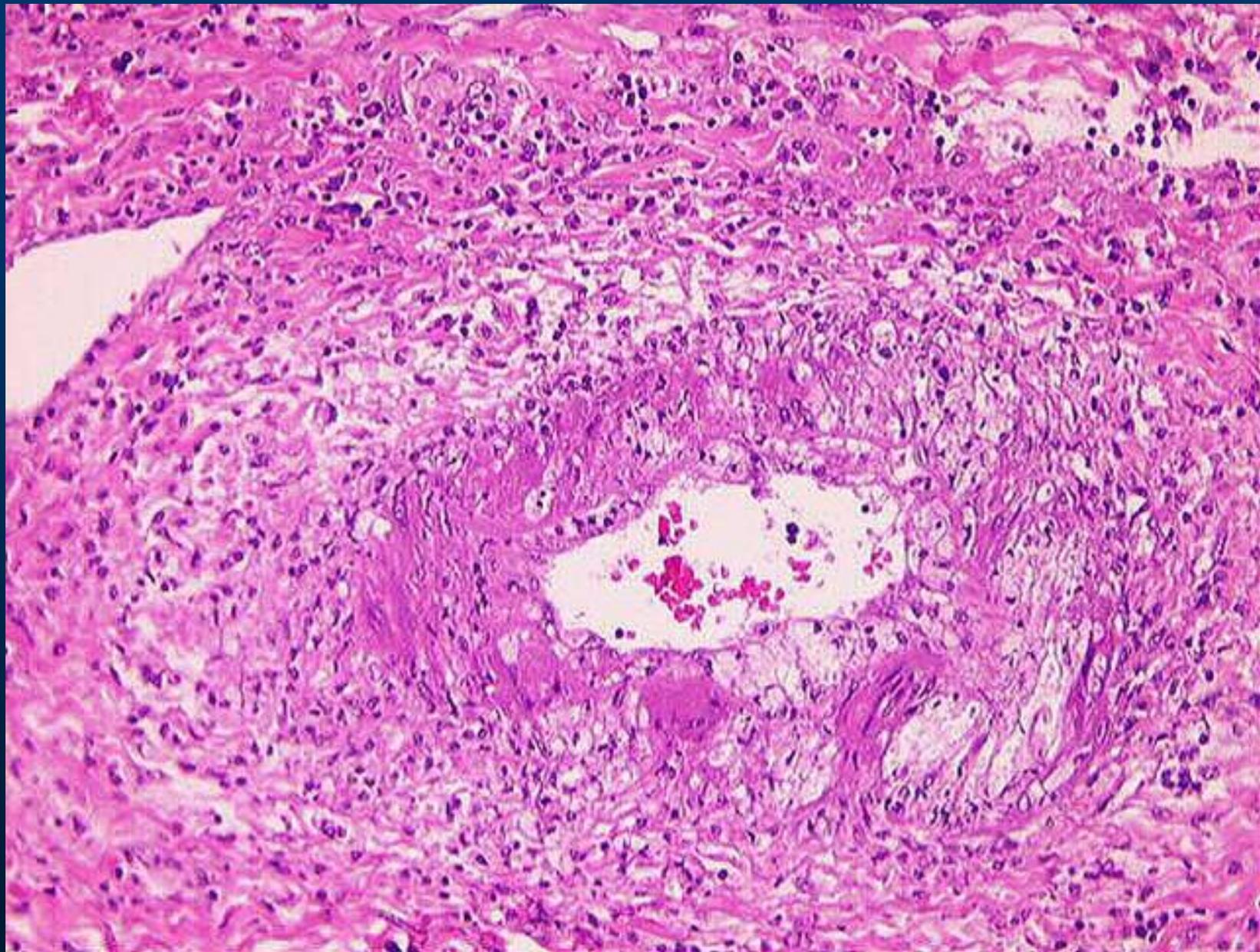
Classificação

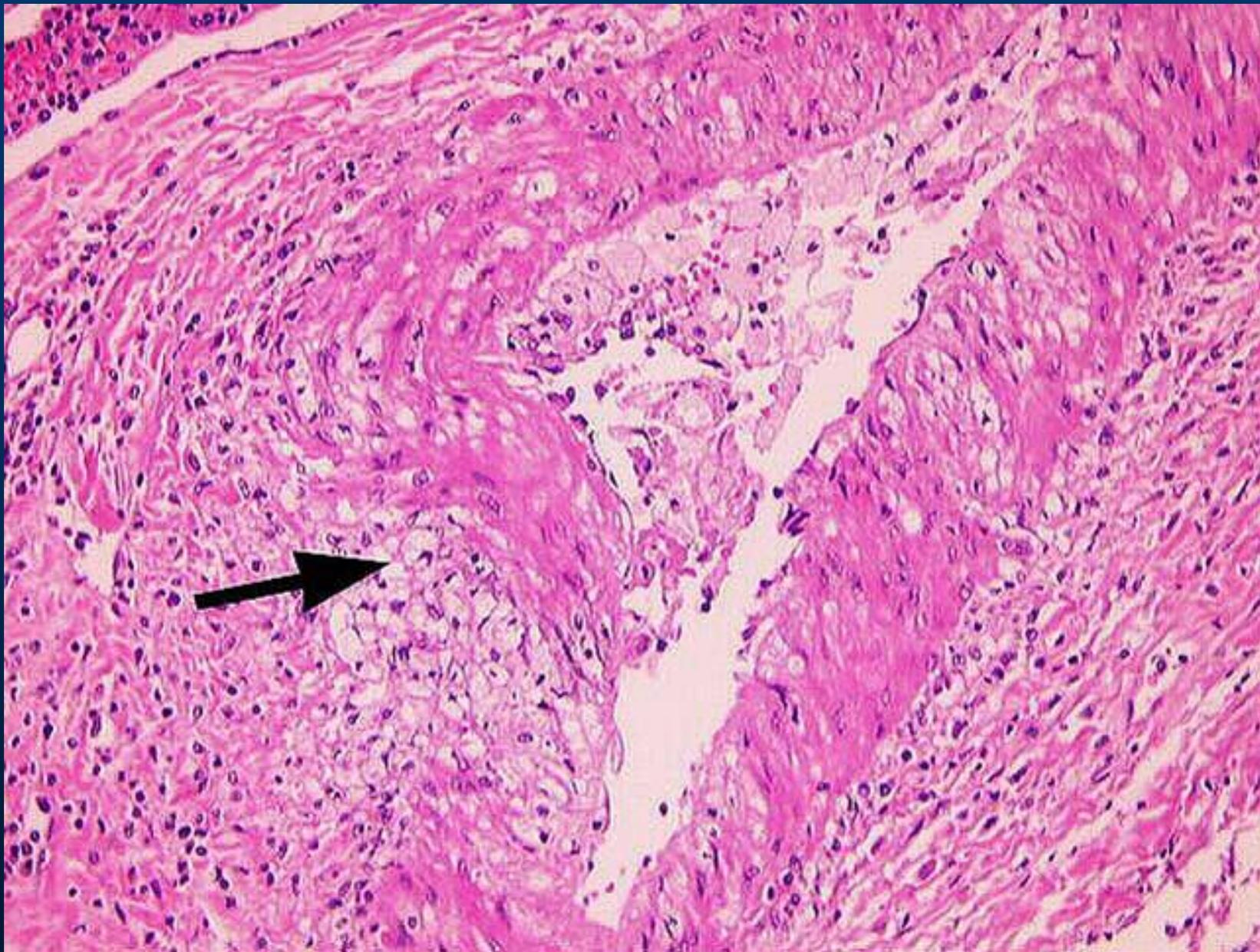
- Rejeição crônica
 - Causa mais comum de perda do enxerto
 - Evolui de forma insidiosa e não é passível de reversão com tratamento
 - Pode surgir em poucas semanas
 - A identificação de mecanismos patogénéticos é difícil
 - O diagnóstico é difícil em biópsias porque as alterações ocorrem em grandes vasos.

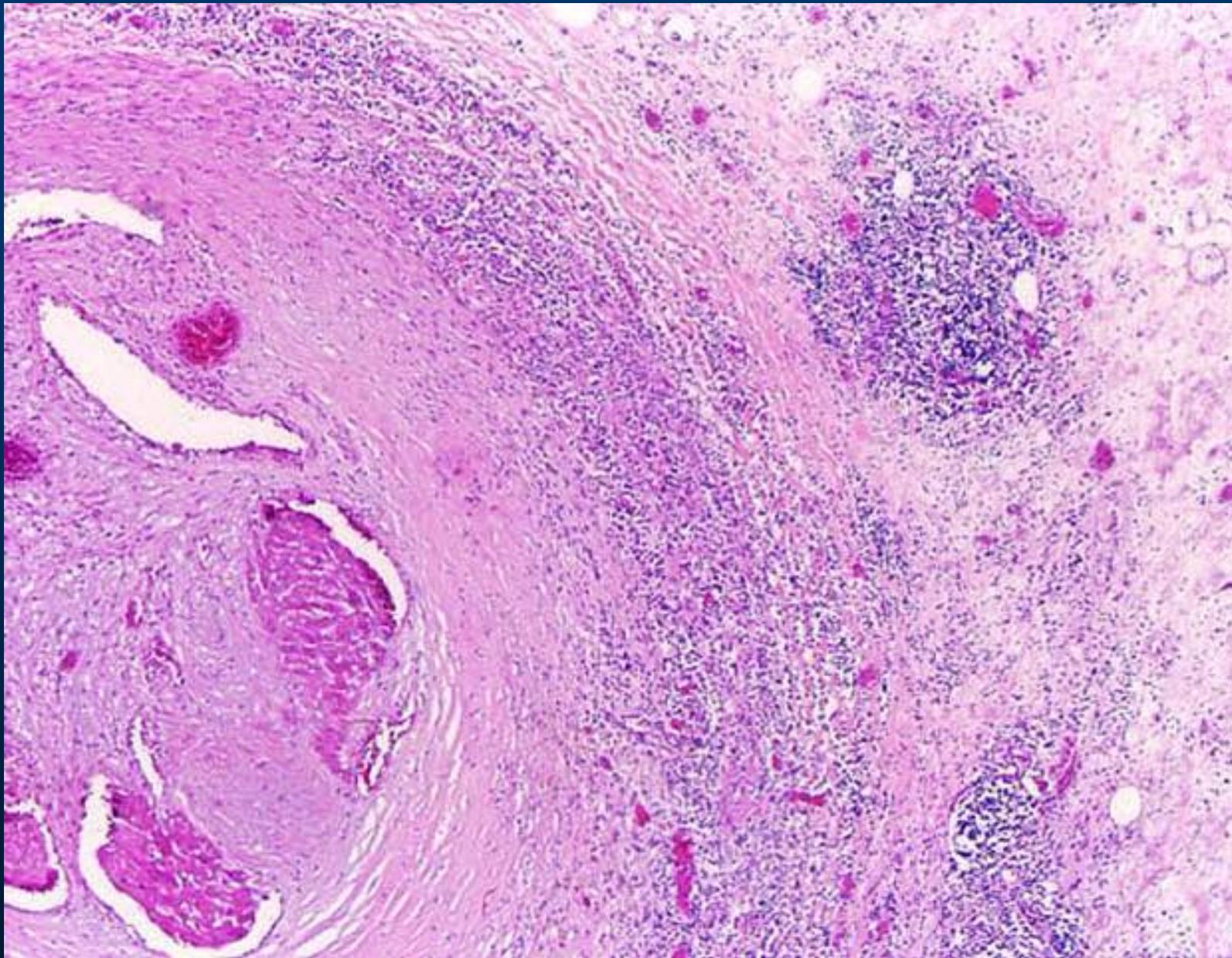
Classificação

- Rejeição crônica: aspectos histopatológicos
 - Lesões arteriais
 - Coração: vasculopatia e fibrose subendocárdica
 - Fígado: arteriopatia obliterativa e ductopenia
 - Rim: fibrose intimal dos vasos (artérias corticais)
 - Infiltrado intersticial com plasmócitos e eosinófilos, além de focos de fibrose.









Classificação

TIPO	TEMPO	MECANISMO
Hiperaguda	Minutos/horas	Anticorpos pré-formados
Aguda celular	Dias a semanas	Ativação das células T
Aguda humoral	Dias a semanas	Anticorpos
Crônica	Meses a anos	Ativ. de cels.T e anticorpos

Papel do patologista cirúrgico

- Correlação entre achados histopatológicos e alterações clínicas e laboratoriais
- Desenvolvimento de protocolo

Papel do patologista cirúrgico

- Distinção clínica e patológica difícil:
 - Lesões de preservação
 - Rejeição
 - Infecções oportunistas
 - Complicações secundárias
 - Recorrência da doença primária
- Integração contínua entre a equipe

Referências bibliográficas

- Toppa NH. Anatomia patológica da rejeição de transplantes. In: Pereira WA. Manual de transplantes de órgãos e tecidos. MEDSI / Guanabara Koogan, 2004, 3ª edição.
- www.tpis.upmc.edu
- Jiang H, Chess L. Regulation of immune responses by T cells. N Engl J Med 2006; 354: 1166-76.
- Church AC. Clinical advances in therapies targeting the interleukin-2 receptor. Q J Med 2003; 96: 92-102.
- Portman B, Koukoulis G. Pathology of the liver allograft. Curr Top Pathol, 1999: 62-105.
- Wieers G, Gras J, Bourdeaux C, et al. Monitoring tolerance after human liver transplantation. Transpl Immunol 2007; 17: 83-93.