

ASPECTO INMUNITARIO DEL HOMOTRASPLANTE Y LA HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO TARDÍO

T. Gibson y P. B. Medawar en el año de 1943 habían muy bien puntualizado que la expulsión acelerada de los homotrasplantes tras la aplicación anterior de otro, hacía suponer la participación de un mecanismo inmunitario.

Corresponde al premio Nobel británico, Sir Peter Brian Medawar, el mérito de haber identificado por primera vez en 1944, el fenómeno del rechazo del homotrasplante como una reacción inmunológica de tipo *celular* (2).

Ahora bien, un hecho que define la denominada "inmunidad celular" es precisamente su capacidad de manifestarse como una reacción cutánea de *tipo tardío*, que puede transferirse a otros huéspedes del mismo genotipo mediante la inoculación de células linfoides vivas (3, 12).

Por otra parte, uno de los distintivos inmunocitológicos que acompaña a los injertos homólogos es la infiltración del trasplante por linfocitos e histiocitos. Conocemos muy bien, que la hipersensibilidad del injerto homólogo puede transferirse de huéspedes sensibilizados a animales genéticamente compatibles pero "inmunológicamente vírgenes" mediante suspensiones preparadas de fragmentos viables de ganglios linfáticos. Esta observación demuestra que la expulsión del homotrasplante es un fenómeno biológico mediado por *células linfoides*. Todo esto, nos viene también a indicar su vinculación con las alergias medicamentosas y con las alergias bacterianas (1, 18).

Experimentos recientes han venido a demostrar, que cuando un animal queda expuesto a un homotrasplante de piel ortotópica el injerto libera sustancias antigénicas que alcanzan los ganglios linfáticos regionales siguiendo la vía de los vasos linfáticos aferentes. Como resultado de este estímulo antigénico, los ganglios linfáticos vienen a ser el sitio principal de respuesta inmune produciéndose "linfocitos inmunológicamente activados" que emigran al torrente circulatorio. A consecuencia de la exposición de estas células "inmuno activadas" con el endotelio vascular extraño del trasplante, algunas salen por diapédesis a través de las paredes capilares produciendo un infiltrado celular denso a base de mononucleares en el lecho del injerto. La destrucción final del trasplante se atribuye al efecto local de algún tipo de anticuerpo "unido a las células" y probablemente segregado por ellas mismas, (ver figura N° 1).

El papel que juegan los grupos sanguíneos entre donador y receptor para determinar la conveniencia del trasplante es de crucial importancia. Generalmente se acepta que el injerto de tejidos entre donadores y receptores cuyo tipo sanguíneo sea diferente, debe regirse por las mismas reglas generales que se aplican a la transfusión en lo que respecta a compatibilidad de grupo (9, 14, 15).

MÉTODOS QUE MODIFICAN LA RESPUESTA INMUNE DEL RECHAZO

- 1.—Radiación a todo el cuerpo.
- 2.—Radiación al órgano trasplantado.
- 3.—Administración de drogas inmunosupresoras.
- 4.—Administración de suero anti-linfocitario.
(Globulina anti-linfocítica, conocida como G. A. L.)
- 5.—Depleción linfocítica por fistulización del conducto torácico.
- 6.—Esplenectomía quirúrgica (por radiación).
- 7.—Timectomía quirúrgica.

El cuadro anterior pone en evidencia los distintos métodos inmunosupresivos sobre este fascinante tema.

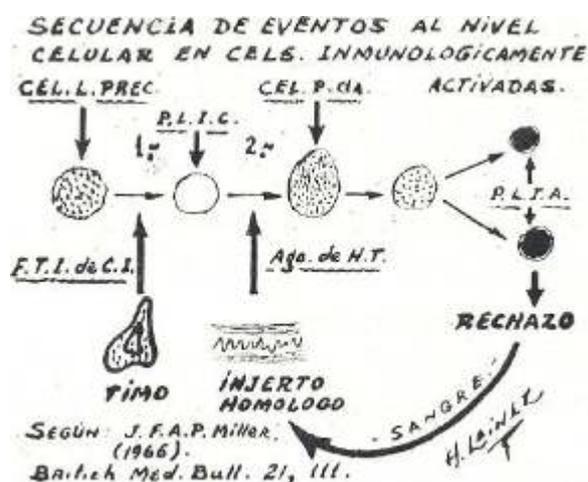


Fig. 1.—Célula linfoide precursora diferenciándose bajo la influencia de algún factor tímico inductor de competencia inmunológica en pequeño linfocito inmunológicamente competente (primer paso); la diferenciación ulterior de los pequeños linfocitos inmunológicamente competentes no depende de factores tímicos, sino que del estímulo antigénico. Bajo la influencia de los antígenos del homotrasplante (segundo paso); el pequeño linfocito se transforma en una célula grande pironinófila que eventualmente se dividirá para producir una nueva generación de pequeños linfocitos inmunológicamente activados responsables del rechazo del injerto.

RADIACIÓN A TODO EL CUERPO.—Los biólogos que han observado los efectos de la radiación ionizante sobre el organismo, han determinado que de acuerdo a una mayor intensidad de irradiación se establecen lesiones irreparables del funcionamiento genético al nivel celular (8).

La irradiación puede ser generalizada a todo el cuerpo o solamente al órgano trasplantado. En clínica cada día se da más preferencia al empleo de fármacos inmunosupresores y a la administración de suero antilinfocitario.

ADMINISTRACIÓN DE DROGAS INMUNOSUPRESORAS.—Una de las drogas más útiles usada en la inmunosupresión es la *azatioprina*, producida por la casa Burroughs Wellcome y conocida comercialmente como *Imuran*. Esta droga es un agente citotóxico que interfiere en la síntesis del ácido nucleico (5).

Se presenta en tabletas ranuradas de 100 mg. variando su dosis diaria de 1 a 6 mg. por kg. de peso corporal.

El siguiente esquema resume las bondades y riesgos de este agente inmuno-supresor.

AZATIOPRINA

Imuran (Casa Burroughs-Wellcome) Droga inmunosupresiva. Es la Tiopurina.

La dosis varía entre: 1-6 Mg. por Kg. de peso corporal. Su dosificación debe de ajustarse de acuerdo al estado general del paciente, al funcionamiento del trasplante y a la cuenta de leucocitos y de plaquetas.

EFFECTOS SECUNDARIOS

- 1.—Sepsis.
- 2.—Disminución de la capacidad de reaccionar a varios antígenos.
- 3.—Hepatotoxicidad, específica de especie (perro).

TOXICIDAD DE LA AZATIOPRINA

Está disminuida la capacidad de reaccionar a varios antígenos.

El riesgo tardío más importante de este fármaco inmunosupresor es su hepatotoxicidad.

En los perros actúa como un veneno que lesiona al hígado a los pocos días de haber comenzado su empleo.

Su gran toxicidad para la glándula hepática parece ser específica de especie para los caninos (19).

A pesar de su gran utilidad en los homotrasplantes clínicos, la azatioprina por sí sola no es suficiente para impedir la crisis aguda del rechazo.

Otros dos fármacos sumamente útiles en el momento crítico del rechazo son la *actinomicina C* y los *esferoides*; este *antibiótico* (Actinomicina C) conocido comercialmente como *Castinomycin* y *Sanamycin* fue empleado primeramente en animales de experimentación por Calne y colaboradores (5).

Se resume a continuación su manera de empleo y sus propiedades farmacológicas.

ACTINOMICINA C

Antibiótico inhibidor de la síntesis proteica. Agente antineoplásico y droga inmunosupresiva. Conocido como *Castinomycin* y *Sanamycin*. Se administra en dosis de: 200-400 Mg. cada 4 o 5 días. (4-8 Mg. por Kg. de peso corporal). Vía de empleo: por fleboclísis gota a gota lentamente.

De los esteroides el más usado es la *prednisona*, que administrada a grandes dosis disminuye el riesgo del rechazo temprano.

ADMINISTRACIÓN DE SUERO ANTILINFOCÍTARIO— Las experiencias de Denmann y Fraenkel señalan que el efecto del suero antilinfocitario se realiza especialmente sobre los linfocitos circulantes; en otras palabras, afecta muy poco a la linfopoyesis de los ganglios linfáticos y del timo.

Por tal razón los valores normales de linfocitos reaparecen en cuanto cesa la administración del suero.

Sabemos que este suero ha logrado la sobrevida de algunos homotrasplantes hasta por varios meses, sin embargo, hasta el momento no se ha logrado una solución completamente satisfactoria al problema del rechazo con el uso exclusivo del suero antilinfocitario (4).



Fig. 2.—**ENFERMEDAD HOMÓLOGA (Runt Disease).** Es una enfermedad autoinmune mortal en la que la reacción inmunológica se encuentra invertida. El experimento consiste en lo siguiente: Se obtienen linfocitos pequeños de la Unja del conducto torácico de una rata o bien de la sangre periférica de ratones adultos no sensibilizados y se inyectan a huéspedes homólogos recién nacidos. Las células linfoides adultas inoculadas en el joven receptor reaccionan contra los antígenos del huésped dando lugar a una reacción de injerto contra el huésped. Algo similar ocurre en lo que se conoce como fenómeno de Simonsen, que se presenta en los polluelos recién nacidos al injertarles leucocitos de aves adultas de la misma especie pero de diferente cría; en estos casos el joven receptor desarrolla esplenomegalia y en pocos días por lo general muere de una anemia hemolítica aguda.

ESPLENECTOMIA Y DEPLECCIÓN LINFOCÍTICA.—El efecto de la supresión de los tejidos linfoides sobre la respuesta inmunológica está en proporción directa a la fracción del total de células inmunológicamente competentes contenida en los tejidos extirpados. Para el caso el bazo del ratón adulto contiene aproximadamente la tercera parte de las células inmunológicamente competentes y la esplenectomía en este animal reduce la respuesta de producción de anticuerpos. Lo mismo puede decirse de la fistulización quirúrgica del conducto torácico.

TIMECTOMIA.—Desde hace ya más de medio siglo Beard (Miller 1963) supuso que el timo tenía la mayor participación en la linfocitogénesis del organismo. No fue hasta 1961 cuando Miller demostró que la timectomía en ratones recién nacidos producía una mayor susceptibilidad de estos animales para las infecciones y una mayor tolerancia para los injertos homólogos. Este mismo investigador en 1963 pudo comprobar que ciertas cepas de ratones son mucho

más susceptibles que otras a la tímelectoraía. Si la extirpación del timo era practicada en la primera semana de vida en los animales más sensibles, se producía un síndrome parecido a la *enfermedad homóloga* (Runt Disease). Ver cuadro que a continuación se detalla.

ENFERMEDAD HOMÓLOGA (Runt Disease)

Es una enfermedad autoinmune experimental, (ver Fig. N° 2).

Hallazgos clínicos:

Consisten en: encantamiento, decaimiento general, marasmo, pérdida de peso, enanismo y dermatitis.

La enfermedad homóloga es un clásico exponente de *reacción del injerto contra el huésped*.

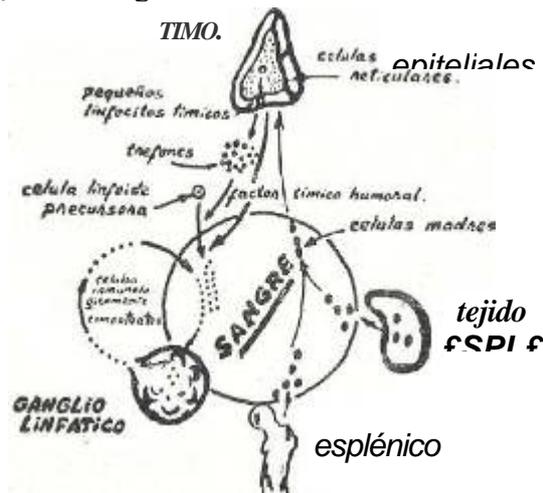
Hay además úlceras orificiales: membranas mucosas.

Laboratorio:

Anemia hemolítica
Trombocitopenia
Leucopenia
Pruebas de Coombs:
Positiva
Prueba L, E.: Negativa.

Post Mortem:

Muerte espontánea
Esplenomegalia.
Atrofia del tejido
linfoide.



Fu 5.—ESQUEMA QUE ILUSTR A LA PROBABLE FUNCIÓN INDUCTOR A DEL TIMO.—Células linfoides precursoras que más tarde se diferenciarán en células inmunológicamente competentes, bajo la influencia de algún factor tímico provisto bien sea **por** linfocitos tí-micos en forma de trefones o más específicamente por una sustancia humoral elaborada por las células de la armazón epitelioreticular de esta glándula (según J. F. P. Miller (1965) *British Med. Bull.* 21: 111).

En lo referente al mecanismo de acción de esta glándula, Miller señala dos posibilidades, la una: el *timo*, podría proporcionar al organismo las células precursoras de los linfocitos, o por otra parte su intervención daría por resultado la formación de un factor no celular capaz de influir sobre la producción y maduración de estas células (10, 11). (Ver Fig. N° 3).

HALLAZGOS CONSECUTIVOS A LA TERAPIA INMUNOSUPRESIVA

- 1.—Esplenomegalia con hipergammaglobulinemia, después de homotrasplante renal. (Hamburger et al. 1963)
- 2.—*Cirrosis hepática* (Hamburger, 1963).
- 3.—*Neumonitis* por *Pneumocystis Carinii*.
- 4.—*Septicemia* por lo general causada por *Candida Albicans*, *Nocardia*, *Histoplasma*, *E. Coli*, *Cytomegalo-virus* (Starzl, Marchioro, Rifkind, Holmes, Rowlands y **Waddell**, 1964).

El diagnóstico del rechazo después del trasplante depende de muchas manifestaciones clínicas, puede presentarse un rechazo temprano y otro tardío de acuerdo con el grado de histocompatibilidad existente entre el órgano donado y los tejidos del receptor y con el vigor empleado en la terapéutica inmunosupresiva.

La amenaza del rechazo tardío puede presentarse después de meses e incluso años de haber verificado el homotrasplante (6, 7, 16, 17).

En lo referente a los injertos de riñón, el índice más útil del rechazo tardío según el grupo de Denver, Colorado, E.U.A. (Starzl, Marchioro, y colaboradores), es la depuración de la creatinina. Cuando se ha hecho el diagnóstico de rechazo tardío, el único tratamiento eficaz consiste en incrementar el régimen inmunosupresor, del cual una de las drogas más valiosas es la *prednisona*, sobre todo administrada a grandes dosis.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El autor de este artículo hace una detallada revisión de la gran variedad de conceptos y eventos actualmente vigentes en la inmunobiología de los trasplantes tisulares.

Se considera una clasificación para la selección de donadores de trasplantes de órganos y tejidos.

Es muy interesante enfatizar, el gran impulso que hasta la fecha han cobrado los homoinjertos como una necesidad biológica para la restitución tisular de diversos órganos irreversiblemente dañados en su funcionamiento; sin embargo los resultados a largo plazo hasta el momento, dejan a decir verdad bastante que desear.

Los materiales donados que están vascularizados provocan como bien sabemos una reacción de rechazo de parte de los tejidos del huésped. El mayor esfuerzo debe de hacerse para crear una técnica lo suficientemente segura, que sea capaz de reconocer de antemano la *histocompatibilidad* existente entre el recipiente y los antígenos del trasplante.

Se reconoce que muchos acontecimientos relacionados con el fenómeno del rechazo en la conducta de los homotrasplantes orgánicos aún no están bien aclarados.

Un mejor entendimiento de los problemas más importantes vinculados con la inmunosupresión total del rechazo al homoinjerto podría en un futuro no muy distante, dejar de ser uno de los obstáculos más oscuros de la biología moderna. A lo largo de esta línea, el tráfico de ideas revolucionarias debe con toda seguridad seguir adelante.

Problemas éticos y quirúrgicos no fueron considerados en esta revisión por razones de espacio.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

A detailed up-to-date review concerning the great variety of events now available in the immune biology of tissular transplantation is described by the author of this paper.

A classification for the selection of donors for tissue and organ transplants has been considered.

It is interesting to emphasize, the great impulse taken by the homografts as a biological need for tissue replacement of severe irreversible functional damage of various organs; however, the long term results at the moment, leave much to be desired.

Donor materials that are vascularized are very well known to be rejected by a *homograft reaction* of the host. Every effort should be made to devise a reliable technique capable of recognizing beforehand *histocompatibility* between the recipient and the antigens of the transplant.

It is well recognized that many facts related with *the rejection phenomenon* in the behaviour of organ homotransplants still remain to be understood.

A better understanding of the most important aspects connected with the total immunosuppression of the homograft rejection might in not too distant future, cease to be one of the darkest handicaps of biology. Along this line, the traffic of revolutionary ideas must surely move forward.

For the sake of brevity, ethical and surgical problems were not considered in this review.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Billingham, R. E. y Silvers, W. K.: Sensitivity to homografts of normal tissues **an cells**. *Ann. Rcv. Microbio!*. 17: 531, 1963.
- 2.-Brent, L.: Tissue Transplantation Immunity; *Progr. Allergy* 5: 271.348, S. Karger Basel/New York 1958.
- 3.-Brent, L., Brown, J. B. y Medawar, P. B.: Quantitative studies of tissue transplantation immunity. VI. Hypersensitivity reactions associated with the rejection of homografts. *Proc. Roy. Soc. London S. B.* 156: 187, 1962.
- 4.-Brendel, W. y R. Pigmayr: "Heterdove Antilymphytenscren zur Immunsuppression beim Organtransplantation. *Deutsche medizinische Wochenschrift.* 92: 594, 1967.
- 5.-Calne, R. Y.; Alexandre, G. **P. J.** y **Murray, J. E.**: A study of the Effects of Drugs in Prolonging Survival of Homologous Renal Transplants in Dogs. *Ann. New York Acad. Se.* 99: 743, 1962.
- 6.-Hamburger, J.; Crosnier, J. y Dormont, J.: Experience with 45 Renal Homotransplants in Man. *Lancet*, 1: 985, 1965.
- 7.-ídem: Observation in Patients with a well tolerated Homotransplanted Kidney: Possibility of a New Secondary Disease. *Ann. New York Acad. Se.* 120: 558, 1964.
- 8.-Howard, A.: Effects of radiation on cell physiology, cell division, and cell death. *Ionizing Radiations and Immune Processes.* (C. A. Leone, Ed.) New York, Gordon & Breach, 1962, pp. 163-182.
- 9.-Hume, D. M. y Col.: Studies of Renal Homotransplantation in Man. *Ann. New York Acad. Se.* 120: 578, 1964.
- 10.-Miller, J. F. (1961) Immunological Function of the Thymus. *Lancet* II: 748.
- 11.-Miller, J. F. (1963): Immunity and the Thymus. *Lancet* , 7271, 43.
- 12.-Ramseier, H. y Billingham, R. E.: Delaye Cutaneous hypersensitivity reactions and transplantation **immunity** in **Syrian** hamsters. *Ann. New York Acad. Se.* 120:379, 1964.
- 13.-Rogers, B. O.: Genetics of Transplantation in **Humans**. *Dis. New. System*, 24 (monograph suppl): 3, 19
- 14.-Starzl, T. E.: Experience in Renal Transplantation. Philadelphia, W. B. Saunders **Company**, 1964.
- 15.- Starzl, T. E.; Marchioro, T. L.; Hermann, G.; Brittain, R. S. y Waddell, W. R.: Renal Hemografts in Patient with Major Donor Recipient Blood Group Incompatibilities. *Surgery*, 55: 195, 1964.
16. Starzl, T. E.; Marchioro, T. L.; Porter, K. A.; Moore, C. A.; Rifkind, D.; Waddell, W. R.: Renal Homo transplantation: Late Function and Compli-cations. *Ann. Int. Med.* 61: 470, 1964.
- 17.- **Starzl**, T. E.; Marchioro, T. L.; Terasaki, P. I.; Porter, K. A.; Faris, T. D.; Herrmann, T. J.; Vredevoc, D. L.; Hutt, M. P., Ogden, D. A. y Waddell, W. R.: Chronic Survival After Human Renal Homotransplantation. *Ann.Surg.* 162: 749, 1965.
- 18.- Waksman, B. H.: The local reaction of cellular hypersensitivity. *Ann. New York Acad. Se.* 116: 1045, 1964.
- 19.- **Wilson**, W. E. C; Kirkpatrick, C. H. and Talmage, D. W.: Supression of immunologic responsiveness in Uremia. *Ann. Int. Med.*, 62: 1, 1965.