

Transplante renal sem imunossupressão de manutenção. Pares monozigóticos e receptores de rim e medula óssea do mesmo doador

Renal transplantation without maintenance immunosuppression. Identical twins and kidney transplantation following a successful bone marrow graft

Autores

Riad Abdel Hadi¹
Gustavo Gomes Thomé¹
Adriana Reginato Ribeiro¹
Roberto Ceratti Manfro^{1,2}

¹ Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

² Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

RESUMO

Pacientes que receberam transplantes renais sem imunossupressão de manutenção têm sido esporadicamente relatados. Os casos incluem relatos de pacientes não aderentes que suspenderam a medicação imunossupressora, transplantes entre gêmeos monozigóticos, transplante renal após um bem sucedido transplante de medula óssea do mesmo doador e transplante simultâneo de medula óssea e rim para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo com insuficiência renal associada. Existem, atualmente, ensaios clínicos em andamento com o propósito de induzir tolerância imunológica específica ao doador utilizando a infusão de células hematopoiéticas do mesmo doador do enxerto renal. A seguir, descrevemos dois casos de transplante renal sem imunossupressão como exemplos de situações descritas acima.

Palavras-chave: imunossupressores; tolerância imunológica; transplante de rim.

ABSTRACT

Renal transplantation without maintenance immunosuppression has been sporadically reported in the literature. The cases include non-adherent patients who discontinued their immunosuppressive medications, transplantation between identical twins, kidney transplantation after a successful bone marrow graft from the same donor and simultaneous bone marrow and kidney transplantation for the treatment of multiple myeloma with associated renal failure. There are also ongoing clinical trials designed to induce donor specific transplant tolerance with infusion of hematopoietic cells from the same kidney donor. Here we describe two cases of renal transplantation without immunosuppression as examples of situations described above.

Keywords: immune tolerance; immunosuppressive agents; kidney transplantation.

INTRODUÇÃO

O transplante renal sem imunossupressão de manutenção tem sido esporadicamente relatado na literatura. A resposta aloantigênica é robusta, de difícil controle, e sem terapia imunossupressora efetiva os enxertos estão, em sua imensa maioria, fadados ao insucesso. Os casos de transplante renal sem imunossupressão de manutenção incluem relatos de séries de pacientes que abandonaram as medicações,¹ os transplantes entre gêmeos monozigóticos,²⁻⁴ os transplantes de rins após um bem sucedido transplante de medula óssea

do mesmo doador⁵⁻⁸ e transplante simultâneo de medula óssea e rim para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo com insuficiência renal associada.⁹ Esse relato tem por objetivo descrever dois casos de transplantes renais sem a utilização de agentes imunossupressores de manutenção, feitos em duas das situações acima citadas, realizados no programa de transplante renal de nossa instituição.

DESCRIÇÃO DOS CASOS

CASO 1 - GÊMEOS UNIVITELINOS

Paciente feminina, de 38 anos, foi submetida a transplante renal com

Data de submissão: 21/10/2014.

Data de aprovação: 04/12/2014.

Correspondência para:

Roberto Ceratti Manfro,
Unidade de Transplante Renal,
Serviço de Nefrologia do Hospital
de Clínicas de Porto Alegre. Porto
Alegre, RS. Departamento de
Medicina Interna, Faculdade de
Medicina da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul.
Rua Ramiro Barcelos, nº 2350,
Porto Alegre, RS, Brasil. CEP:
90040-003.
E-mail: rmanfro@hcpa.edu.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20150044

doador vivo relacionado em maio de 1995. A paciente iniciara hemodiálise há 27 meses por doença renal de etiologia não estabelecida. Apresentava como comorbidades hepatites B e C (HBsAg e anticorpo antiHCV positivos), com biópsia hepática mostrando alterações mínimas e transtorno afetivo bipolar, sendo mantida em acompanhamento psiquiátrico e medicada com biperideno e carbamazepina. A doadora era a sua irmã gêmea monozigótica, em bom estado de saúde, função renal normal, sem indícios de agressão renal e cuja avaliação para a doação não evidenciou contraindicações.

A cirurgia ocorreu com o implante do rim direito da doadora, sem intercorrências, com ótima perfusão e diurese imediata. No transoperatório, a receptora recebeu 500 mg de metilprednisolona e no pós-operatório imediato recebeu prednisona 30 mg/dia e azatioprina 50 mg/dia. O corticosteroide foi progressivamente reduzido e retirado no dia 30 pós-transplante. A paciente apresentou boa evolução pós-operatória, com ótima função do enxerto e creatinina sanguínea em 0,9 mg/dL no quarto dia pós-operatório. A internação foi prolongada devido à descompensação psiquiátrica e a alta hospitalar ocorreu no 60º dia do pós-operatório, em bom estado, recebendo azatioprina 50 mg/dia, sendo essa droga retirada no final do terceiro mês pós-transplante.

A suspensão total da imunossupressão não foi sucedida por nenhuma complicação imunológica e a paciente se manteve, ao longo dos anos, com boa evolução, sem intercorrências clínicas ou cirúrgicas, mantendo sempre creatinina sanguínea inferior a 1,0 mg/dL. A paciente se mantém clinicamente estável, com pressão arterial de 120/70 mmHg, e segue em acompanhamento nefrológico, psiquiátrico e hepatológico regulares. Aos 19 anos pós-transplante, permanece com função renal normal, creatinina de 0,7 mg/dL (MDRD: 97 mL/min), sedimento urinário normal e sem proteinúria patológica. A ecografia mostra rim transplantado de tamanho e características normais.

CASO 2 - TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Paciente masculino, 24 anos, portador de refluxo vesicoureteral (RVU) diagnosticado na infância. Evoluiu com múltiplas infecções do trato urinário (ITU), sendo, aos 4 anos de idade, submetido à correção do RVU com teflon injetado junto à junção ureterovesical, não mais apresentando ITUs. Aos 14 anos de idade, desenvolveu leucemia mielocítica aguda secundária à síndrome mielodisplásica e foi submetido a transplante de medula óssea (TMO) alogênico, tendo como doadora uma irmã HLA idêntica. Por ocasião do TMO, recebeu terapia imunossupressora com ciclosporina e prednisona. O TMO foi sucedido por complicações infecciosas e imunológicas significativas. Para o manejo das primeiras, foi necessário o uso de antimicrobianos nefrotóxicos (aminoglicosídeos, anfotericina lipossomal e vancomicina).

Posteriormente, foi diagnosticada doença do enxerto *versus* hospedeiro (DESH) hepática e cutânea, que foi tratada com a troca da imunossupressão de ciclosporina para tacrolimo, fotoafereze e Rituximab. Oito anos após o TMO, desenvolveu proteinúria nefrótica e aumento progressivo da creatinina sérica. Foi então feito o diagnóstico presuntivo de DESH renal e iniciada terapia com ácido micofenólico, corticosteroides e novo curso de Rituximab. Ocorreram novas complicações infecciosas graves que incluíram neutropenia febril, doença citomegálica e colite pseudomembranosa, levando à suspensão da imunossupressão. Ao atingir a creatinina sérica de 3,0 mg/dL (MDRD: 26 mL/min), foi instituído manejo conservador para a doença renal crônica, que foi mantido por 2 anos.

Em março de 2012, ao atingir a creatinina sérica de 8,3 mg/dL (MDRD: 8 mL/min) o paciente foi submetido a transplante renal preemptivo, tendo como doadora a mesma irmã que doara a medula óssea. Por ocasião do transplante, o paciente e doadora realizaram nova investigação imunológica, que demonstrou compatibilidade HLA idêntica (por reação em cadeia da polimerase de alta resolução), quimerismo completo e prova

cruzada negativa. O paciente recebeu 500 mg de metilprednisolona no transoperatório e prednisona 20 mg a partir do primeiro dia pós-transplante, sendo essa medicação suspensa ao fim do primeiro mês. Logo após a suspensão da prednisona, foi identificada neoplasia no rim nativo esquerdo, sendo realizada a nefrectomia radical. Dois anos após o transplante renal, o paciente foi submetido à prótese de quadril esquerdo por necrose asséptica.

Aos 30 meses de seguimento pós-transplante renal, o paciente permanece com função renal estável, creatinina sérica de 1,2 mg/dL (MDRD: 60 mL/min), sedimento urinário normal e índice urinário de proteínas/creatinina = 0,1. A ecografia do sistema urinário mostra enxerto com 10 cm no eixo longitudinal, sem dilatação do sistema coletor e índice de resistência nas artérias intrarrenais de 0,6-0,7. Até o presente momento do curso pós-transplante renal, não houve necessidade de medicações adicionais e não ocorreram novos episódios infecciosos. O paciente mantém-se em acompanhamento nefrológico e hematológico a cada dois meses.

DISCUSSÃO

O uso continuado e prolongado de imunossupressores no transplante renal leva a aumento significativo de eventos adversos graves, tais como infecções, neoplasias, doenças cardiovasculares, distúrbios metabólicos, e dislipidemias. A nefrotoxicidade dos inibidores de calcineurina tem sido implicada na diminuição da sobrevida dos aloenxertos renais e na doença renal crônica de rins nativos de receptores de outros órgãos.^{10,11} Adicionalmente, a imunossupressão crônica atualmente utilizada não consegue prevenir adequadamente a rejeição crônica, que é a principal causa de perda imunológica dos transplantes.¹² O transplante renal sem o uso de imunossupressão de manutenção pode ser considerado em situações especiais. O exemplo mais frequente são os transplantes entre indivíduos geneticamente idênticos, os gêmeos monozigóticos. As duas maiores séries da literatura somam juntas 332

pacientes transplantados renais nessa condição e ambas relataram excelentes resultados quando não foram usados agentes imunossupressores de manutenção.^{3,4}

Atualmente, a tipagem HLA de alta resolução ou a análise do DNA por swab oral, com técnica de amplificação por PCR, são usadas para confirmar a monozigotidade. Convém lembrar que os mecanismos de inflamação dos enxertos podem não se basear apenas no reconhecimento aloantigênico. Fatores cirúrgicos como trauma decorrente da manipulação e dano por isquemia e reperfusão ativam de forma inespecífica o sistema imune. Por esse motivo, justifica-se o uso de imunossupressores no período pós-operatório imediato, como foi realizado no caso descrito. Além disso, novos estudos chamam a atenção para o fato de que os gêmeos idênticos podem sofrer, ao longo da vida, transformações que resultam em alterações fenotípicas por mecanismos de mosaïcismo somático, quimerismo e mutação epigenética.¹³

O segundo caso envolve um transplante renal posterior a um TMO, um procedimento associado à significativa morbidade, incluindo insuficiência renal aguda (IRA) e crônica (IRC). A IRA costuma ser transitória e evolui com a recuperação da função renal na maioria dos casos. Entretanto, um pequeno grupo de pacientes desenvolve IRC, necessitando suporte dialítico. A nefropatia do TMO é causada pelas sequelas da radiação usada para o condicionamento para o TMO, acometendo até 10% dos adultos e até cerca de metade das crianças,¹⁴ sendo o transplante renal uma opção para os pacientes com IRC terminal pós-TMO. Quando o paciente recebe o rim do mesmo doador da medula óssea, não há necessidade de imunossupressão de manutenção, pois seus sistemas imunológicos são idênticos.

Sayegh *et al.*⁵ foram os primeiros a relatar dois casos de IRC após transplante bem sucedido de medula óssea e que, posteriormente, receberam um rim do mesmo doador. Os pacientes não usaram drogas imunossupressoras de manutenção para o transplante renal e os autores demonstraram que esses receptores

desenvolveram tolerância imunológica específica ao doador. Posteriormente, outros autores relataram séries de casos de IRC pós TMO que realizaram transplante renal do mesmo doador ou de doador distinto.⁶⁻⁸

O Quadro 1 apresenta as alternativas de necessidade de imunossupressão em relação ao tipo de TMO.¹⁵ A indução de tolerância imunológica específica ao doador tem sido um sonho há muito tempo acalentado na transplantação clínica. Atualmente, há ensaios clínicos envolvendo transplante renal inter vivos focados em estratégias que levem ao ambiente de quimerismo hematopoiético.¹⁶ Este vem a ser a coexistência pacífica entre as células hematopoiéticas do doador e do receptor, podendo levar à tolerância aos antígenos do doador. A principal estratégia para a obtenção de quimerismo estável envolve infusão de células hematopoiéticas do doador, no receptor previamente condicionado, seguido do transplante do órgão do mesmo doador.¹⁷

QUADRO 1 NECESSIDADE DE IMUNOSSUPRESSÃO DE ACORDO COM O TIPO DE DOADOR DE TMO E RIM

| Cenário | Tipo de TMO | Transplante Renal | Necessidade de IS |
|---------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| 1 | Alogeneico - Doador A | Alogeneico - Doador A | Não |
| 2 | Autólogo | Alogeneico | Sim |
| 3 | Alogeneico - Doador A | Alogeneico - Doador B | Sim |

Outra alternativa promissora tem sido a terapia celular com a infusão autóloga de células-tronco mesenquimais pelo potencial imunomodulador que possuem de induzir a um estado de tolerância imunológica.¹⁸

Enquanto essas abordagens não alcançam a prática clínica, as oportunidades para o transplante renal sem imunossupressão de manutenção ficam restritas aos transplantes entre gêmeos homozigóticos e receptores de TMO que venham a ser transplantados com rim do mesmo doador, conforme descrito e brevemente revisado nesse artigo.

REFERÊNCIAS

1. Orlando G, Hematti P, Stratta RJ, Burke GW 3rd, Di Cocco P, Pisani F, et al. Clinical operational tolerance after renal transplantation: current status and future challenges. *Ann Surg* 2010;252:915-28. PMID: 21107102 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181f3efb0>

2. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantations of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc* 1956;160:277-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1956.02960390027008>

3. Kessaris N, Mukherjee D, Chandak P, Mamode N. Renal transplantation in identical twins in United States and United Kingdom. *Transplantation* 2008;86:1572-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31818bd83d>

4. Krishnan N, Buchanan PM, Dzebisashvili N, Xiao H, Schnitzler MA, Brennan DC. Monozygotic transplantation: concerns and opportunities. *Am J Transplant* 2008;8:2343-51. PMID: 18808409 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02378.x>

5. Sayegh MH, Fine NA, Smith JL, Rennke HG, Milford EL, Tilney NL. Immunologic tolerance to renal allografts after bone marrow transplants from the same donors. *Ann Intern Med* 1991;114:954-5. PMID: 2024863 DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-114-11-954>

6. Helg C, Chapuis B, Bolle JF, Morel P, Salomon D, Roux E, et al. Renal transplantation without immunosuppression in a host with tolerance induced by allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1994;58:1420-2.

7. Jacobsen N, Taaning E, Ladefoged J, Kristensen JK, Pedersen FK. Tolerance to an HLA-B, DR disparate kidney allograft after bone-marrow transplantation from same donor. *Lancet* 1994;26;343:800. PMID: 7907762 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)91881-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91881-3)

8. Hamawi K, De Magalhaes-Silverman M, Bertolatus JA. Outcomes of renal transplantation following bone marrow transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:301-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-6143.2003.00015.x>

9. Fudaba Y, Spitzer TR, Shaffer J, Kawai T, Fehr T, Delmonico F, et al. Myeloma responses and tolerance following combined kidney and nonmyeloablative marrow transplantation: in vivo and in vitro analyses. *Am J Transplant* 2006;6:2121-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01434.x>

10. Nankivell BJ, Alexander SL. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med* 2010;363:1451-62. PMID: 20925547 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0902927>

11. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021744>

12. Nankivell BJ, Kuypers DR. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet* 2011;15;378:1428-37. PMID: 22000139 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60699-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60699-5)

13. Day E, Kearns PK, Taylor CJ, Bradley JA. Transplantation between monozygotic twins: how identical are they? *Transplantation* 2014;98:485-9. PMID: 25102303

14. Cohen EP, Lawton CA, Moulder JE. Bone marrow transplant nephropathy: radiation nephritis revisited. *Nephron* 1995;70:217-22. PMID: 7566307 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000188587>

15. Thomas SE, Hutchinson RJ, DeRoy M, Magee JC. Successful renal transplantation following prior bone marrow transplantation in pediatric patients. *Pediatr Transplant* 2004;8:507-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3046.2004.00208.x>

16. Kawai T, Sachs DH, Sprangers B, Spitzer TR, Saidman SL, Zorn E, et al. Long-term results in recipients of combined HLA-mismatched kidney and bone marrow transplantation without maintenance immunosuppression. *Am J Transplant* 2014;14:1599-611. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12731>

- 17.Scandling JD, Busque S, Dejbakhsh-Jones S, Benike C, Sarwal M, Millan MT, et al. Tolerance and withdrawal of immunosuppressive drugs in patients given kidney and hematopoietic cell transplants. *Am J Transplant* 2012;12:1133-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.03992.x>
- 18.Vanikar AV, Trivedi HL, Kumar A, Gopal SC, Kute VB. Mesenchymal stem cells and transplant tolerance. *Nephrology (Carlton)* 2014;19:369-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/nep.12258>