

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS DE ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
6º ANO PROFISSIONALIZANTE

2011/2012

DISSERTAÇÃO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRADO

ALUNO: JOÃO ANTÓNIO SERRADO MAIA

IMUNOADSORÇÃO EM NEFROLOGIA E
TRANSPLANTE RENAL

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEFROLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTORA LUÍSA LOBATO

Junho 2012

“Dissertação/Projecto/Relatório de Estágio”

Mestrado Integrado em Medicina

(João António Serrado Maia)

ÍNDICE

1. Escolha do tema	4
2. Instituições envolvidas	4
3. Resumo	5
4. Abstract	6
5. Introdução	7
6. Imunoadsorção em Nefrologia	7
6.1 Nefrite Lúpica	7
6.2 Vasculite associada a anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos	9
6.3 Doença por anticorpo anti-membrana basal glomerular	11
7. Transplante renal	12
7.1 Incompatibilidade ABO	12
7.2 Receptores altamente sensibilizados	13
7.3 Rejeição mediada por anticorpos	15
8. Potenciais aplicações da imunoadsorção	16
8.1 Amiloidose relacionada com a diálise	16
8.2 Esclerose múltipla	17
8.3 Dermatomiosite	17
9. Conclusão	18
10. Bibliografia	19

1. Escolha do Tema

A imunoadsorção é uma técnica de remoção selectiva de moléculas patogénicas, especialmente usada nas doenças autoimunes e na transplantação. Não sendo uma terapêutica recente, existe há mais de 30 anos, a sua evolução técnica tem possibilitado o seu uso em diferentes áreas clínicas, com resultados promissores. A vontade de aprofundar o conhecimento sobre esta técnica e sobre a sua aplicação na área de nefrologia e transplante motivou-me a realizar esta revisão.

2. Instituições envolvidas

Para a elaboração deste trabalho, o autor necessitou da colaboração do serviço de Nefrologia do Hospital de Santo António do Centro Hospitalar do Porto, sob orientação da Prof. Doutora Luísa Lobato.

3. Resumo

A imunoadsorção é uma técnica de depuração extra-corporal selectiva que permite a remoção de imunoglobulinas, especialmente imunoglobulinas IgG1, IgG2 e IgG4. Com esta técnica podem-se obter reduções dos níveis circulantes de imunoglobulinas superiores a 80%. A técnica, contrariamente à plasmaferese, permite uma depuração mais eficaz e específica, com vantagens em relação à substituição do plasma fresco congelado ou albumina e o processamento de grandes quantidades de plasma em cada sessão. Existem diferentes ligandos disponíveis, variando em selectividade, especificidade e custo.

A imunoadsorção tem apresentado indicações progressivas na nefrologia, particularmente nas doenças auto-imunes e na transplantação renal. A nefrite lúpica, sem resposta ao tratamento convencional, complementando ou em alternativa à terapêutica biológica, representa um campo de investimento para a imunoadsorção. Na doença de Goodpasture, ou doença por anticorpo anti-membrana basal glomerular, a actividade correlaciona-se com o anticorpo circulante, que tem como ligando a cadeia alfa-3 do colagénio tipo IV da membrana basal glomerular. O objectivo do tratamento

será a redução rápida do auto-anticorpo, facto que motiva alguns clínicos a investirem na técnica. Em alternativa à plasmaferese também na insuficiência renal rapidamente progressiva associada a anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos (ANCA) foi prescrita imunoadsorção. Na área da transplantação renal, a imunoadsorção tem ganho um papel importante. As suas principais indicações são a transplantação com incompatibilidade ABO, implicando prescrição de várias sessões pré e pós-transplante, e a presença de elevada sensibilização nos receptores de órgão, na tentativa de obter um *crossmatch* negativo e na rejeição mediada por anticorpos. A maioria da informação relativa à imunoadsorção e aos seus resultados provem de estudos observacionais isolados não ensaios clínicos randomizados. O facto limita a sua prescrição a algumas patologias refractárias ao tratamento convencional ou quando este está contra-indicado. Em centros especializados tem sido desenvolvida como técnica experimental em patologias do foro imunológico. A revisão proposta pretende focar as principais indicações terapêuticas da imunoadsorção, as controvérsias na sua utilização e potenciais aplicações futuras.

anticorpo anti-membrana basal glomerular;
lúpus

Palavras chave: imunoadsorção;
plasmaferese; vasculite; transplantação;

4. Abstract

Immunoadsorption is a selective extracorporeal apheresis technique that removes immunoglobulins, especially IgG1, IgG2 and IgG4. By applying this technique over 80% of circulating immunoglobulins can be removed. The technique showed advantages over plasmapheresis, since it allows a more effective and specific removal, and it avoids large amounts of albumin and fresh frozen plasma, allowing exchange of large quantities of plasma. There are different ligands available, varying in selectivity, specificity and charge. Over the years, immunoadsorption has been increasingly applied in nephrology, particularly in auto-immune diseases, and renal transplantation.

Lupus nephritis resistant to conventional treatment, immunoadsorption represents a field of research, as a complement or as an alternative to conventional biological therapy. The activity of disease in Goodpasture's syndrome or anti-glomerular basement membrane disease, correlates with circulating auto-antibodies levels against the light chain of the alpha-3 chain of type IV collagen from the glomerular basement membrane. The objective

of the treatment using immunoadsorption is the rapid removal of the pathogenic antibody, leading some researcher in this technique. In alternative to plasmapheresis, immunoadsorption has been prescribed in rapidly progressive renal failure progressing associated with anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies (ANCA's). Immunoadsorption has also gained an important role in the area of renal transplantation. Its main indications include the ABO incompatible renal transplantation with recommendation of several sessions of pre and post-transplant, in the highly sensitized recipient, to in an attempt to obtain a negative crossmatch and lower rates of antibody mediated rejection. The majority of the available information concerning the results of immunoadsorption come from isolated observational studies. The absence of randomized controlled trials keeps the prescription of the technique limited to certain diseases resistant to conventional treatment or when this is contraindicated. Immunoadsorption is continued as an experimental technique performed in certain specialized centres. This review intends to focus on the main nephrological indications for this therapy the controversies about its use and the potential applications in the future.

anti-glomerular basement membrane antibody; lupus

Key-words: immunoadsorption; plasmapheresis; vasculitis; transplantation;

5. Introdução

A imunoadsorção extra-corporal consiste na ligação covalente de proteínas altamente purificadas a uma matriz de sílica inerte. Os ligandos geralmente consistem em proteína A isolada a partir de *Staphylococcus aureus* (ProtA-column, Immunosorba), IgG de ovelha contra IgG humana (Ig-column, Ig-Therasorb) ou o péptido sintético Gam 146 (GAM-column, Globaffin). A técnica permite a remoção selectiva de anticorpos e outras moléculas como lipoproteínas, produtos da desmielinização e mediadores imunológicos[1, 2].

Esta técnica utiliza um módulo de plasmaferese convencional em que o plasma do doente é separado e atravessa colunas, geralmente colocadas em paralelo, sendo posteriormente refundido após recombinação com as células do doente. O número de sessões terapêuticas depende da patologia em causa.

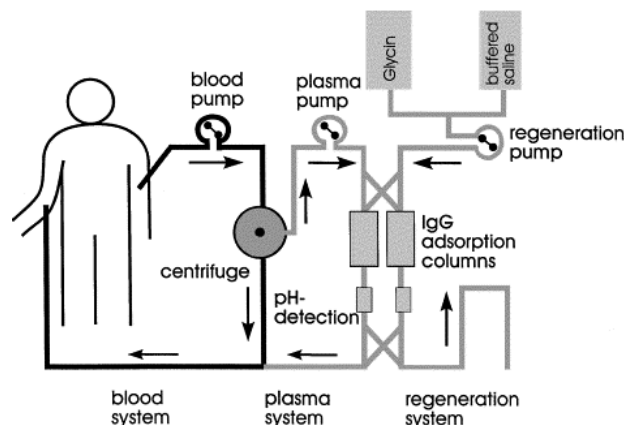


Fig. 1 – Esquema do dispositivo de imunoadsorção.

Em comparação com outra técnica de aférese, a plasmaferese, a imunoadsorção permite não só uma remoção mais selectiva de imunoglobulinas mas também uma remoção mais eficaz (redução de 87% dos níveis iniciais de imunoglobulinas numa sessão), sem os efeitos secundários relativos à substituição de plasma fresco ou albumina. A imunoadsorção permite também o processamento de maiores quantidades de plasma em cada sessão[3].

A eficácia da plasmaferese no tratamento de certas patologias renais é controversa devido à escassez de ensaios clínicos randomizados. O mesmo se aplica à imunoadsorção, existindo apenas vários *case-reports* e alguns estudos de diferentes centros especializados. São necessários mais estudos randomizados para avaliar a sua eficácia. No entanto, na área de transplantação renal, há indícios crescentes do benefício do uso desta técnica[4-6].

6. Imunoabsorção em Nefrologia

6.1 - Nefrite Lúpica

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença sistémica autoimune multiorgânica com antingimento cutâneo, articular, renal, pulmonar, neurológico e de membranas serosas. Estima-se que a sua prevalência seja de 20-150 casos por 100.000 indivíduos[7]. Associa-se à presença de anticorpos que induzem activação celular, inflamação e dano tecidual tanto pela acção directa dos mesmos ou pela formação e deposição de imunocomplexos.

A nefrite lúpica é uma das manifestações do LES e é considerada como a causa principal de morbidade e mortalidade nestes doentes. [8] A deposição a nível do rim de imunocomplexos é central na patogénese da nefrite lúpica.

A remoção destes anticorpos por técnicas de aférese tem sido usada ao longo dos anos. Inicialmente através da plasmaferese e mais recentemente também através da imunoabsorção. Segundo um estudo de 1992 que comparava a eficácia da plasmaferese mais imunossupressão versus imunossupressão isolada em doentes com nefrite lúpica severa, não foi demonstrada superioridade terapêutica com o uso da plasmaferese, podendo no entanto haver algum benefício terapêutico em certas situações especiais, como a não resposta à terapia convencional[9].

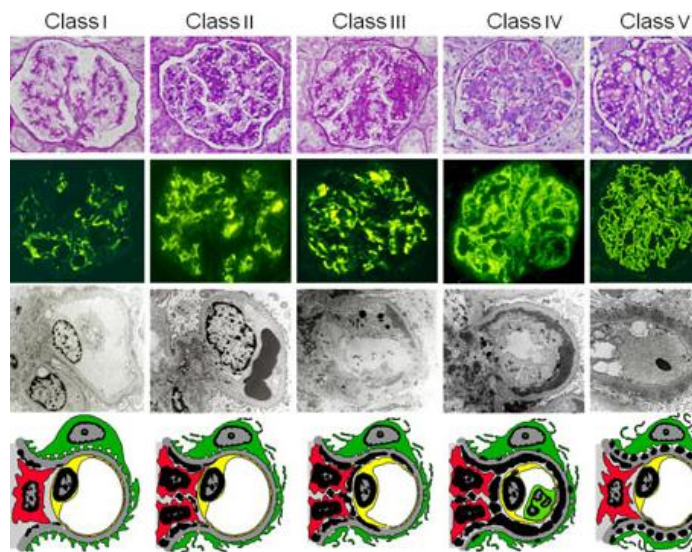


Fig. 2 – Histologia, imunofluorescência, microscopia óptica e representação esquemática das diferentes classes da nefrite lúpica (classe VI não representada)

A imunoabsorção, tem sido descrita na literatura em vários *case-reports* e estudos de centros especializados. No geral, estes estudos demonstram uma redução eficaz nos níveis de anticorpos circulantes e também uma boa resposta clínica na maioria dos doentes.

Um estudo randomizado de 2010, comparou o uso de plasmaferese com imunoabsorção. Vinte e oito doentes com nefrite lúpica (classes III-V) foram aleatoriamente divididos para receberem tratamento com plasmaferese ou imunoabsorção, ambos em conjunto com o tratamento farmacológico e biológico *standard* para a nefrite lúpica em vigor naquele centro. Não foram encontradas diferenças significativas em relação aos dois grupos nos 6 meses de acompanhamento. Em ambos os grupos houve melhoria clínica, avaliada pelo *score* SLEDAI (*SLE Disease Activity Index*), diminuição dos

níveis de anticorpos circulantes e uma diminuição significativa da proteinúria[10].

Stummvoll et al, realizaram um estudo em 16 pacientes com lúpus severo e doença renal refractários à ciclofosfamida ou em que esta se encontrava contra-indicada. Foram então tratados com imunoadsorção durante 3 meses e se considerados responsivos ao tratamento (melhoria de pelo menos 20% nas medidas de resultados) era-lhes oferecido o prolongamento do tratamento por mais 9 meses. Em 3 meses, 14 doentes mostraram melhorias e 11 optaram por continuar o tratamento. A proteinúria média passou de 6.7 g/dia pré-tratamento para 4.3 g/dia aos 3 meses e para 2.9 g/dia aos 12 meses. A actividade da doença (medida através de vários *scores*) também mostrou melhorias significativas aos 3 e 12 meses. Este estudo demonstrou uma resposta significativa ao uso de imunoadsorção e sugere benefício no uso desta técnica em doentes em situação semelhante[11].

Foi relatado o uso de imunoadsorção em 2 grávidas com lúpus com gravidezes anteriores com um curso desfavorável devido à doença. Numa das pacientes, apesar da remoção eficaz de 69% dos anticorpos, ocorreu morte fetal às 22 semanas de gestação. A outra grávida desenvolveu anemia mediada por anticorpos resistente aos corticóides e através do uso da imunoadsorção, a situação foi controlada e permitiu o parto de 2 gémeos através de cesariana[12].

Num estudo publicado recentemente, 11 doentes com doença renal activa e refractária à

terapia convencional entraram no programa de imunoadsorção prolongada, tendo sido acompanhados durante 10 anos após início do tratamento. A eficácia da terapêutica foi avaliada através da redução da proteinúria e outros parâmetros relativos ao lúpus (*SLEDAI* e níveis de *anti-dsDNA*). Os resultados a curto prazo (< 1 ano) relativamente à proteinúria, demonstraram uma redução de 9.2 ± 3.7 para 2.3 ± 2.4 g/dia. Uma descida acentuada foi também descrita no *SLEDAI* e nos níveis de anticorpos. No final da observação, foi atingida remissão completa na proteinúria em 7 pacientes e remissão parcial em 2 (remissão completa: <0.5g/dia; parcial: 1 g/dia)[13] Este estudo sustenta a eficácia da imunoadsorção a curto-prazo mas também que o seu uso prolongado acrescenta benefícios nestes doentes.

Embora sejam necessários mais estudos randomizados, o tratamento com imunoadsorção deve constituir uma opção terapêutica em doentes com lúpus, especialmente em situações severas, em doentes em cujo tratamento convencional não seja eficaz ou seja contra-indicado.

6.2 - Vasculite associada a anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos

A Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener) é um tipo de vasculite de pequenos e médios vasos de etiologia desconhecida que afecta

principalmente as vias aéreas superiores, pulmões e rins[14]. A lesão orgânica é mediada por anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos (ANCA), que promovem inflamação local e consequente dano. O seu diagnóstico baseia-se na detecção destes anticorpos assim como nos sinais e sintomas e alterações histopatológicas características. Devido ao curso intermitente da doença, com agudizações e remissões, é necessária terapia de imunossupressão de longo termo[15].

A glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) é uma complicação dramática e frequentemente observada na doença sistémica. Sem tratamento, a função renal pode deteriorar-se rapidamente e o doente pode ficar dependente de diálise[15].

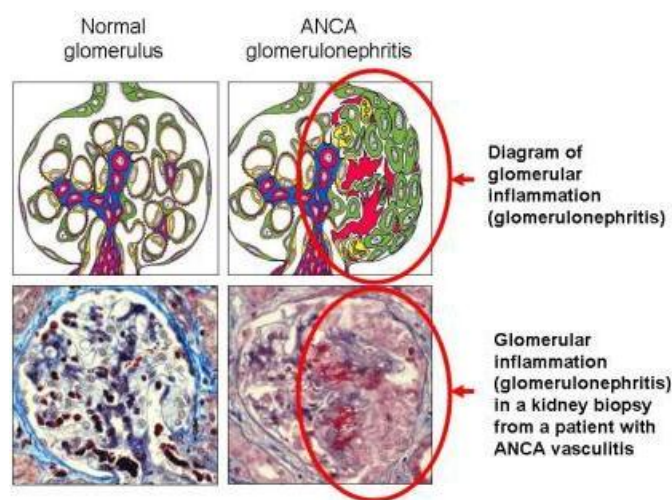


Fig. 3 – Representação esquemática e biopsia de glomérulo normal e glomerulonefrite associada a ANCA.

O uso de plasmaferese em associação com imunossupressão aumenta a probabilidade de recuperação da função renal como terapia de

resgate em doentes com insuficiência renal na apresentação[16]. Um estudo de 1999 comparou o uso de plasmaferese com o uso de imunoadsorção (ambas as técnicas em associação com imunossupressão) em 33 doentes com glomerulonefrite rapidamente progressiva com anticorpos contra ANCA. A função renal melhorou na maioria dos doentes após os tratamentos. Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos. A clearance de creatinina era de 17,1 e 19,8 ml/min no início do tratamento e 49 e 49 ml/min aos 6 meses para a plasmaferese e imunoadsorção, respectivamente[17]. Um *case-report* de 2001 refere o uso de imunoadsorção em 2 doentes com granulomatose de Wegener e com glomerulonefrite rapidamente progressiva. O paciente A possuía esclerose de 50% do glomérulo e iniciou imunoadsorção juntamente com imunossupressão. Teve uma exacerbação passados 3 meses e recebeu segundo curso de imunoadsorção. Os níveis de anticorpos c-ANCA foram eliminados completamente e o paciente manteve-se em remissão até 4 anos após o tratamento. A biopsia renal do paciente B demonstrava glomerulonefrite esclerosante e necrotizante em > 80% do glomérulo e níveis elevados de c-ANCA. Após um ciclo inicial de 2 semanas de imunoadsorção em conjunto com imunossupressão entrou em remissão durante 1 ano, tendo de seguida desenvolvido 3 exacerbações durante o ano seguinte que foram tratadas com um total de 28 sessões de imunoadsorção suplementada com imunossupressão. Foi atingida regressão completa e os níveis de creatinina diminuíram

marcadamente. Após um ano, o doente ainda se encontrava em remissão e os seus níveis de creatinina eram de aproximadamente 90 mmol/L. O uso precoce de imunoadsorção, e não como última medida, pode explicar o seu sucesso[15].

Um *case-report* de 2009 descreve uma doente com doença renal terminal devido a Granulomatose de Wegener que se encontrava em hemodiálise e tratamento imunossupressor para controlo da doença. No entanto, quando iniciou a azatioprina como terapia de manutenção, os níveis de c-ANCA tiveram um aumento significativo, o que levou à exacerbação da sintomatologia e deterioração do seu estado geral. A remissão foi atingida com 10 ciclos de imunoadsorção com proteína A em associação à ciclofosfamida e micofenolato de mofetil como terapia de manutenção[14].

A escassez de evidências em relação ao uso de imunoadsorção não permite a sua escolha como terapia de 1ª linha. A raridade desta patologia não motiva interesse nestas investigações visto que o seu custo é elevado. No entanto, em certas situações o seu uso pode ser benéfico. Mais estudos serão necessários para avaliar a sua real eficácia.

6.3 - Doença anti-membrana basal glomerular

A doença de Goodpasture, ou doença anti-membrana basal glomerular (anti-MBG) é uma doença autoimune sistémica. A presença de anticorpos anti-membrana basal glomerular

(essencialmente IgG 1) resulta em glomerulonefrite rapidamente progressiva e hemorragia pulmonar difusa. [18] O ligando destes anticorpos é a cadeia alfa-3 do colagénio tipo IV da membrana basal glomerular e o nível de autoanticorpos circulantes correlaciona-se com a actividade da doença[19].

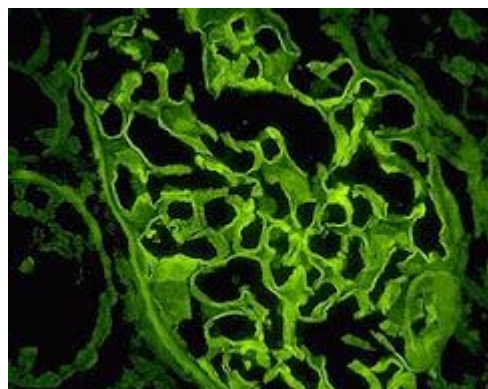


Fig. 4 - Imunofluorescência mostrando depósitos lineares ao longo da membrana basal glomerular

O tratamento assenta na remoção dos anticorpos patogénicos e na supressão da activação adicional de células T e da formação de anticorpos pelos linfócitos B. Estes objectivos são atingidos através do uso de plasmaferese em conjunto com corticoterapia sistémica e posteriormente o uso de ciclofosfamida para terapia de manutenção sendo um tratamento bastante eficaz se iniciado atempadamente [18]. Esta esquema revolucionou o tratamento da doença proporcionado uma taxa de sobrevivência renal a 5 anos de 94% e 50% em doentes com níveis de creatinina inferiores a 5,7 mg/dL e superiores a 5,7 mg/dL, respectivamente. [18] A imunoadsorção com

regimes diários pode constituir uma alternativa ao tratamento convencional acima descrito, não necessitando de substituição com plasma fresco e albumina. No entanto, existem apenas *case reports* e com resultados conflituosos. Num dos *case reports*, 2 doentes com glomerulonefrite rapidamente progressiva associada a doença anti-MBG dependentes de diálise não mostraram melhorias com o uso de imunoadsorção com proteína A[20]. Noutro estudo, foram utilizadas colunas de sefarose com imunoglobulinas G de ovelha anti-humanas durante 25 ciclos, em associação com pulsos de ciclofosfamida e metilprednisolona, num doente com 100% de lesões em crescente com insuficiência renal severa. Após o tratamento, os níveis de creatinina diminuíram para 2mg/dL e não foi necessária a continuação de hemodiálise[18]. Serão necessários mais estudos nesta área para avaliar a eficácia da imunoadsorção e, se realmente eficaz, qual o melhor protocolo a seguir.

7. Imunoadsorção em transplante renal

A imunoadsorção tem vindo a adquirir um papel importante na área de transplantação renal em associação com terapias imunossupressoras. Tem como principais indicações o transplante com incompatibilidade ABO, no candidato a transplante altamente sensibilizado na tentativa de atingir um *cross-match* negativo pré-transplante e ainda na rejeição mediada por anticorpos. É uma alternativa à plasmaferese e

oferece algumas vantagens em relação à mesma, sendo no entanto os seus custos mais elevados. São necessários ainda mais estudos para comprovar a sua verdadeira eficácia. Os seus objectivos, tais como o da plasmaferese, são o de contornar barreiras imunológicas que impossibilitem a realização do transplante e ainda impedir a rejeição do órgão transplantado.

7.1 - Transplante com incompatibilidade ABO

O tratamento mais eficaz da insuficiência renal terminal é o transplante renal, que resulta em taxas de mortalidade e morbidade significativamente inferiores à diálise[21]. No entanto o número de doentes supera em larga escala o número de órgãos disponíveis e de dadores compatíveis [22]. Existe necessidade de expandir o *pool* de órgãos para transplante. Nas décadas de 50 e 60 foram realizados os primeiros transplantes renais com incompatibilidade ABO entre dador e receptor. No entanto, os resultados iniciais não foram promissores, ocorrendo rejeição hiperaguda nestes doentes[23]. Os antigénios dos grupos sanguíneos são considerados os mais antigénicos no processo de transplante[21].








Blood Type (genotype)	Type A (AA, AO)	Type B (BB, BO)	Type AB (AB)	Type O (OO)
Red Blood Cell Surface Proteins (phenotype)	 A agglutinogens only	 B agglutinogens only	 A and B agglutinogens	 No agglutinogens
Plasma Antibodies (phenotype)	 b agglutinin only	 a agglutinin only	NONE No agglutinin	 a and b agglutinin

Fig. 5 – Sistema ABO, antígenos de superfície e anticorpos plasmáticos.

A ideia de remover os anticorpos anti-AB para contornar esta barreira imunológica foi pensada pela primeira vez por *Slapak et al* em 1981. Este utilizou a plasmaferese modificada para o tratamento de rejeição aguda num doente que efectuou um transplante renal com incompatibilidade ABO por engano[24]. O tratamento foi bem sucedido e passados 22 anos do transplante, o enxerto mantém-se íntegro[23]. Existem 3 tipos de protocolos diferentes para a transplantação ABO incompatível: protocolo japonês, americano (John Hopkins) e o europeu. Os dois primeiros protocolos utilizam a plasmaferese (plasmaferese de dupla filtração e plasmaferese clássica, respectivamente) e o anticorpo anti-CD20 em conjunto com fármacos imunossupressores. Os resultados obtidos pelo protocolo americano, relativamente a sobrevivência dos pacientes e dos enxertos, são comparáveis ao transplante entre dadores compatíveis. O método europeu faz uso da imunoadsorção específica anti-A ou anti-B e terapia anti-CD20 para a remoção dos anticorpos e ablação das células B, juntamente

com imunossupressão. Tem como objectivo atingir títulos de isoaglutininas ABO < 1:8 na manhã do transplante[21]. A implementação deste protocolo em 3 centros europeus de transplantação renal (2 na Suécia e 1 na Alemanha) foi analisada. Foram realizados 60 transplantes ABO incompatíveis e os resultados foram comparados com 247 transplantes ABO compatíveis. A taxa de sobrevivência dos doentes foi de 97% (N=58) e de 95% para o grupo incompatível e compatível, respectivamente. Em ambos os grupos a taxa de sobrevivência do enxerto foi de 98%. Aos 61 meses de follow-up todos os 58 enxertos tinham uma boa função renal[25]. Concluindo, a imunoadsorção tem ganho um papel fundamental no transplante renal, aumentando o número de órgãos disponíveis para transplante, reduzindo as listas de espera para transplante e com resultados comparáveis ao transplante ABO compatível.

7.2 – Receptores altamente sensibilizados

A imunização anti-HLA constitui um obstáculo à transplantação[26]. Candidatos a transplante com níveis elevados de anticorpos contra antígenos de leucócitos humanos (HLA) têm de permanecer em lista de espera até estes anticorpos serem destruídos ou removidos[27]. A presença dos mesmos é considerada uma contra-indicação à realização do transplante devido ao elevadíssimo risco de rejeição hiperaguda e aguda irreversível com disfunção severa e perda do enxerto[28].

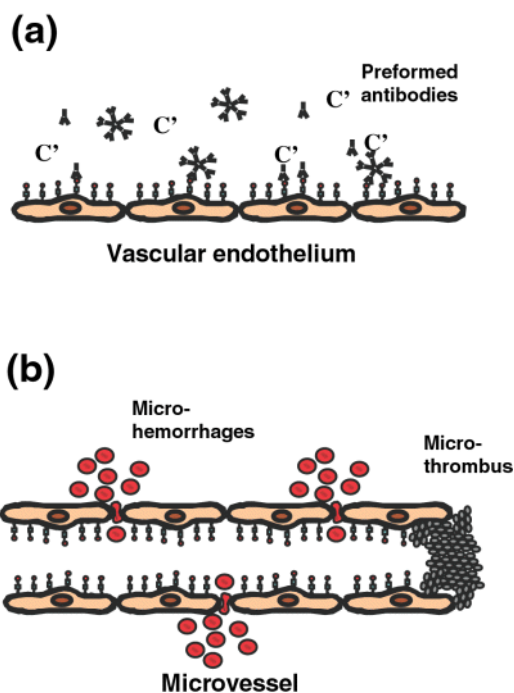


Fig. 6 – Representação esquemática da ligação de anticorpos pré-formados a antígenos vasculares (a) e activação, retracção e destruição das células endoteliais levando à formação de micro-hemorragias e micro-trombos na rejeição hiperaguda.

Os factores de risco para a sensibilização são transfusões sanguíneas, gravidez e transplantes prévios[29]. A avaliação da sensibilização pré-transplante é feita através de diversos testes para avaliar o painel de reactividade de anticorpos (PRA)[30]. A plasmaferese e/ou imunoglobulinas endovenosas para a rápida redução dos aloanticorpos antecedendo o transplante em combinação com imunossupressão para a sua redução sustentada pós-transplante são técnicas usadas em diferentes protocolos[31]. A imunoabsorção com proteína A foi introduzida como alternativa terapêutica no início da década de 90. Num dos primeiros ensaios, no período de *follow-up* de 4 semanas não foram observadas alterações nas

análises sanguíneas efectuadas nem qualquer reacção adversa em 14 candidatos a transplante, considerando a técnica como segura e possível aplicação no transplante renal[32]. Desde então a técnica tem sido usada em vários centros com diferentes métodos de aplicação e com sucesso crescente. Em 1996 foi publicado um artigo sobre o uso de imunoabsorção para a remoção dos anticorpos anti-HLA em 13 candidatos a transplante sensibilizados que receberam órgãos cadavéricos. 12 doentes possuíam um *cross-match* positivo contra as células do dador e o resultado do outro doente era equívoco. No *follow-up* médio de 26 meses, 12 dos 13 pacientes estavam vivos e 7 dos 13 enxertos estavam funcionantes. Embora tenham ocorrido 13 episódios de rejeição aguda, nenhum enxerto se perdeu como resultado de rejeição hiperaguda clássica[33].

Um artigo de 2012, relata a sua experiência com o uso de imunoabsorção em transplantação renal com candidatos sensibilizados. 9 pacientes com um *cross-match* positivo e 1 paciente com *cross-match* negativo mas com presença de anticorpos específicos para o dador (DSA) foram dessensibilizados com o uso de imunoabsorção pré-transplante em conjunto com o agente anti-CD20. A imunoabsorção foi continuada após o transplante e efectuada monitorização dos níveis de anticorpos. Aos 19 meses de *follow-up*, 9 dos 10 enxertos encontravam-se funcionantes. Ocorreu rejeição aguda mediada por anticorpos reversível em 3 doentes e um dos doentes perdeu o enxerto

devido a um curso catastrófico da síndrome antifosfolipídica (5).

Os protocolos recentes de dessensibilização de doentes previamente sensibilizados recorrendo à imunoadsorção como técnica adjuvante de remoção rápida e duradoura de anticorpos específicos para o dador, em conjunto com a terapia biológica anti-CD-20 e ainda terapia de manutenção imunossupressora, permitem atingir taxas de sobrevivência de enxertos elevadas e sem graves efeitos laterais. No entanto, são necessários estudos mais alargados e com um *follow-up* mais prolongado.

7.3 – Rejeição mediada por anticorpos

A rejeição aguda mediada por anticorpos é uma causa major de lesão em enxertos no transplante renal. Ela é mediada pela produção de anticorpos pós-transplante contra antígenos de leucócitos humanos e outros antígenos e a terapêutica imunossupressora standard não é eficaz no seu tratamento[34]. Ela ocorre em cerca de 10% de transplantes tradicionais e até 40% em transplantes com incompatibilidade ABO ou em doentes que foram dessensibilizados[6]. O seu diagnóstico baseia-se nos critérios definidos em 2001 na *Sixth Banff Conference on allograft pathology*. Estes critérios são os seguintes: documentação da presença de anticorpos específicos para

antígenos HLA do dador, evidência histológica de lesão tecidual aguda e evidência de activação dependente de anticorpos da via clássica do complemento (C4d presente nos capilares peritubulares)[35].

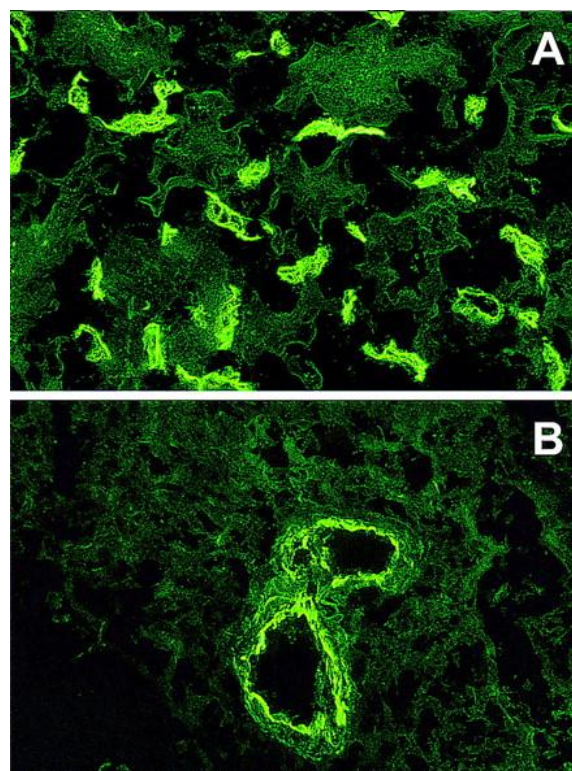


Fig. 7 – Imunofluorescência indirecta: (A) Depósitos de C4d em capilares peri-tubulares; (B) Deposição de IgG ao longo da parede de uma pequena artéria demonstrando necrose fibrinóide precoce. Lorraine C. Racusen, and Mark Haas

Existem várias opções terapêuticas, existindo também diferentes protocolos adoptados por diferentes centros especializados[6]. Para além de um grande espectro de fármacos imunossupressores e do uso de imunoglobulinas endovenosas, a plasmaferese constitui um pilar essencial no tratamento da

rejeição mediada por anticorpos. Vários estudos foram efectuados desde 1998 até 2005 com o uso de plasmaferese, as taxas de sobrevivência do enxerto foram entre 75 e 100%[6]. O primeiro estudo que documentou a eficácia da imunoabsorção como alternativa à plasmaferese foi publicado em 2001. Em 352 transplantes efectuados na instituição do autor, ocorreram 10 casos de rejeição aguda mediada por anticorpos, tendo sido usada imunoabsorção nestes casos. 9 dos 10 doentes recuperaram a função renal após o uso de imunoabsorção[36]. Num estudo controlado realizado em 2006, foi comparado o uso de imunoabsorção em associação com o tacrolimus (N=5) contra o uso isolado de tacrolimus (N=5). No entanto o estudo foi interrompido devido à alta taxa de perda do enxerto no grupo do tacrolimus isolado. No grupo da imunoabsorção a taxa de sobrevivência do enxerto com um *follow-up* de 6-24 meses foi de 100%[37]. Embora seja um estudo com uma amostra pequena, sugere o benefício do uso de imunoabsorção no tratamento da rejeição aguda mediada por anticorpos.

8. Potenciais aplicações da imunoabsorção

Existem outras aplicações terapêuticas para a imunoabsorção. Algumas são consideradas ainda experimentais/investigacionais. A remoção selectiva das moléculas patogénicas tem interesse em diversas doenças autoimunes mediadas por anticorpos mas não só.

8.1 Amiloidose relacionada com a diálise

A amiloidose relacionada com a diálise é uma complicação frequente em doentes com doença renal terminal e foi associada a uma acumulação de β 2-microglobulina. A aplicação dos princípios da imunoabsorção levou vários a que vários investigadores criassem diferentes dispositivos úteis e promissores para a remoção da β 2-microglobulina. Estes progressos sugerem o possível benefício da imunoabsorção nestes doentes. Recentemente, investigadores em Taiwan desenvolveram uma técnica derivada da imunoabsorção, a *iWall*, que permite a remoção selectiva da β 2-microglobulina.

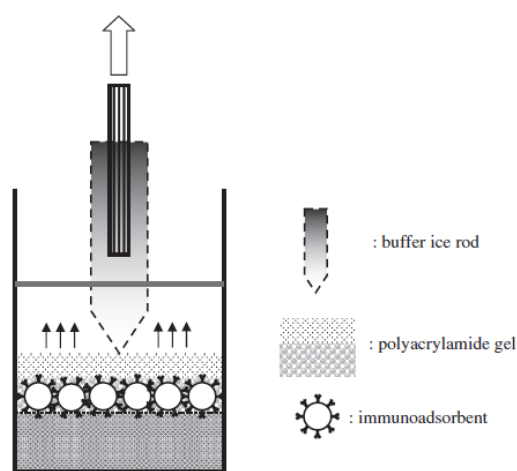


Fig. 8 – Representação esquemática do dispositivo de imunoabsorção *iWall*. Tsung-Hua Yang, Bo-Jhou Lin et al.

Testes *in-vitro*, demonstraram a sua alta eficácia na remoção desta molécula em sangue de doentes em hemodiálise acometidos pela doença. Estando ainda longe da aplicação

clínica, os resultados alcançados com este dispositivo são no entanto promissores podendo num futuro próximo constituir um tratamento eficaz para a amiloidose relacionada com a diálise[38].

8.2 Esclerose múltipla

Um artigo recente refere o uso de imunoabsorção em doentes com esclerose múltipla com nevrite óptica refractária aos corticóides.

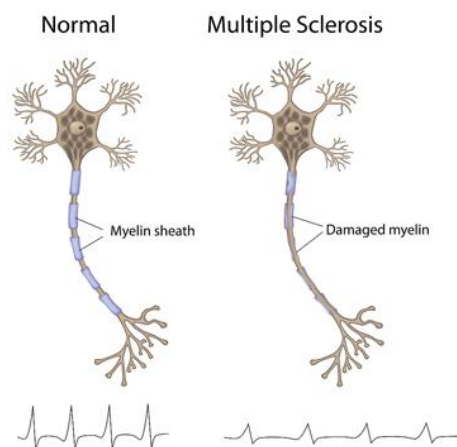


Fig. 9 – Representação esquemática de um neurónio normal e um neurónio em processo de desmielinização devido à esclerose múltipla.

Em 8 dos 11 doentes tratados, a acuidade visual melhorou consideravelmente. Para além da actuação na resposta humoral, foram encontradas evidências que a imunoabsorção removeu também produtos de desmielinização e mediadores imunológicos. Este estudo experimental sugere diversos possíveis efeitos na patogénese da esclerose múltipla, não só

removendo imunoglobulinas e complemento do sangue mas também a redução de autoantígenos circulantes e proteínas reguladoras. No entanto, são necessários mais estudos de forma a comprovar o real benefício do uso desta técnica bem como a optimização terapêutica dos protocolos de imunoabsorção[2].

8.3 Dermatomiosite

O envolvimento cutâneo na dermatomiosite pode preceder o aparecimento de miosite e pode inclusivamente ser o componente mais activo e severo da doença.



Fig. 10 – Exemplo das lesões cutâneas num doente com dermatomiosite.

Um *case-report* recente descreve o uso de imunoabsorção numa doente de 33 anos com dermatomiosite com um envolvimento cutâneo

exuberante e resistente à terapia convencional. Foi utilizada uma associação de sessões de imunoadsorção com talidomida durante cerca de 20 meses. No final do tratamento entrou em remissão clínica e após 5 meses de *follow-up* a situação manteve-se igual.

A imunoadsorção pode pois, constituir uma opção alternativa de tratamento para a dermatomiosite refractária ao tratamento convencional, especialmente se as manifestações cutâneas forem predominantes[39].

9. Conclusão

A revisão deste trabalho permitiu concluir que a imunoadsorção é uma modalidade terapêutica

que pode influenciar o curso de vasculites e outras doenças do foro imunológico. Em Nefrologia possui como indicação suplementar a incompatibilidade ABO, a hipersensibilização dos receptores e a rejeição mediada por anticorpos. No entanto, não existem indicações bem estabelecidas para a sua utilização, apesar de possuir diversas vantagens em relação à plasmaferese. A selectividade de remoção, a ausência de necessidade de substituição de plasma e albumina associam-se a uma menor incidência de efeitos laterais e permite o processamento de maiores volumes de plasma.

O papel da imunoadsorção no futuro poderá ser caracterizado pelo desenvolvimento de adsorventes mais específicos para imunocomplexos e para autoanticorpos.

11. Bibliografia^[H1]

1. Bambauer, R., C. Bambauer, B. Lehmann, R. Latza, and R. Schiel, (2012) LDL-Apheresis: Technical and Clinical Aspects. *ScientificWorldJournal*. **2012**: p. 314283.
2. Koziolok, M.J., D. Tampe, M. Bahr, H. Dihazi, K. Jung, D. Fitzner, R. Klingel, G.A. Muller, and B. Kitze, (2012) Immunoabsorption therapy in patients with multiple sclerosis with steroid-refractory optical neuritis. *J Neuroinflammation*. **9**(1): p. 80.
3. Belak, M., H. Borberg, C. Jimenez, and K. Oette, (1994) Technical and clinical experience with protein A immunoabsorption columns. *Transfus Sci*. **15**(4): p. 419-22.
4. Teschner, S., D. Stippel, R. Grunenberger, B. Beck, R. Wahba, B. Gathof, T. Benzing, and V. Burst, (2012) ABO-incompatible kidney transplantation using regenerative selective immunoglobulin adsorption. *J Clin Apher*. **27**(2): p. 51-60.
5. Morath, C., J. Beimler, G. Opelz, S. Scherer, J. Schmidt, S. Macher-Goeppinger, K. Klein, C. Sommerer, V. Schwenger, M. Zeier, and C. Susal, (2012) Living donor kidney transplantation in crossmatch-positive patients enabled by peritransplant immunoabsorption and anti-CD20 therapy. *Transpl Int*. **25**(5): p. 506-17.
6. Ahmed, T. and L. Senzel, (2012) The role of therapeutic apheresis in the treatment of acute antibody-mediated kidney rejection. *J Clin Apher*.
7. Seret, G., Y. Le Meur, Y. Renaudineau, and P. Youinou, (2012) Mesangial cell-specific antibodies are central to the pathogenesis of lupus nephritis. *Clin Dev Immunol*. **2012**: p. 579670.
8. Kammoun, K., F. Jarraya, L. Bouhamed, M. Kharrat, S. Makni, M.B. Hmida, H. Makni, N. Kaddour, T. Boudawara, Z. Bahloul, and J. Hachicha, (2011) Poor prognostic factors of lupus nephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. **22**(4): p. 727-32.
9. Lewis, E.J., L.G. Hunsicker, S.P. Lan, R.D. Rohde, and J.M. Lachin, (1992) A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. **326**(21): p. 1373-9.
10. Loo, C.Y., M.S. Mohamed Said, R. Mohd, A.H. Abdul Gafor, R. Saidin, N.A. Halim, M.K. Chua, and N.C. Kong, (2010) Immunoabsorption and plasmapheresis are equally efficacious as adjunctive therapies for severe lupus nephritis. *Transfus Apher Sci*. **43**(3): p. 335-40.
11. Stummvoll, G.H., M. Aringer, J.S. Smolen, S. Schmaldienst, E. Jimenez-Boj, W.H. Horl, W.B. Graninger, and K. Derfler, (2005) IgG immunoabsorption reduces systemic lupus erythematosus activity and proteinuria: a long term observational study. *Ann Rheum Dis*. **64**(7): p. 1015-21.
12. Dittrich, E., S. Schmaldienst, M. Langer, M. Jansen, W.H. Horl, and K. Derfler, (2002) Immunoabsorption and plasma exchange in pregnancy. *Kidney Blood Press Res*. **25**(4): p. 232-9.
13. Stummvoll, G.H., S. Schmaldienst, J.S. Smolen, K. Derfler, and P. Biesenbach, (2012) Lupus nephritis: prolonged immunoabsorption (IAS) reduces proteinuria and stabilizes global disease activity. *Nephrol Dial Transplant*. **27**(2): p. 618-26.
14. Koch, M., M. Kohnle, and R. Trapp, (2009) A case report of successful long-term relapse control by protein-a immunoabsorption in an immunosuppressive-treated patient with end-stage renal disease due to Wegener's granulomatosis. *Ther Apher Dial*. **13**(2): p. 150-6.
15. Matic, G., A. Michelsen, D. Hofmann, R. Winkler, M. Tiess, J.M. Schneidewind, W. Muller, and W. Ramlow, (2001) Three cases of C-ANCA-positive vasculitis treated with immunoabsorption: possible benefit in early treatment. *Ther Apher*. **5**(1): p. 68-72.
16. Jayne, D.R., G. Gaskin, N. Rasmussen, D. Abramowicz, F. Ferrario, L. Guillevin, E. Mirapeix, C.O. Savage, R.A. Sinico, C.A. Stegeman, K.W. Westman, F.J. van der Woude, R.A. de Lind van Wijngaarden, and C.D. Pusey, (2007) Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. **18**(7): p. 2180-8.

17. Stegmayr, B.G., G. Almroth, G. Berlin, I. Fehrman, J. Kurkus, R. Norda, R. Olander, G. Sterner, H. Thysell, B. Wikstrom, and J.E. Wiren, (1999) Plasma exchange or immunoadsorption in patients with rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. A Swedish multi-center study. *Int J Artif Organs*. **22**(2): p. 81-7.
18. Laczika, K., S. Knapp, K. Derfler, A. Soleiman, W.H. Horl, and W. Druml, (2000) Immunoadsorption in Goodpasture's syndrome. *Am J Kidney Dis*. **36**(2): p. 392-5.
19. Schwenger, V. and C. Morath, (2010) Immunoadsorption in nephrology and kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. **25**(8): p. 2407-13.
20. Esnault, V.L., A. Testa, D.R. Jayne, J.P. Soulillou, and J. Guenel, (1993) Influence of immunoadsorption on the removal of immunoglobulin G autoantibodies in crescentic glomerulonephritis. *Nephron*. **65**(2): p. 180-4.
21. Schiffer, M. and J.T. Kielstein, (2011) ABO-incompatible renal transplantation: From saline flushes to antigen-specific immunoadsorption-Tools to overcome the barrier. *Korean J Hematol*. **46**(3): p. 164-8.
22. Shin, M. and S.J. Kim, (2011) ABO Incompatible Kidney Transplantation-Current Status and Uncertainties. *J Transplant*. **2011**: p. 970421.
23. Squifflet, J.P., M. De Meyer, J. Malaise, D. Latinne, Y. Pirson, and G.P. Alexandre, (2004) Lessons learned from ABO-incompatible living donor kidney transplantation: 20 years later. *Exp Clin Transplant*. **2**(1): p. 208-13.
24. Slapak, M., R.B. Naik, and H.A. Lee, (1981) Renal transplant in a patient with major donor-recipient blood group incompatibility: reversal of acute rejection by the use of modified plasmapheresis. *Transplantation*. **31**(1): p. 4-7.
25. Tyden, G., J. Donauer, J. Wadstrom, G. Kumlien, J. Wilpert, T. Nilsson, H. Genberg, P. Pisarski, and G. Tufveson, (2007) Implementation of a Protocol for ABO-incompatible kidney transplantation--a three-center experience with 60 consecutive transplantations. *Transplantation*. **83**(9): p. 1153-5.
26. Lefaucheur, C., A. Loupy, G.S. Hill, J. Andrade, D. Nochy, C. Antoine, C. Gautreau, D. Charron, D. Glotz, and C. Suberbielle-Boissel, (2010) Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. **21**(8): p. 1398-406.
27. Kute, V.B., A.V. Vanikar, H.L. Trivedi, P.R. Shah, K.R. Gopani, H.V. Patel, M.R. Gumber, R.D. Patel, K.V. Kanodia, K.S. Suthar, V.B. Trivedi, and P.R. Modi, (2011) Desensitization protocol for highly sensitized renal transplant patients: a single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. **22**(4): p. 662-9.
28. Katznelson, S., S. Bhaduri, and J.M. Cecka, (1997) Clinical aspects of sensitization. *Clin Transpl*: p. 285-96.
29. Jin, Q., H. Liu, L.Y. Song, J. Huang, Y. Chang, M. Zhang, and Y.M. Shi, (2011) Protein A immunoadsorption therapy in the highly sensitized kidney transplant candidates. *Chin Med J (Engl)*. **124**(5): p. 780-2.
30. Cai, J. and P.I. Terasaki, (2011) Current trend of induction and maintenance treatment in positive panel-reactive antibody patients: a report on OPTN/UNOS kidney transplant registry data. *Chin Med J (Engl)*. **124**(5): p. 649-54.
31. Stegall, M.D., J. Gloor, J.L. Winters, S.B. Moore, and S. Degoey, (2006) A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant*. **6**(2): p. 346-51.
32. Hakim, R.M., E. Milford, J. Himmelfarb, R. Wingard, J.M. Lazarus, and R.M. Watt, (1990) Extracorporeal removal of anti-HLA antibodies in transplant candidates. *Am J Kidney Dis*. **16**(5): p. 423-31.
33. Higgins, R.M., D.J. Bevan, B.S. Carey, C.K. Lea, M. Fallon, R. Buhler, R.W. Vaughan, P.J. O'Donnell, S.A. Snowden, M. Bewick, and B.M. Hendry, (1996) Prevention of hyperacute rejection by removal of antibodies to HLA immediately before renal transplantation. *Lancet*. **348**(9036): p. 1208-11.
34. Jordan, S.C., N. Reinsmoen, A. Peng, C.H. Lai, K. Cao, R. Villicana, M. Toyoda, J. Kahwaji, and A.A. Vo, (2010) Advances in diagnosing and managing antibody-mediated rejection. *Pediatr Nephrol*. **25**(10): p. 2035-45; quiz 2045-8.
35. Mosquera Reboledo, J.M. and E. Vazquez Martul, (2011) Diagnostic criteria of antibody-mediated rejection in kidney transplants. *Nefrologia*. **31**(4): p. 382-91.
36. Bohmig, G.A., H. Regele, M. Exner, V. Derhartunian, J. Kletzmayer, M.D. Saemann, W.H. Horl, W. Druml, and B. Watschinger, (2001) C4d-positive acute humoral renal allograft rejection: effective treatment by immunoadsorption. *J Am Soc Nephrol*. **12**(11): p. 2482-9.

37. Bohmig, G.A., M. Wahrmann, H. Regele, M. Exner, B. Robl, K. Derfler, T. Soliman, P. Bauer, M. Mullner, and W. Druml, (2007) Immunoabsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial. *Am J Transplant.* **7**(1): p. 117-21.
38. Yang, T.H., B.J. Lin, Y.L. Ma, and K.J. Chou, (2012) In vitro removal of beta-2-microglobulin from uremic blood with an immunoabsorption wall. *Artif Organs.* **36**(1): p. 78-86.
39. Sebastiani, M., R. Puccini, A. Manfredi, E. Manni, M. Colaci, P. Mattei, P. Barachini, and C. Ferri, (2009) Staphylococcus protein A-based extracorporeal immunoabsorption and thalidomide in the treatment of skin manifestation of dermatomyositis: a case report. *Ther Apher Dial.* **13**(3): p. 225-8.