



# 6° CONGRESO ARGENTINO DE HEPATOLOGÍA PEDIÁTRICA SAP

## Complicaciones por inmunidad humoral en Trasplante Hepático Pediátrico

Ivone Malla

[IMALLA@cas.austral.edu.ar](mailto:IMALLA@cas.austral.edu.ar)



**Sociedad Argentina  
de Pediatría**

Dirección de Congresos y Eventos



**SEMANA de CONGRESOS  
y JORNADAS NACIONALES 2017**

## PREGUNTAS

- **Pacientes THP con AMR agudo (confirmado/sospechado).**
- **Pacientes THP con daño humoral crónico (HAI de novo).**
- **Pacientes THP con cuadros clínico-humorales e histopatológicos poco claros y con mala respuesta.**
- **¿Existe el rechazo humoral en THP?**

## INTRODUCCIÓN

- Ac HLA → rechazo hiperagudo, agudo y crónico en riñón.
- DSA → fallo del injerto en riñón, corazón y pulmón.
- Sin DSA mejor sobrevida de injertos a 4 años.
- Nueva evidencia → falla de injerto en hígado por Ac.

## DEFINICIÓN

Mecanismos de rechazo diferentes (pueden superponerse):

- Mediado por células T (rechazo celular): infiltrado linfocitario con pocos macrófagos, eosinófilos, NK
  - ✓ Severidad: intensidad, extensión de la inflamación e injuria vascular
  - ✓ Agudo o crónico
  
- Mediado por Ac (rechazo humoral): patología microvascular. Primeras descripciones en ABO incompatibles. DSA.
  - ✓ Rechazo rico en células plasmáticas (HAI de novo)

## MECANISMOS DE RESISTENCIA HEPÁTICA A AMR

- Células de Kupffer clearance: DSA, complemento activado, agregados plaquetarios, inmunocomplejos.
- Menor expresión microvascular hepática de clase II DSA targets.
- Mayor tamaño de injerto diluye la unión de Ac a una amplia superficie endotelial.
- Expresión de receptor Fc y actividad fagocítica de células de Kupffer y células endoteliales sinusoidales.
- Capacidad regenerativa hepática.

## DEPÓSITOS DE C4D

- Marcación C4d en VP, endotelio capilar, arterial, sinusoidal y de vena central → DSA+ y AMR agudo.
- La prevalencia de esta marcación permanece desconocida.
- La densidad de HLA clase II puede afectar fijación de C4d.

## CLÍNICA

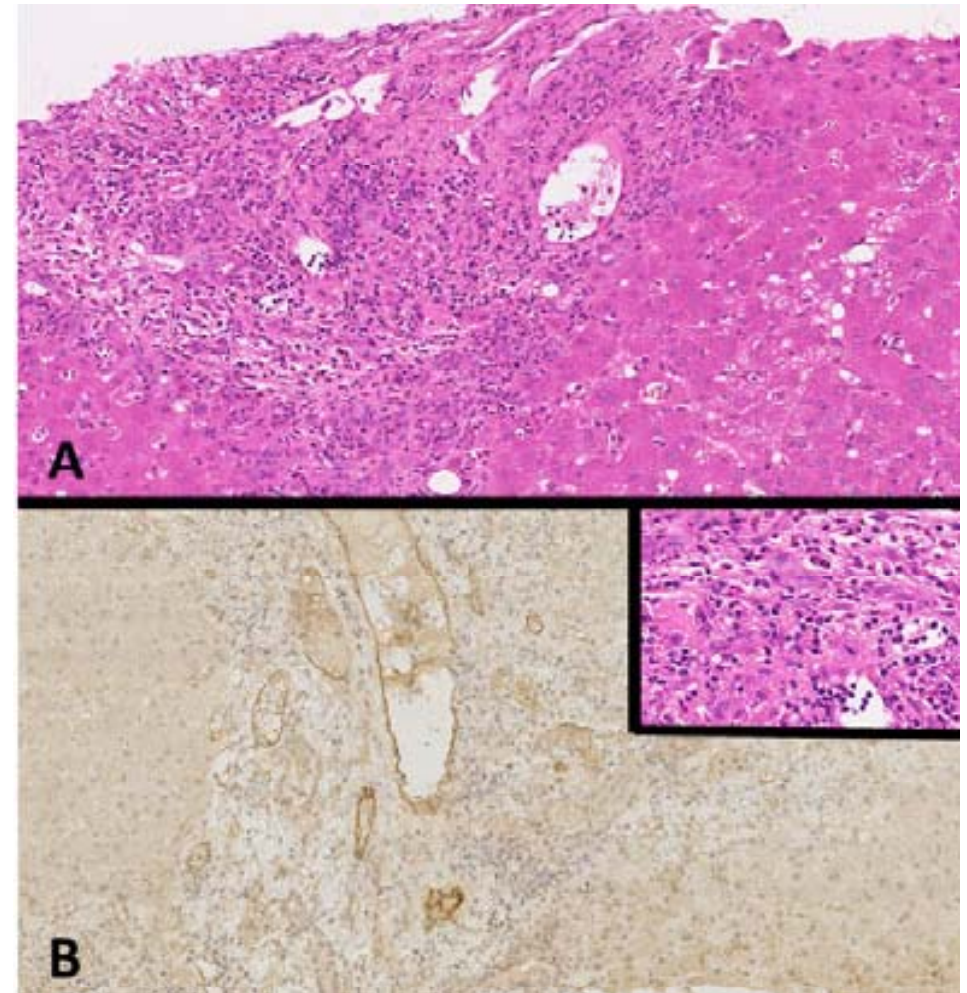
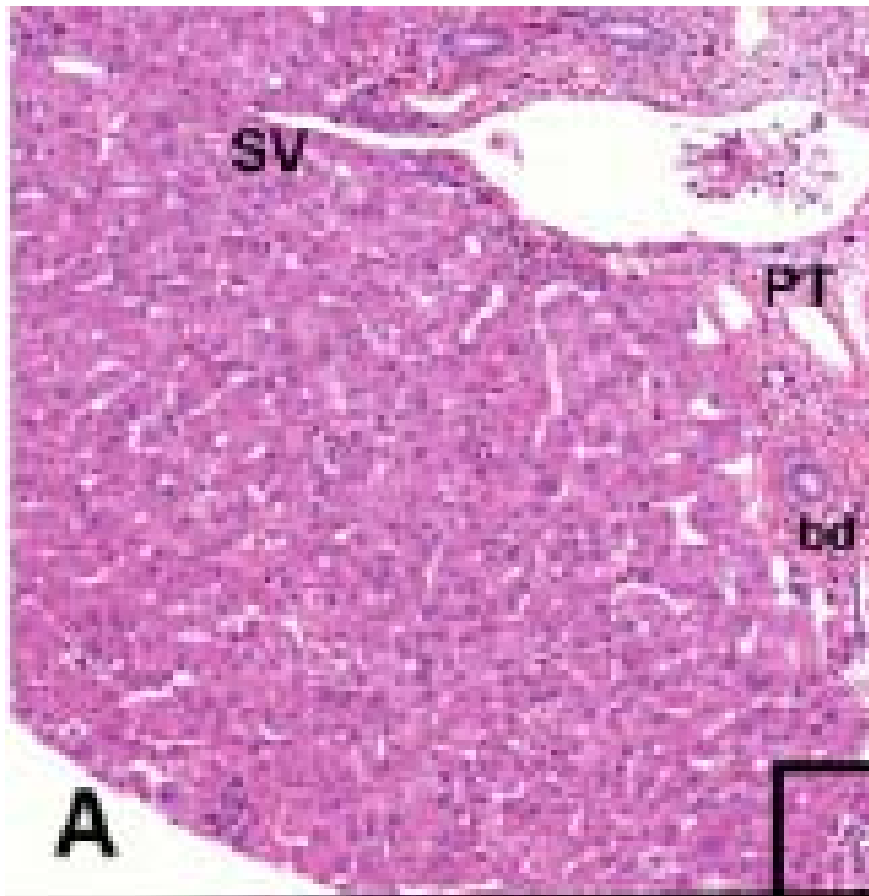
- Primeros días o semanas postrasplante. Pacientes sensibilizados con altos títulos anti HLA globales.
- Falla del injerto con injuria microvascular, trombosis y necrosis hemorrágica.
- Disfunción del injerto, hiperbilirrubinemia, trombocitopenia, hipertransaminasemia, complemento bajo.

## HISTOLOGÍA

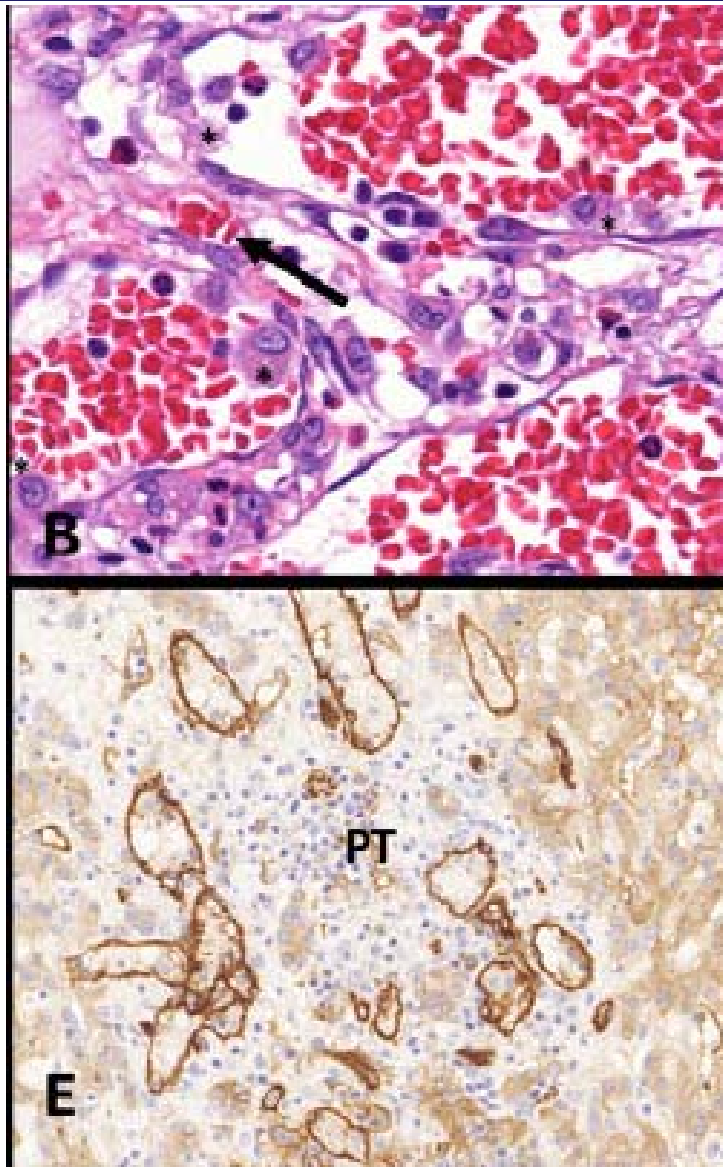
- Patología microvascular:
  - ✓ Hipertrofia de células endoteliales.
  - ✓ Dilatación capilar.
  - ✓ Edema.
  - ✓ Hemorragia intersticial (en casos severos).
  - ✓ Depósitos de C4d sinusoidales, portales y en vena central usualmente presentes.



# HISTOLOGÍA

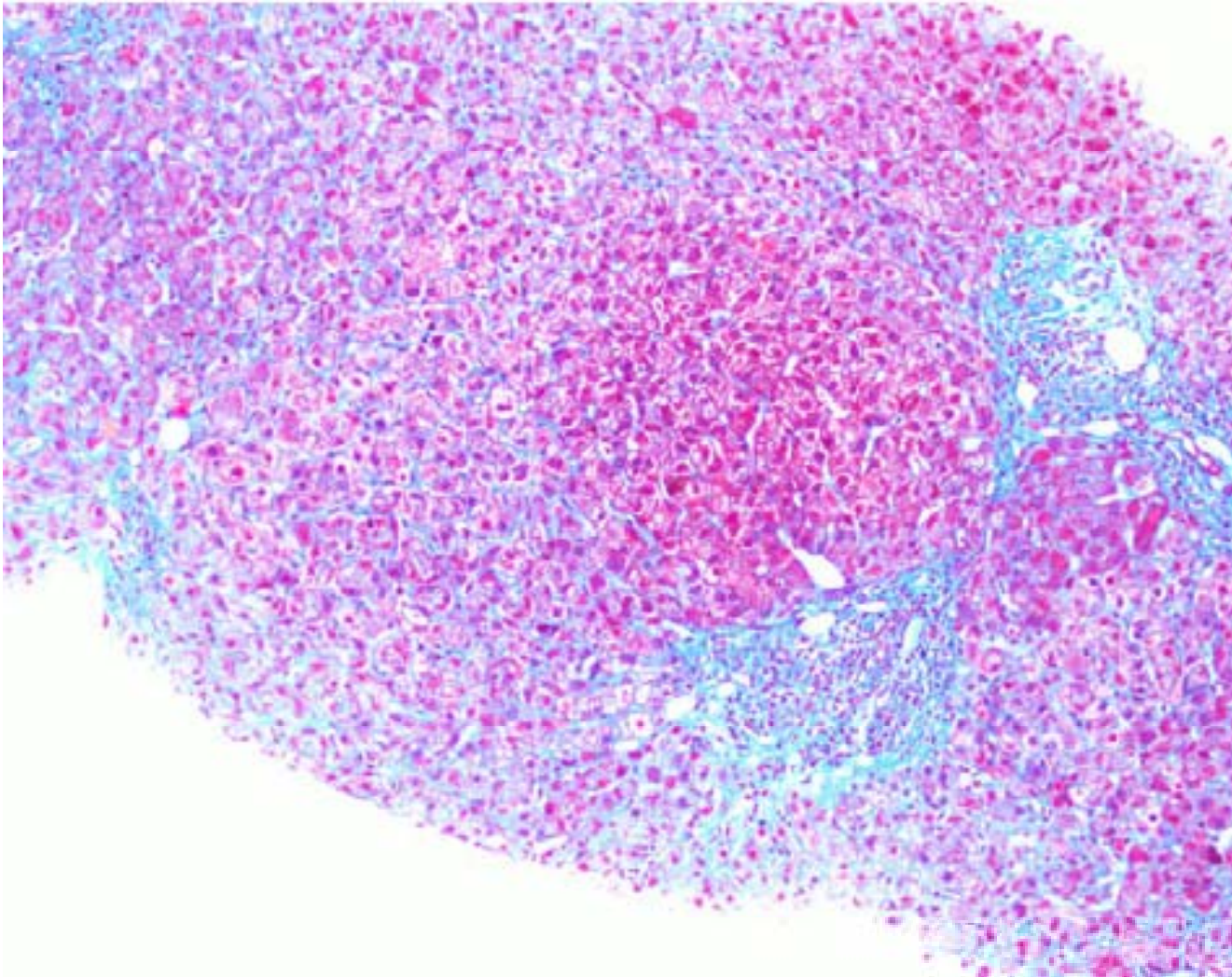


# HISTOLOGÍA



AMR en THP – Congreso Hepatología SAP 2017  
10

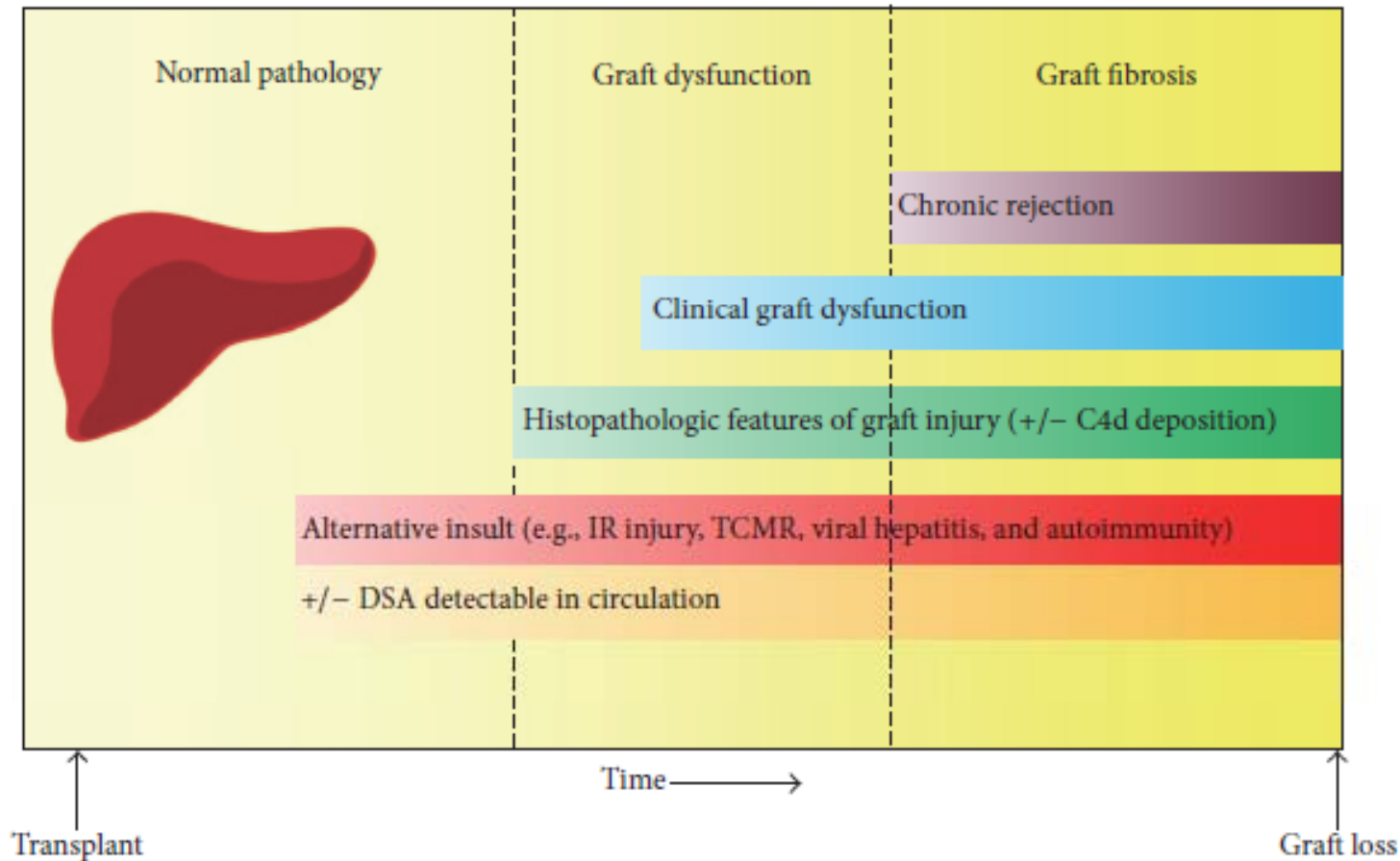
# HISTOLOGÍA



AMR en THP – Congreso Hepatología SAP 2017

11

# SECUENCIA DE EVENTOS PARA AMR



: Proposed sequence of events leading to the development of chronic rejection in liver transplantation. DSA, donor-specific antibody

## AMR CRÓNICO

- Pacientes con trasplante alejado, subinmunosuprimidos
- DSA+
- Podría ser responsable 10% pérdida de injertos.
- Fibrosis, infiltrados linfoplasmocitarios y actividad de interfase de bajo grado.
- Depósitos endoteliales de C4d.

AMR en THP – Congreso Hepatología SAP 2017

13

## TRATAMIENTO AMR

- Agudo
  - ✓ Intervención temprana.
  - ✓ Plasmaféresis.
  - ✓ Gammaglobulinas ev.
  - ✓ Ac Mo anti CD20 → Rituximab
- Crónico → aumento de IS habitual.
  - ✓ Rico en células plasmáticas → ctc, tacrolimus, MMF.

## PREVENCIÓN DE AMR

- Evitar transfusiones preTH.
- Guiar hemoderivados por tromboelastograma.
- PreTH Clase II DSA altos → inducción con Timoglobulina.
- 1 semana PosTH Clase II DSA persistentes → Rituximab.
- Adherencia.

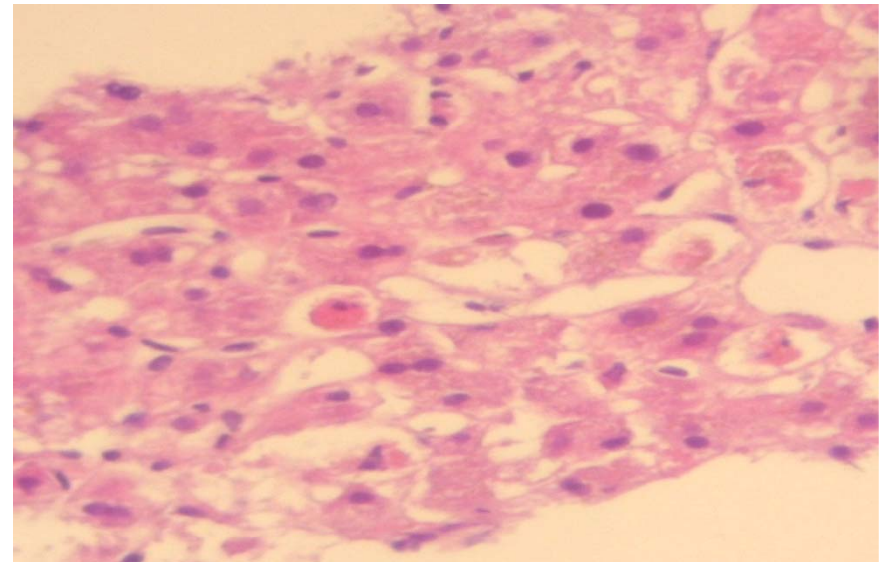
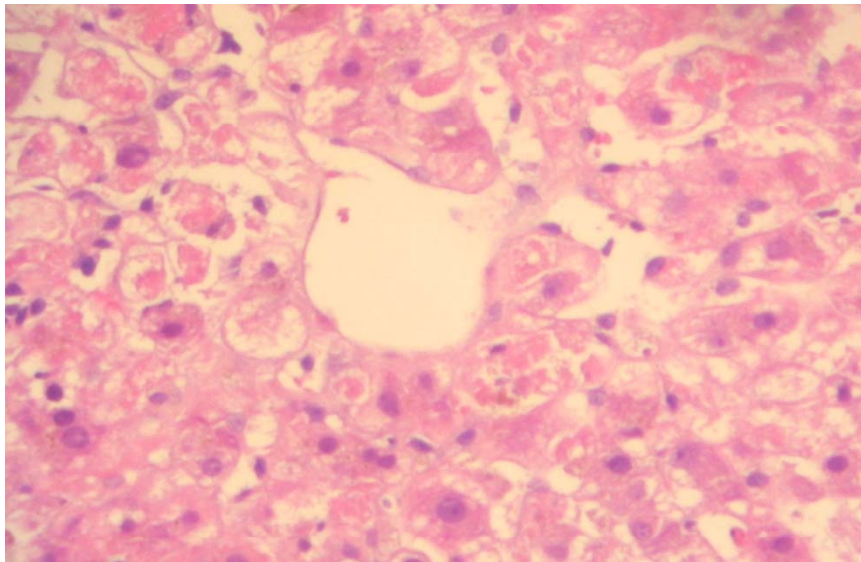
## CASO CLÍNICO

- Varón, 13 años → FHA etiología indeterminada.
- 1 semana ictericia, decaimiento y vómitos gástricos.  
Coagulopatía y encefalopatía a los 8 días.
- Antecedente 2 semanas previas té de ajeno.
- Progresión de coagulopatía TP 6% RIN 14.7
- Encefalopatía severa → ARM, TC edema.
- BT 15 mg/dl. Ecografía sin signos de cronicidad.
- Serologías, marcadores de AI y paracetamol negativos.
- Ex físico ictericia, sin visceromegalias, encefalopatía.



## CASO CLÍNICO

- 24 hs del ingreso → TH DC, hígado entero.
- Recuperación neurológica, extubación 72 hs posTH.
- Sin inotrópicos.
- 5 días posTH → ↑↑↑ ALT, coagulopatía, encefalopatía.
- Arteriografía → normal.
- Biopsia → hepatitis isquémica difusa.



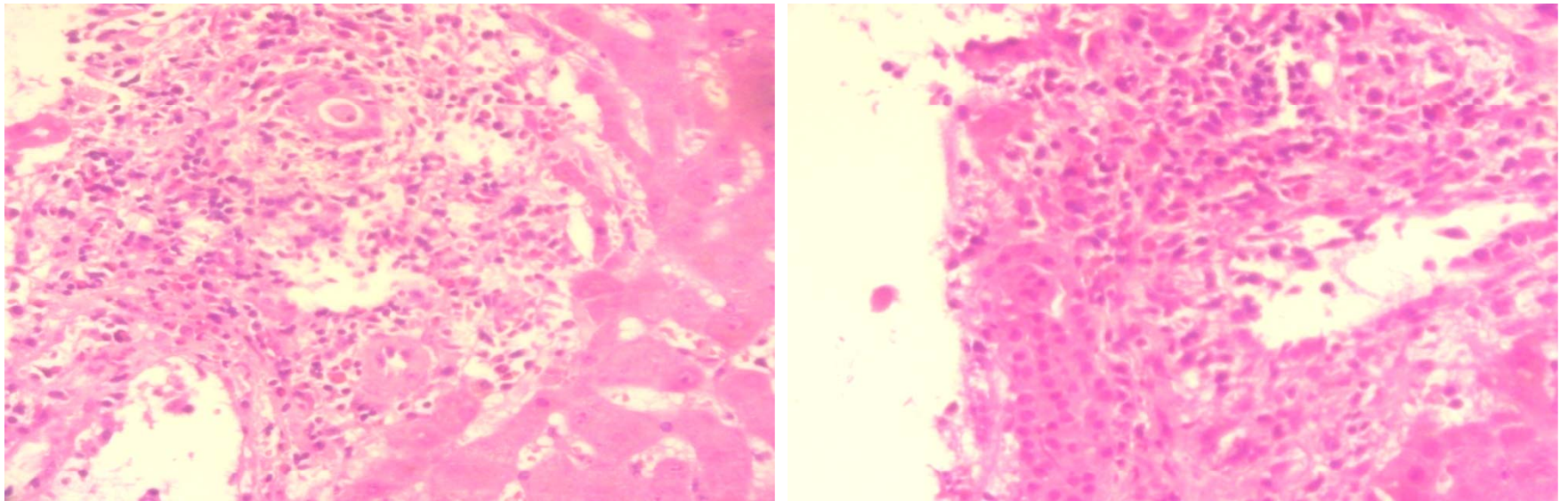
400x: Isquemia centrolobulillar, cuerpos acidofílicos, acidofilia global

AMR en THP – Congreso Hepatología SAP 2017

17

## CASO CLÍNICO

- Sospecha PNF → '7d 2° TH DC, hígado entero.
- Recuperación neurológica, extubación 48 hs pos reTH.
- Sin inotrópicos.
- 7 días pos reTH → ↑↑↑ ALT, coagulopatía, encefalopatía.
- Doppler hepático normal.
- Biopsia → TCMR severo.

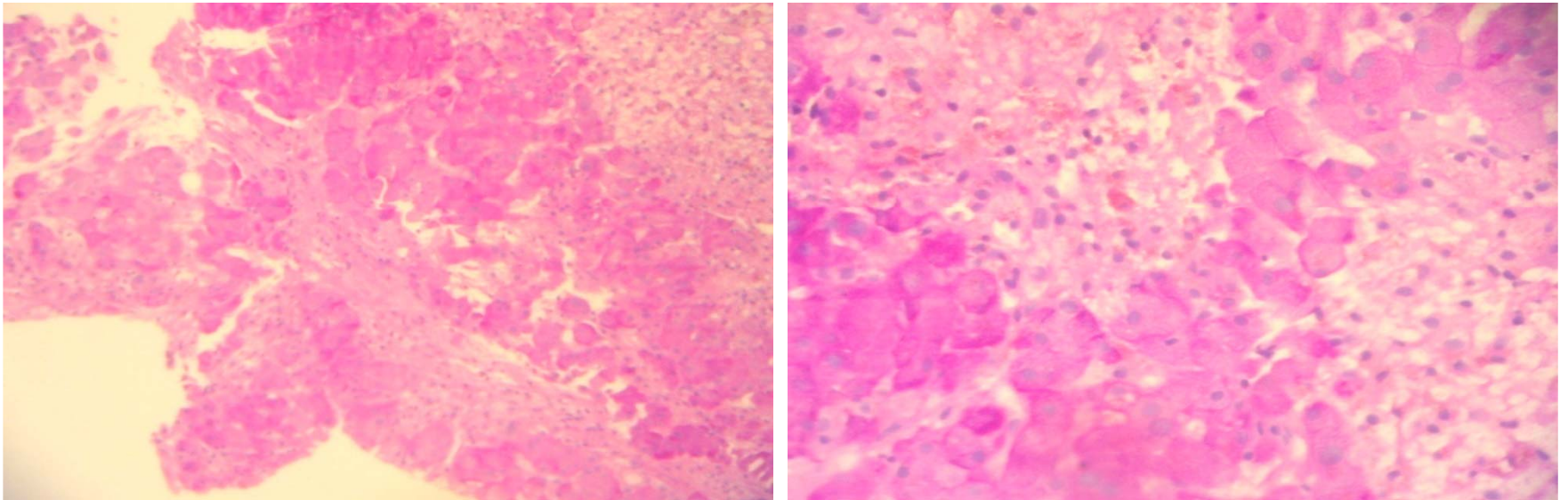


400x: EP con marcado infiltrado inflamatorio mixto, daño epitelial ductal y endotelialitis

AMR en THP – Congreso Hepatología SAP 2017

## CASO CLÍNICO

- Metilprednisolona → mala rta → Timoglobulina.
- 14 días pos reTH → mala evolución.
- Biopsia → hepatitis isquémica difusa.



100x-400x: mayor isquemia centrolobulillar con áreas de pérdida de celularidad

## CASO CLÍNICO

- Sospecha AMR agudo → PF,  $\gamma$ glob, FK, MMF, etc.
- Respuesta neurológica favorable luego de 1° sesión.
- Fallecimiento 24 hs más tarde.

### **Resultados de estudios recibidos luego del deceso:**

- **Tejido hepático: IHQ para depósitos de C4d fue negativa.**
- **HLA: se detectan anticuerpos por especificidad anti HLA clase I: A26, B44, B46, B76, CW18. Positivo por epitopes compartidos: A25, A34, A66, B45. IgG positivo 25%.**

## CONCLUSIONES

- El AMR en TH existe, con baja frecuencia.
- Agudo → sospecha en mala evolución posTH inmediato para tto temprano → PF,  $\gamma$ glob, rituximab.
- Crónico → relación con mala adherencia, subIS, fibrosis.
- Medición de Ac HLA, DSA para prevención y seguimiento.



**¡MUCHAS GRACIAS!**