

ASPECTES IMMUNOLÒGICS DEL PULMÓ TRASPLANTAT

ANNA CRISTINA GUITART, R. CORNUDELLA

Servei d'Aparell Respiratori.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Des del 1960 s'han produït intents esporàdics i heroics de tractar una gran varietat de patologies respiratòries mitjançant el trasplantament pulmonar.

Tal com ha succeït amb altres òrgans l'èxit no ha acompanyat aquesta dèria, per una gran varietat de raons. La principal és la manca d'òrgans susceptibles d'ésser trasplantats i, d'altra banda, l'edema pulmonar i la infecció apareixen aviat en l'òrgan del donant, així com la dificultat de realitzar una correcta anastomosi bronquial que permeti la irrigació de l'òrgan trasplantat. Tot això va retardar la investigació en aquest camp al llarg d'una sèrie d'anys.

Paral·lelament s'investigava la realització del trasplantament combinat del cor i els dos pulmons. Durant la dècada dels anys 40 models experimentals en no-primats foren els estudis preliminars i, posteriorment, cap a l'any 1963 es van iniciar els estudis en primats.

El primer trasplantament càrdio-pulmonar en humans que es va realitzar amb èxit va ésser el 15 de setembre del 1968, en una nena de 2,5 anys que, malhauradament, va morir a les 14 hores de postoperatori.

Des d'aleshores el programa clínic de trasplantament càrdio-pulmonar ha augmentat progressivament les seves taxes de supervivència i podem assegurar que aquesta actualment sobrepassa el 50 % als 5 anys.

Al contrari, els resultats del trasplantament de pulmó aïllat han estat desencoratjadors a causa del seu alt índex de mortalitat.

Donat l'espectacular èxit que va aconseguir la universitat de Stanford amb el seu programa de trasplantament càrdio-pulmonar, molts hospitals varen iniciar programes similars que, amb més o menys èxit, continuen en l'actualitat. La proliferació de trasplantaments càrdio-pulmonars, precedida de l'experiència en el trasplantament cardíac aïllat ha fet oblidar, en part, les particularitats del pulmó trasplantat.

És el nostre propòsit posar èmfasi en les especials característiques immunològiques del trasplantament pulmonar. Aspectes no molt estudiats en l'actualitat, però que són d'una transcendència importantíssima per realitzar amb èxit un programa de trasplantament càrdio-pulmonar en humans, com a tècnica terapèutica en pacients amb patologia respiratòria

en fase terminal o en cardiopaties congènites que han desenvolupat hipertensió arterial pulmonar irreversible.

¿Per què es rebutgen amb més intensitat els pulmons, que d'altres òrgans?

El ràpid rebuig del pulmó trasplantat pot ser atribuït a dues causes principals: els pulmons són els únics òrgans que en ésser trasplantats segueixen en contacte amb el medi ambient i, per tant, són sotmesos a l'acció estimulants del mateix. D'altra banda existeix un important sistema immunitari que rep el nom de BALT (teixit limfoide associat al bronqui) compost per limfòcits, cèl·lules dendrítiques i reticulars que, després del trasplantament, sofreixen una important infiltració per limfòcits del receptor.

Es pot subdividir el rebuig pulmonar en dos tipus diferents de situacions simultànies: a) la reacció local de rebuig que consta de 4 fases, la primera de latència, seguida d'una vascular, després una alveolar i, finalment, una fase de destrucció, i, b) reacció sistèmica de rebuig.

El BALT té una estructura similar als nòduls limfoides, amb elements limfoidals i no limfoidals. Part dels seus limfòcits són cèl·lules recirculants i així, després del trasplantament, el BALT del donant sofreix una important infiltració per limfòcits del donant, i aquests són els desencadenants del rebuig, que correspon a l'aparició clínica dels primers signes de rebuig en el parènquima pulmonar. (Fig. 1).

Durant la fase de latència, que dura aproximadament 24 h., no es pot detectar activitat immunològica en el pulmó trasplantat, però sí que es poden observar símptomes de la reacció de reimplantació, tals com l'edema intersticial i alveolar coincidint amb focus d'hemorràgia i infiltració per polimorfonuclears i macròfags.

Durant la fase vascular, del primer al tercer dia de posttrasplantament, existeix una marcada activitat immunològica en el BALT, que es demostra per la presència d'abundants immunoblasts pironinòfils amb abundants cossos de mitosi que arriben al màxim al final d'aquesta fase.

Durant la fase alveolar, pels voltants del 5è dia del postoperatori, la reacció de rebuig s'accelera dramàticament. Els limfòcits del receptor reaccionen amb els limfòcits del BALT del donant que, en la seva majoria, són limfòcits B, produint-se una reacció mixta limfocitària *in situ*. Les cèl·lules B del BALT són grans estimuladores del rebuig perquè són portadores de molts dels antigens d'histocompatibilitat de classe II que són codificats com locus DR, MB i SB de la regió HLA del cromosoma 6 (Fig. 2). En aquests moments, el pulmó està infiltrat massivament per una gran varietat de cèl·lules: limfòcits, immunoblasts, macròfags i polimorfonuclears. Aquest procés té lloc simultàniament en tot el pulmó.

Finalment, la fase de destrucció arriba després del 6è dia; els espais alveolars estan plens de fibrina i de sang, i desapareix progressivament l'estructura alveolar. Les cèl·lules predominants en aquesta fase són les polimorfonuclears i, per últim, en el 8è dia proliferen els fibroblasts.

D'altra banda i simultàniament a les fases de rebuig local, el teixit limfoide del BALT del donant és capaç d'estimular la resposta en tots aquells teixits limfoides de l'organisme del receptor (Fig. 3). És tan intens l'estímul immunològic que, 24 h. després del trasplantament, totes les àrees T de la melsa són activades. En aquesta fase del rebuig, anticossos i cèl·lules citotòxiques es fan patents i els primers poden detectar-se en sang perifèrica.

El BALT, amb la seva dotació de cèl·lules immunocompetents del donant, és aleshores capaç de respondre amb força contra l'organisme del receptor. Així en receptors susceptibles, aquesta resposta del BALT ocasiona la mortal malaltia de l'empelt contra l'hoste però, en receptors normals, aquesta queda emmascarada per la severitat de la reacció del rebuig.

Per tot això són molts els perills a què estan sotmesos tant l'òrgan trasplantat com el receptor. El BALT, que en condicions fisiològiques normals és fidel defensor contra les noxes

del medi ambient o al contrari la nostra vida es veuria seriosament amenaçada, es converteix, quan es trasplanta el pulmó a un altre individu, en un dels més perillosos enemics. Afortunadament la batalla, però, no està perduda i alguns estudis experimentals realitzats recentment aconsegueixen controlar i minorar la resposta immunològica del BALT, sotmetent el pulmó donant a irradiació abans de la seva implantació en el donant, amb la qual cosa s'aconsegueix buidar el BALT de tots els limfòcits durant aproximadament 24 hores.

Per altra banda i finalment, l'aparició de la ciclosporina i d'altres fàrmacs immunosupressors utilitzats en combinació, han demostrat ser un tractament d'èxit en front del rebuig pulmonar, perllongant la supervivència dels pacients sotmesos a trasplantament pulmonar.