



Lúcio R. Requião Moura

Núcleo de Ensino e Pesquisa

Hospital do Rim

Fundação Oswaldo Ramos

Professor de Nefrologia

Universidade Federal de São Paulo

São Paulo – Brasil





MAT e o rim transplantado

Lúcio Requião Moura

Não tenho conflitos de interesses

hrim
FUNDAÇÃO OSWALDO RAMOS

25
ANOS Cuidando
do rim com
o coração



UNIFESP
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
1933

MAT e o rim transplantado

Agenda

- ▶ Preâmbulo: o que é MAT?
- ▶ MAT e o rim transplantado: é possível ser um *Cavalo de Troia*?
- ▶ Evento raro no transplante, mas potencialmente catastrófico
- ▶ Atenção para RAMA
- ▶ Alto risco de recorrência de SHUa

O que é MAT?

“Thrombotic microangiopathy (TMA) is a **life-threatening disease**, characterized by endothelial dysfunction and the presence of thrombi in small blood vessels.”

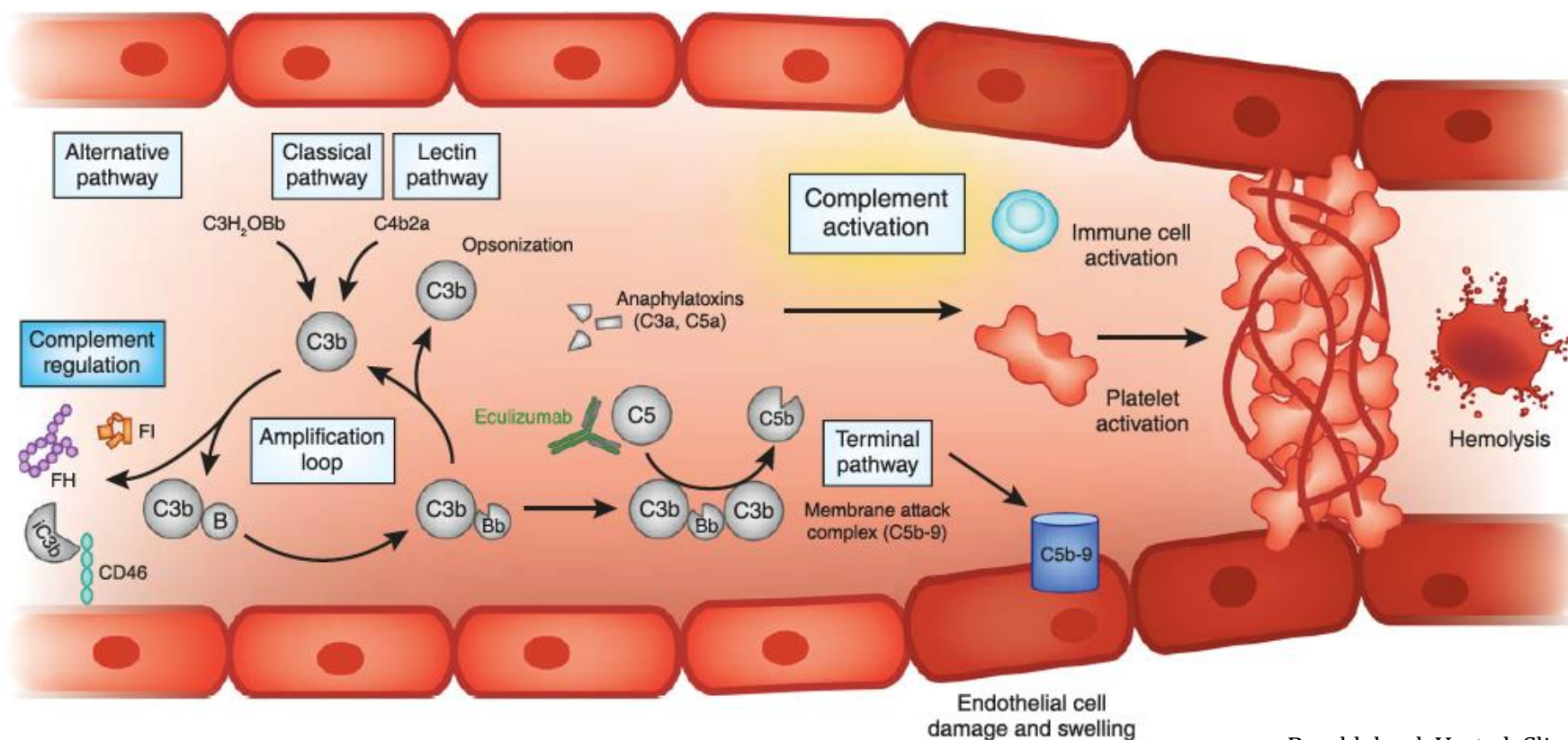
Avila et al. *Frontiers in Medicine*, 2021; 8: 642864

“Thrombotic microangiopathy (TMA) is **defined histologically** by the presence of arteriolar and/or glomerular thrombosis.”

Noris and Remuzzi. *Am J Transplant*, 2010; 10: 1517

O que é MAT?

- ▶ Lesão endotelial
- ▶ Consumo de plaquetas para formação de microtrombos
- ▶ Hemólise mecânica
- ▶ Disfunção orgânica: isquemia e seus desdobramentos



O que é MAT, clinicamente?

Trombocitopenia

Plaquetas < 150 k/mm³
> 25% de queda do basal

+

Hemólise Microangiopática

↓Hb + Esquizócito e/ou
↑DHL e/ou ↓Haptoglobina

+1 ou mais dos seguintes

Sintomas neurológicos

Confusão, convulsão e/ou outras
anormalidades cerebrais

Injúria renal

Alterações de TFG, alterações
urinárias, HAS

Sintomas GI

Diarreia (+/- sangue), náuseas,
vômitos, dor abdominal

Noris M, et al. J Am Soc Nephrol. 2005;16:1177.

Sellier-Leclerc A-L, et al; J Am Soc Nephrol. 2007;18:2392.

Noris M, et al. N Engl J Med. 2009;361:1676.

Dragon-Durey M-A, et al. J Am Soc Nephrol.2010;21:2180.

Davin JC, et al. Am J Kidney Dis. 2010;55:708.

Sallée M, et al. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:2028.

Boyer O, et al. Am J Kidney Dis. 2010;55:923.

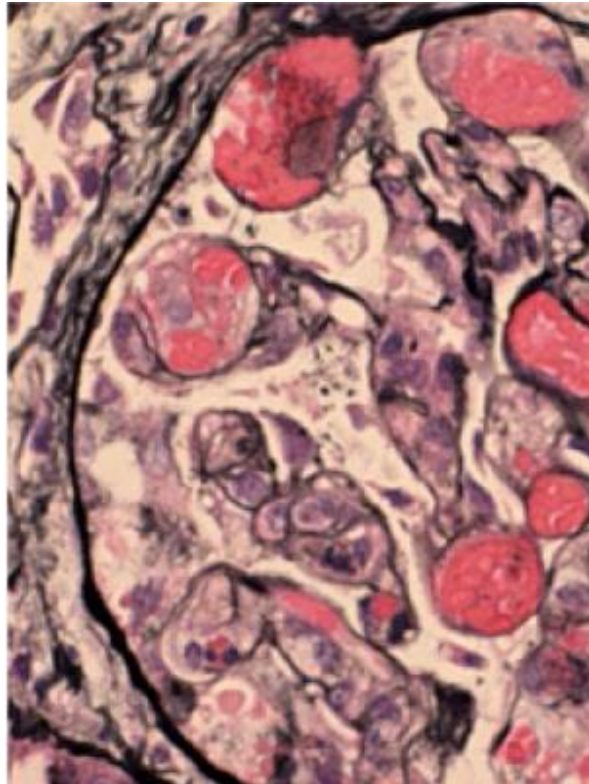
Noris M, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:1844.

O que é MAT, **histologicamente?**

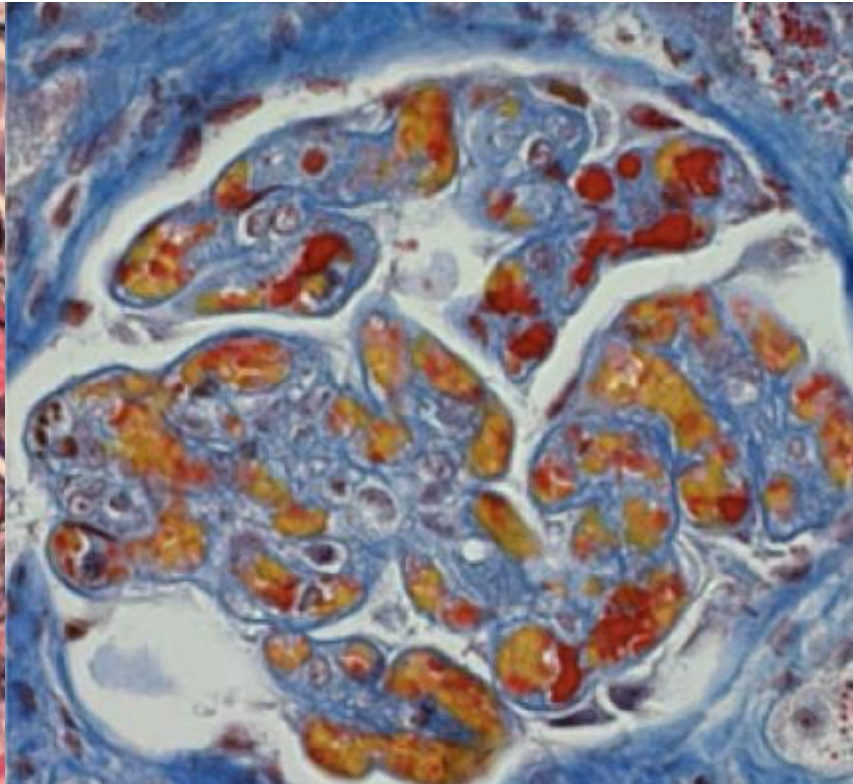
Alças capilares com eritrócitos

Fibrina (V) e eritrócitos (A)

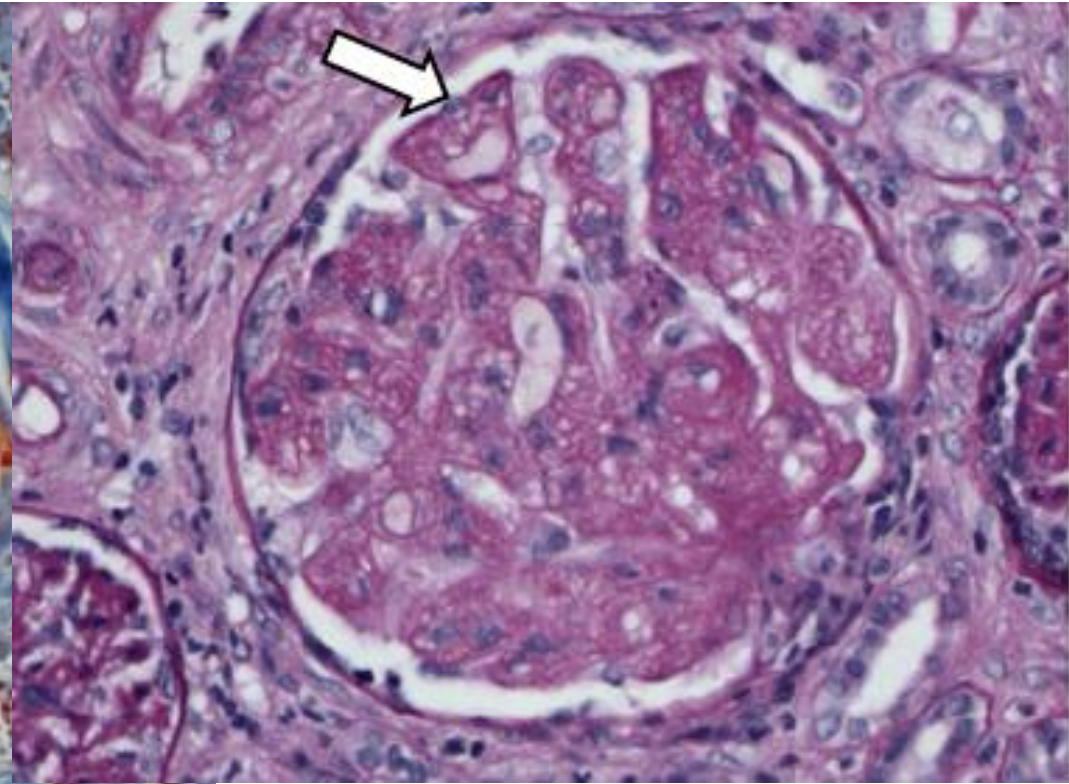
Desdobramentos



Prata 400x



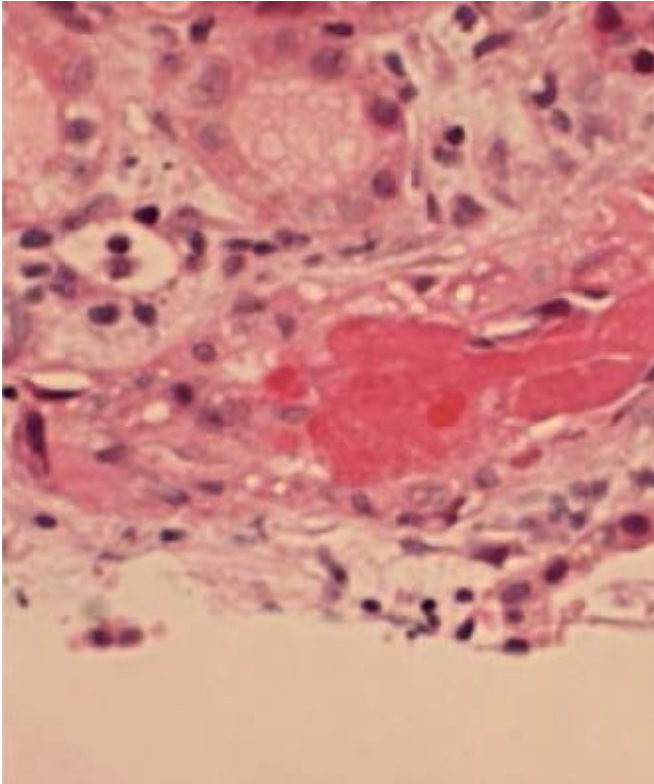
Azul de Martius Scarlet 400x



PAS 400x

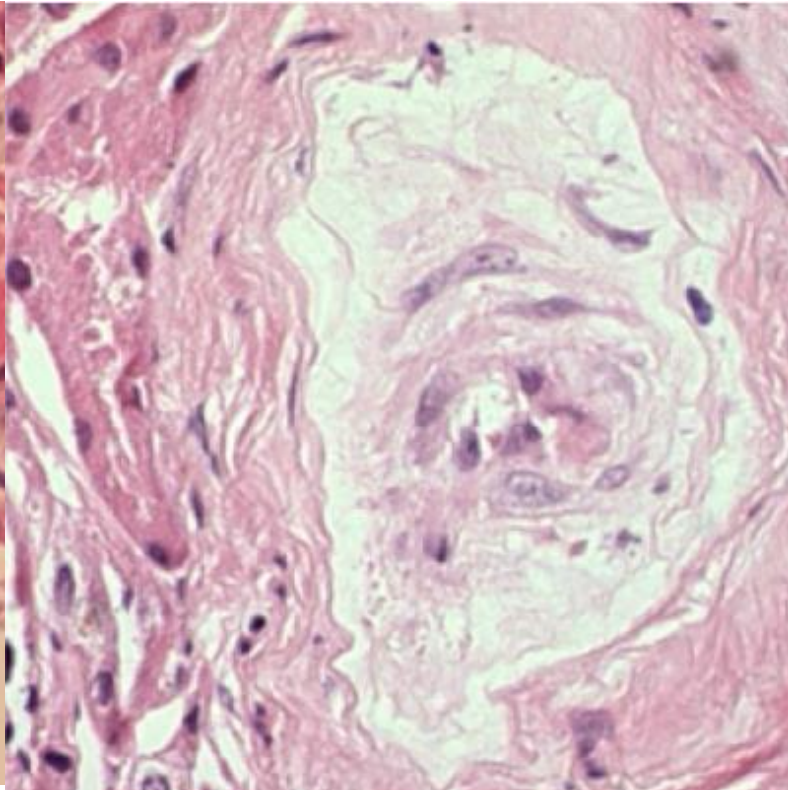
O que é MAT, histologicamente?

Trombo na artérias



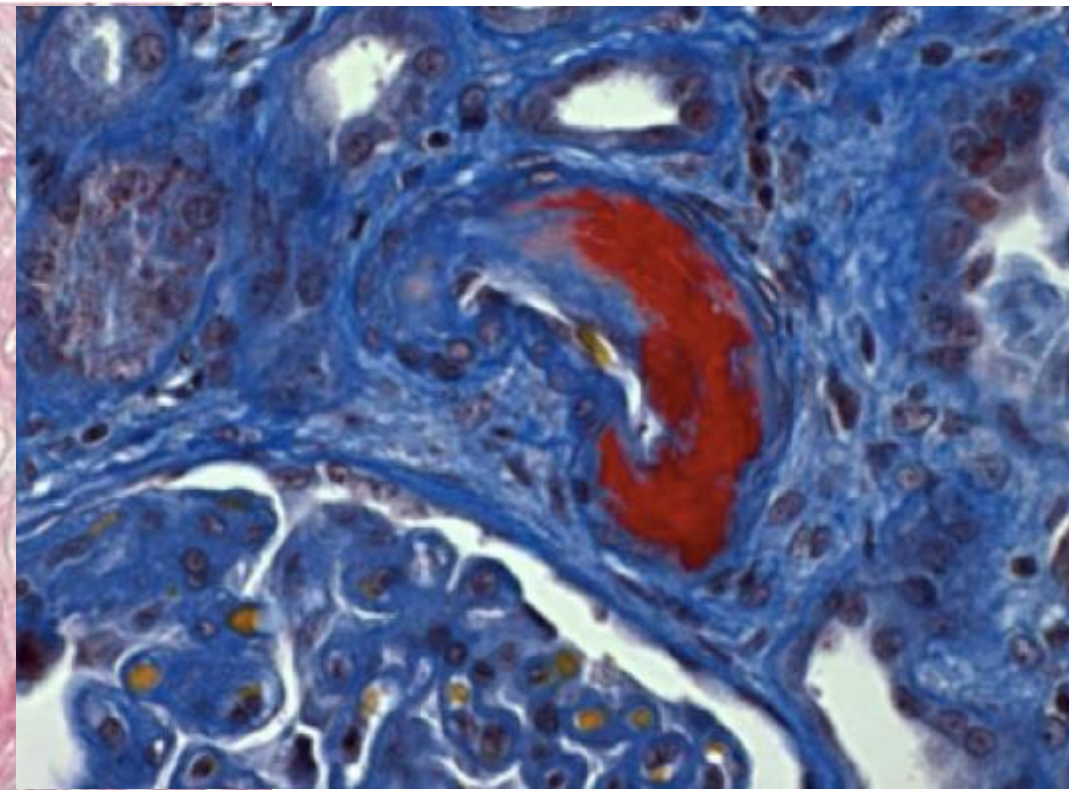
HE 400x

Espessamento da parede



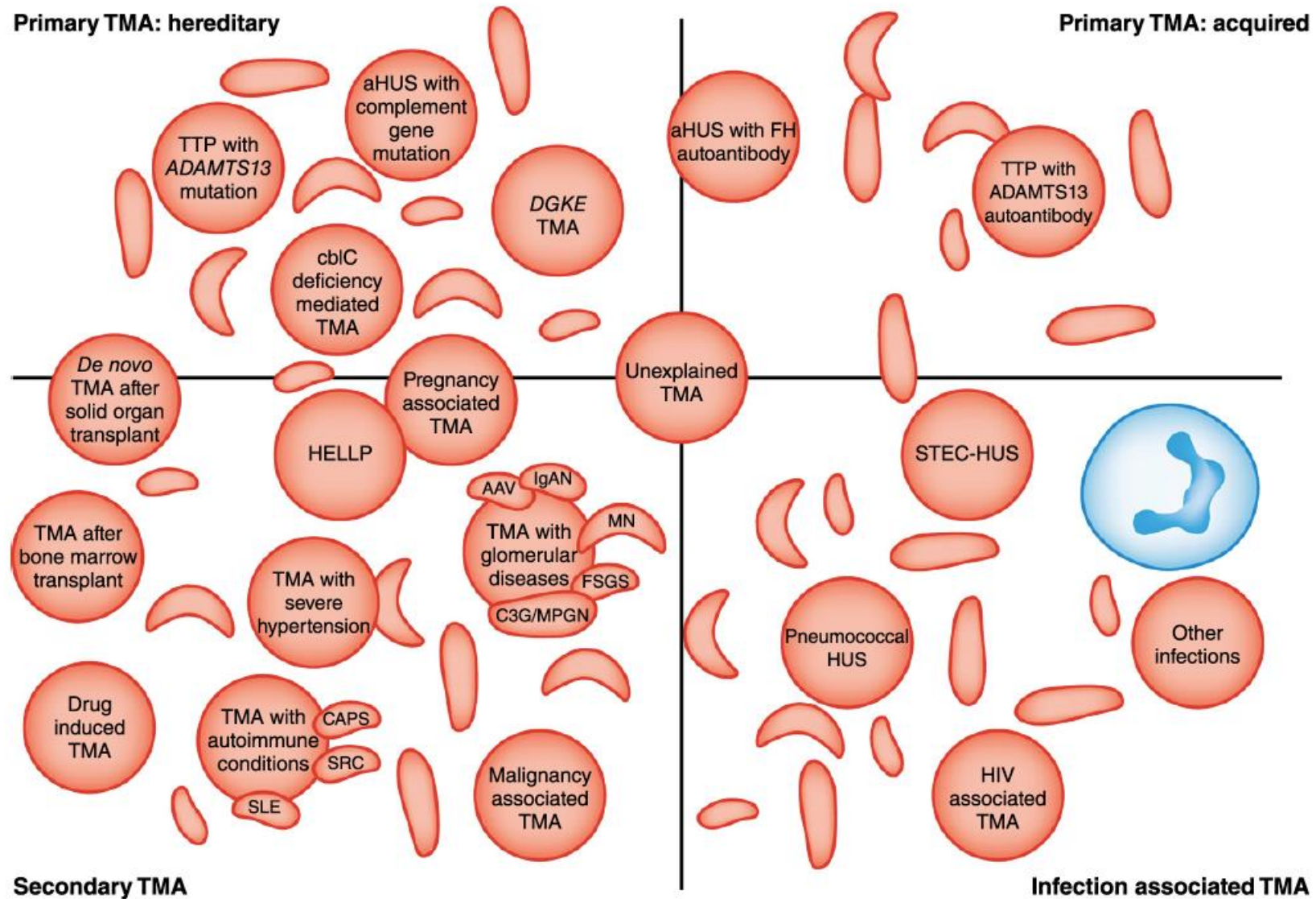
HE 400x

Necrose fibrinoide

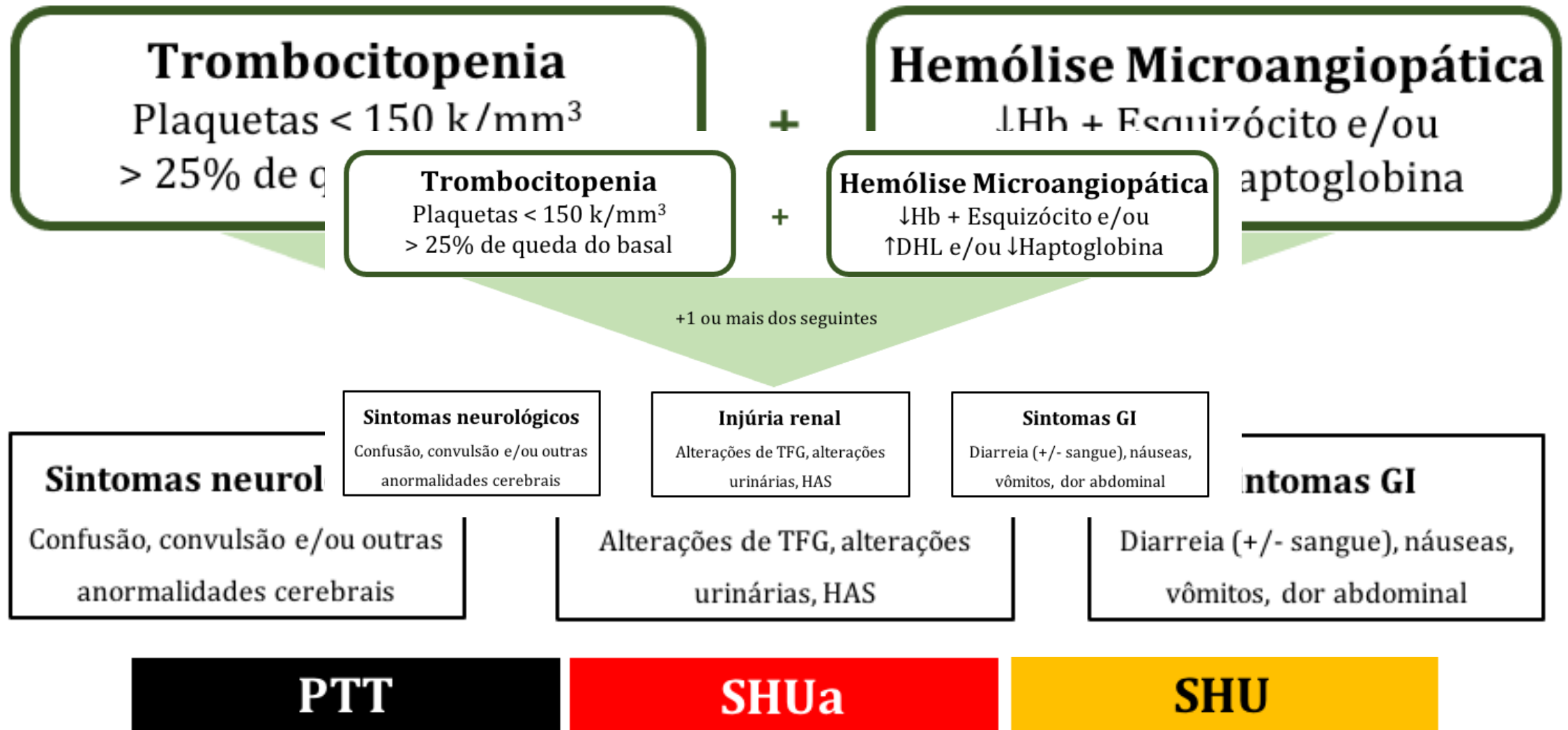


Azul de Martius Scarlet 400x

O que causa MAT?



Abordagem diagnóstica geral, **portanto simplificada**



Evolução da abordagem diagnóstica

Trombocitopenia

Plaquetas $< 150 \text{ k/mm}^3$
> 25% de queda do basal

+

Hemólise Microangiopática

\downarrow Hb + Esquizócito e/ou
 \uparrow DHL e/ou \downarrow Haptoglobina

+1 ou mais dos seguintes

Sintomas neurológicos

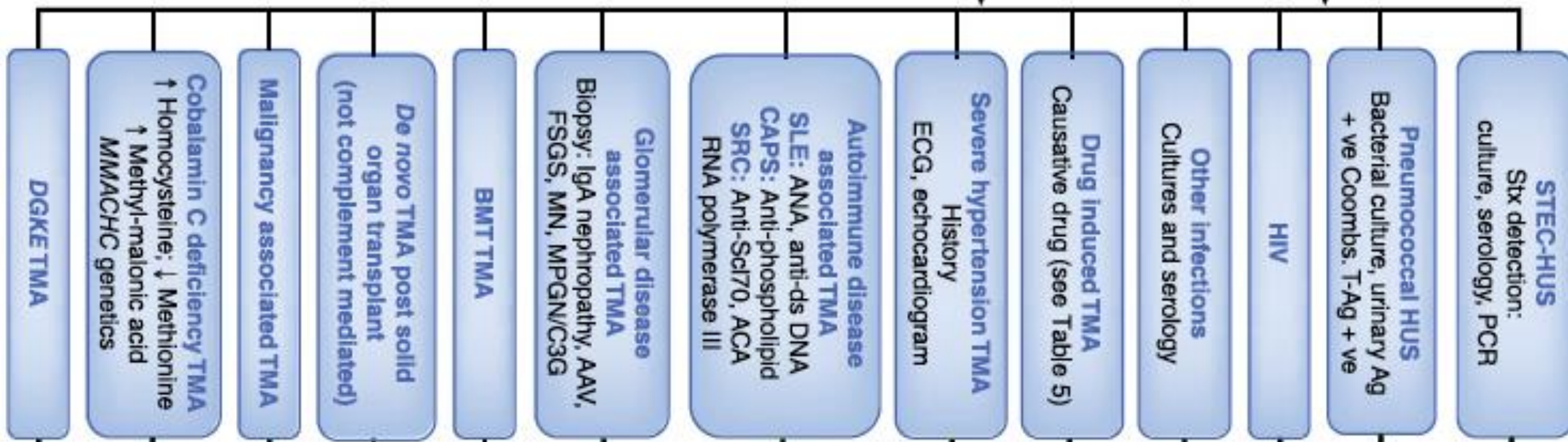
Confusão, convulsão e/ou outras
anormalidades cerebrais

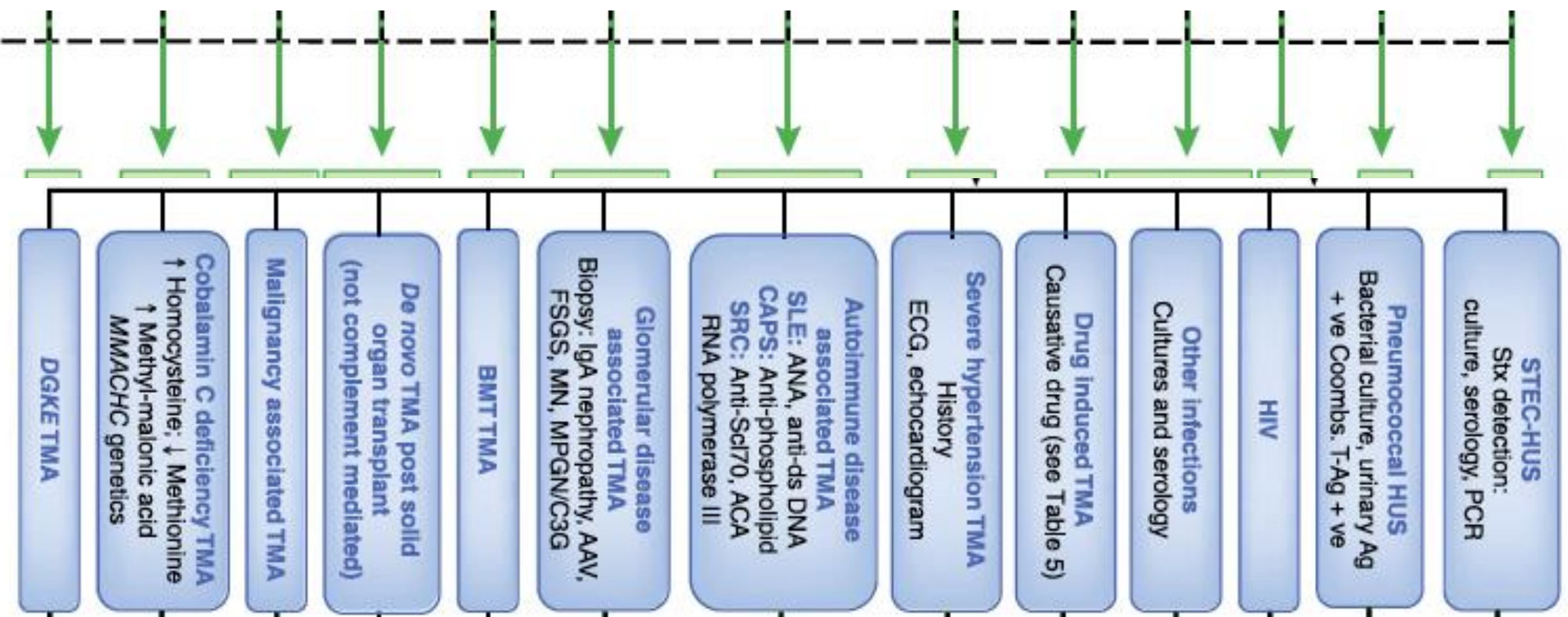
Injúria renal

Alterações de TFG, alterações
urinárias, HAS

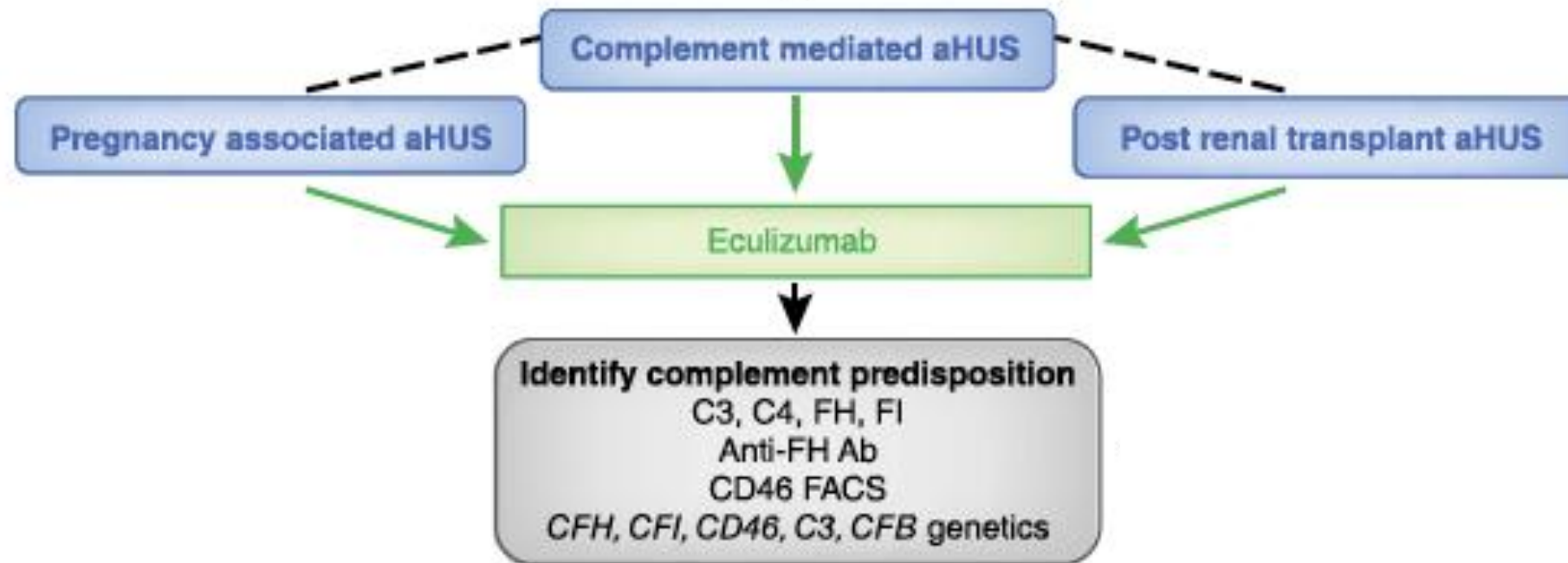
Sintomas GI

Diarreia (+/- sangue), náuseas,
vômitos, dor abdominal





E por fim...



MAT e o rim transplantado

Identificação:

Feminina, 28 anos; natural e procedente de São Paulo

Queixa Principal:

Transplante renal com doador falecido em 13/04/2007

Antecedentes pessoais

- ▶ Causa da DRC: SHU na infância
- ▶ Hemodiálise entre 1994 a 1996 (dos 13 aos 15 anos)
- ▶ **1º Transplante:** 1996, perda imediata por trombose
- ▶ Hemodiálise entre 1996 a 1999 (dos 15 aos 18 anos)
- ▶ **2º Transplante:** 1999, perda com 1 ano e 8 meses por rejeição (?)
- ▶ Hemodiálise entre 2000 a 2007 (dos 20 aos 28 anos)

Dados do transplante

Data: 13/04/2007

Naquela época não se fazia PRAc

HLA receptora: A 2, 29 ... B 45, 57 ... DR 11,15

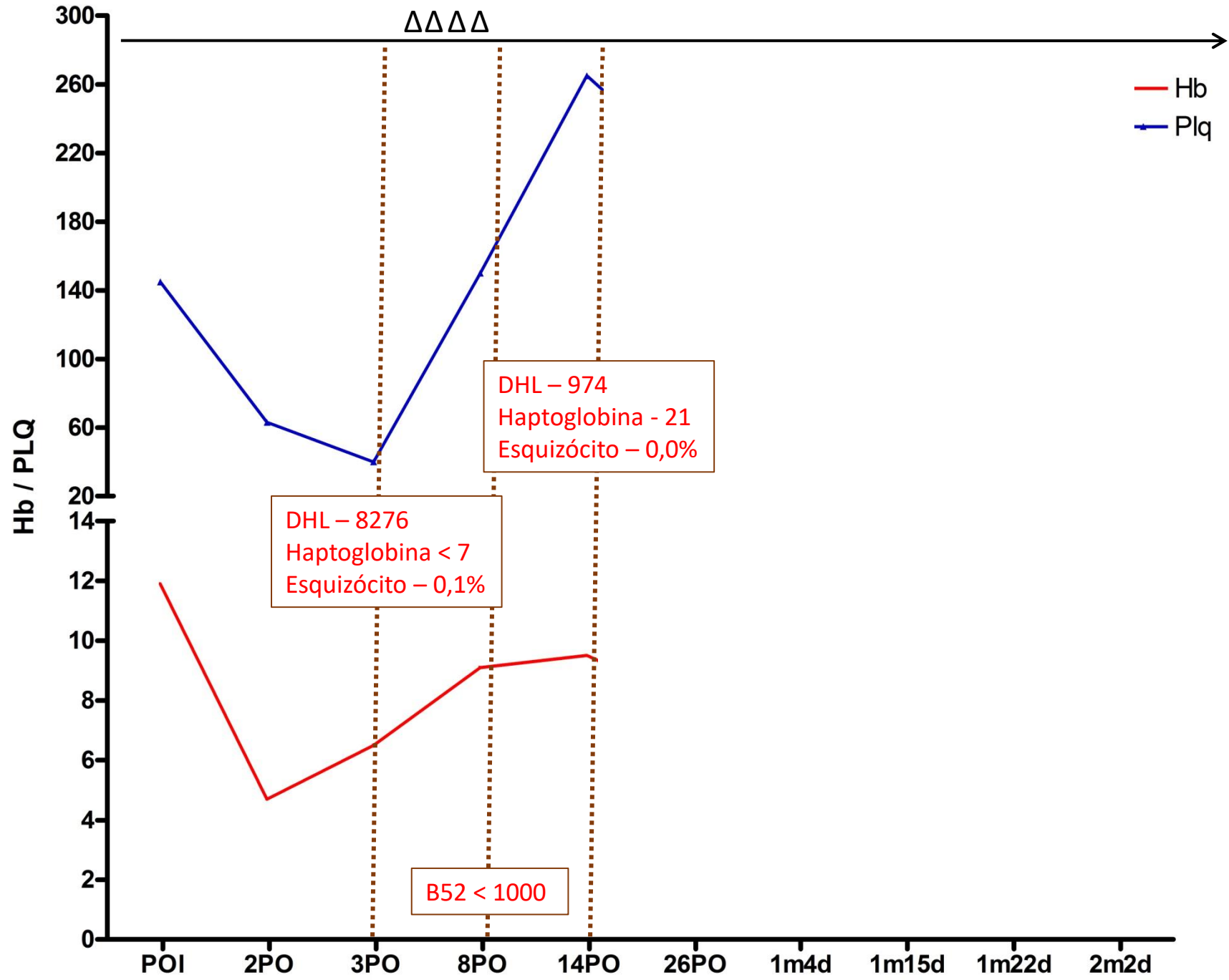
HLA doador: A 1, 74 ... B 40, 52 ... DR 11,15

Anti-HLA:

---> Classe I: A69 , A25 , A34 , A66 , A68 , A26 , A30 , A33 , A11 , A31.

---> Classe II: apenas DQ (na época não se tipava DQ em DF)

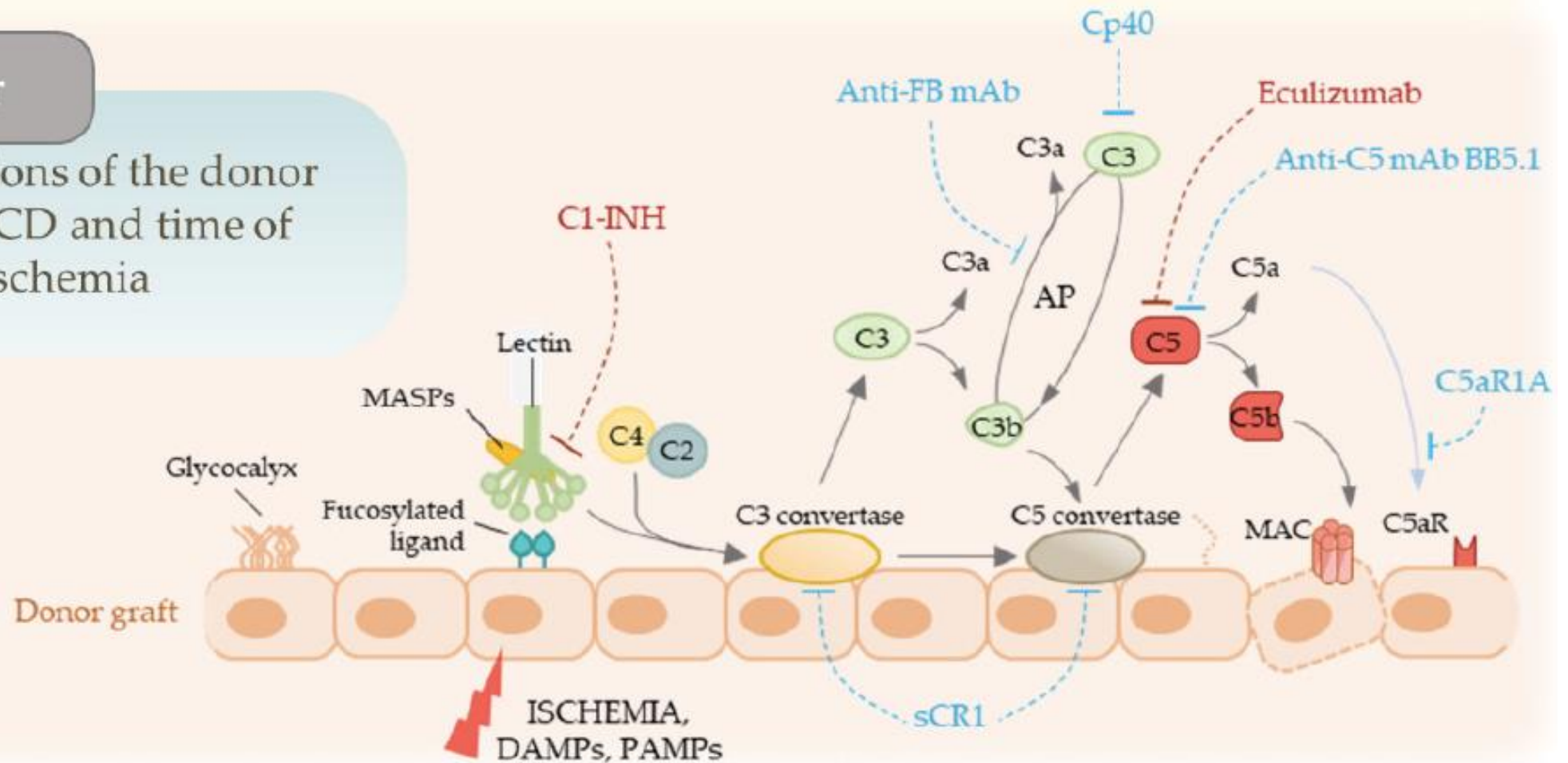
HLA do doador A 1, 74 ... B 40, **52** ... Dr 11,15



É possível que tenha sido um *Cavalo de Troia*?

Donor

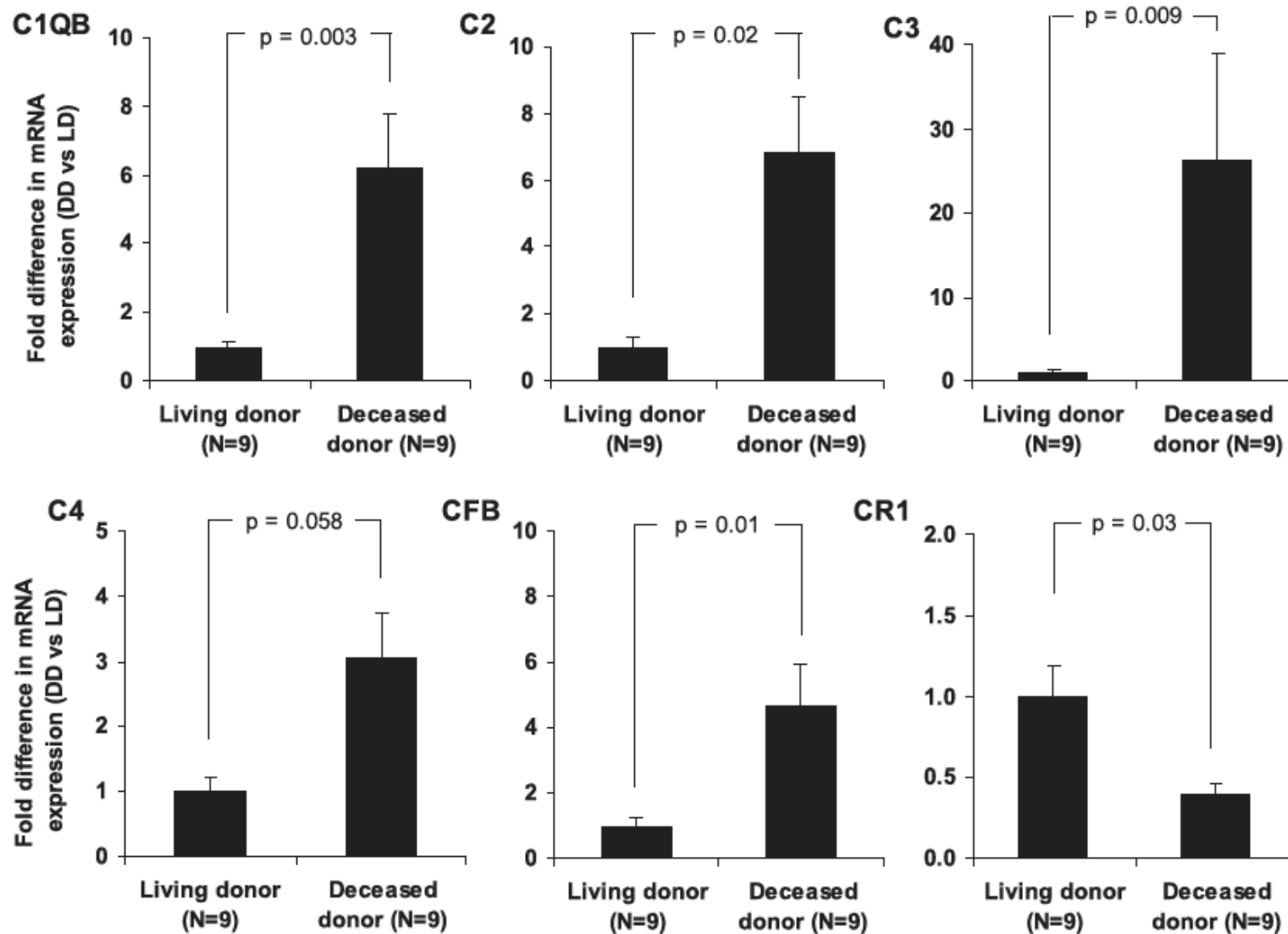
- Conditions of the donor
- DBD/DCD and time of warm ischemia



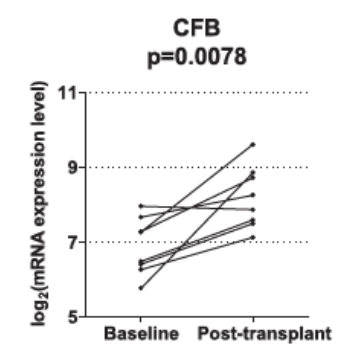
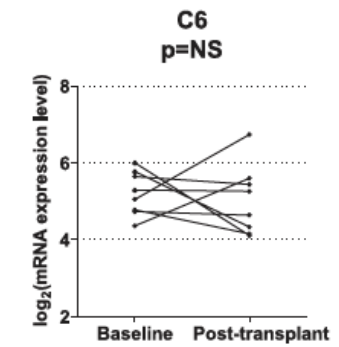
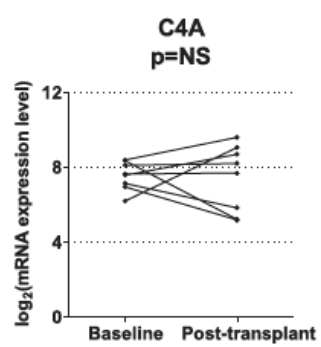
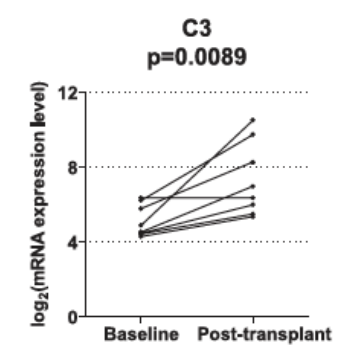
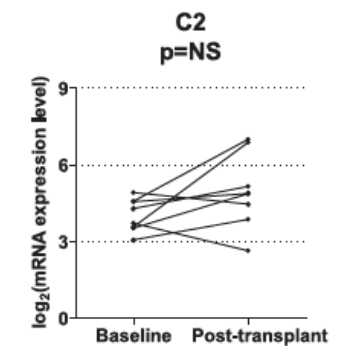
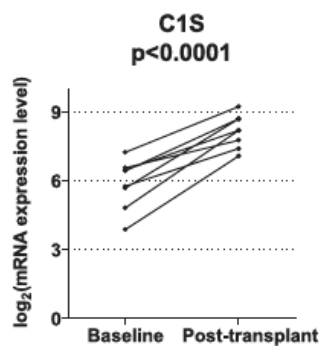
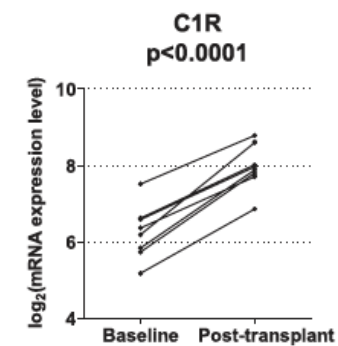
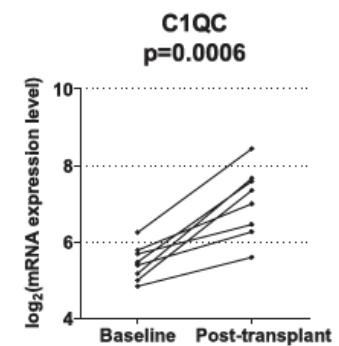
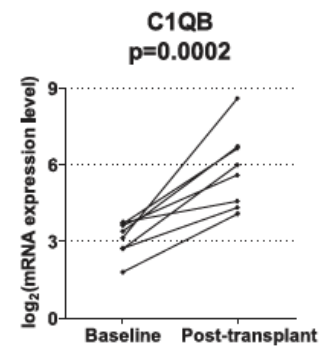
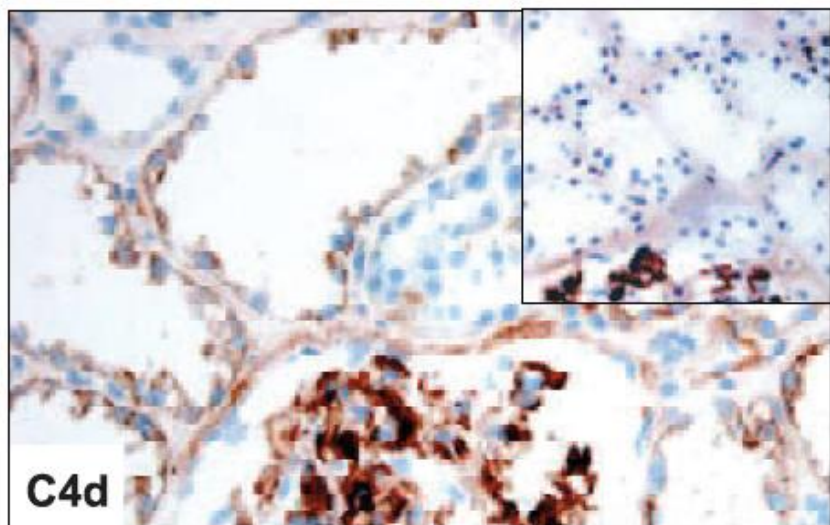
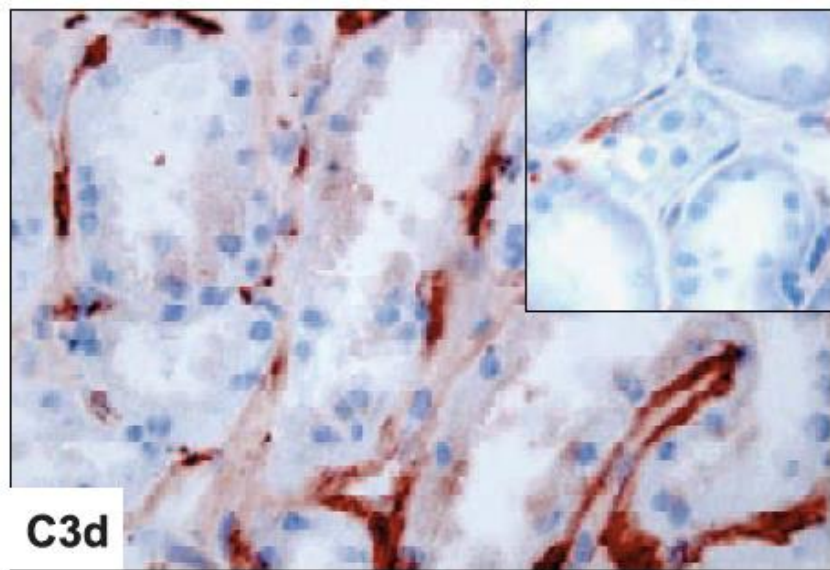
Lesões derivadas do doador

- ▶ Aumento de expressão de fatores do complemento em Bx pré-implante:
C1, C3, CFB;
- ▶ A LIR está associada com ativação do complemento e dano secundário:
ativação da via da Lecitina e, na sequência, via alternativa;
- ▶ Lesão do glicocálix secundária à LIR reduz a adição do fator H e das células endoteliais.

O perfil de doador



O perfil de doador: não parece ser simples apagar o fogo

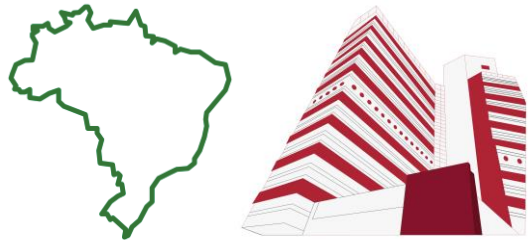


O perfil de doador: **isquemia quente / coração parado**

Case	Days post DDKT	Diagnosis	Kidney biopsy details	Follow-up Biopsy		Follow-up Biopsy	
				Days post DDKT	Diagnosis	Days post DDKT	Diagnosis
1	4	<ul style="list-style-type: none"> TMA, widespread ATN 	<ul style="list-style-type: none"> >50% of glomeruli with mesangiolysis, segmental to global fibrin thrombi, and ischemic retraction Focal occlusive fibrin thrombi in extraglomerular arterioles <5% IFTA No rejection; C4d negative 	75	<ul style="list-style-type: none"> No active or chronic TMA No rejection; C4d negative 10% IFTA 	365	<ul style="list-style-type: none"> No active or chronic TMA No rejection; C4d negative 10% IFTA
		H, 55 a, GESF					
2	4	<ul style="list-style-type: none"> TMA, histologically mild ATN 	<ul style="list-style-type: none"> <10% of glomeruli with mesangiolysis and fibrin thrombi <5% IFTA No rejection; C4d negative 	105	<ul style="list-style-type: none"> No active or chronic TMA No rejection; C4d negative 10% FGGS 5% IFTA 	372	<ul style="list-style-type: none"> No active or chronic TMA No rejection; C4d negative 10% IFTA
		H, 47 a, HAS					

Abbreviations: ABMR, antibody-mediated rejection; ACR, acute cellular rejection; ATN, acute tubular necrosis; DDKT, Deceased donor kidney transplant; FGGS, focal global glomerulosclerosis; IFTA, interstitial fibrosis and tubular atrophy; TMA, Thrombotic microangiopathy.

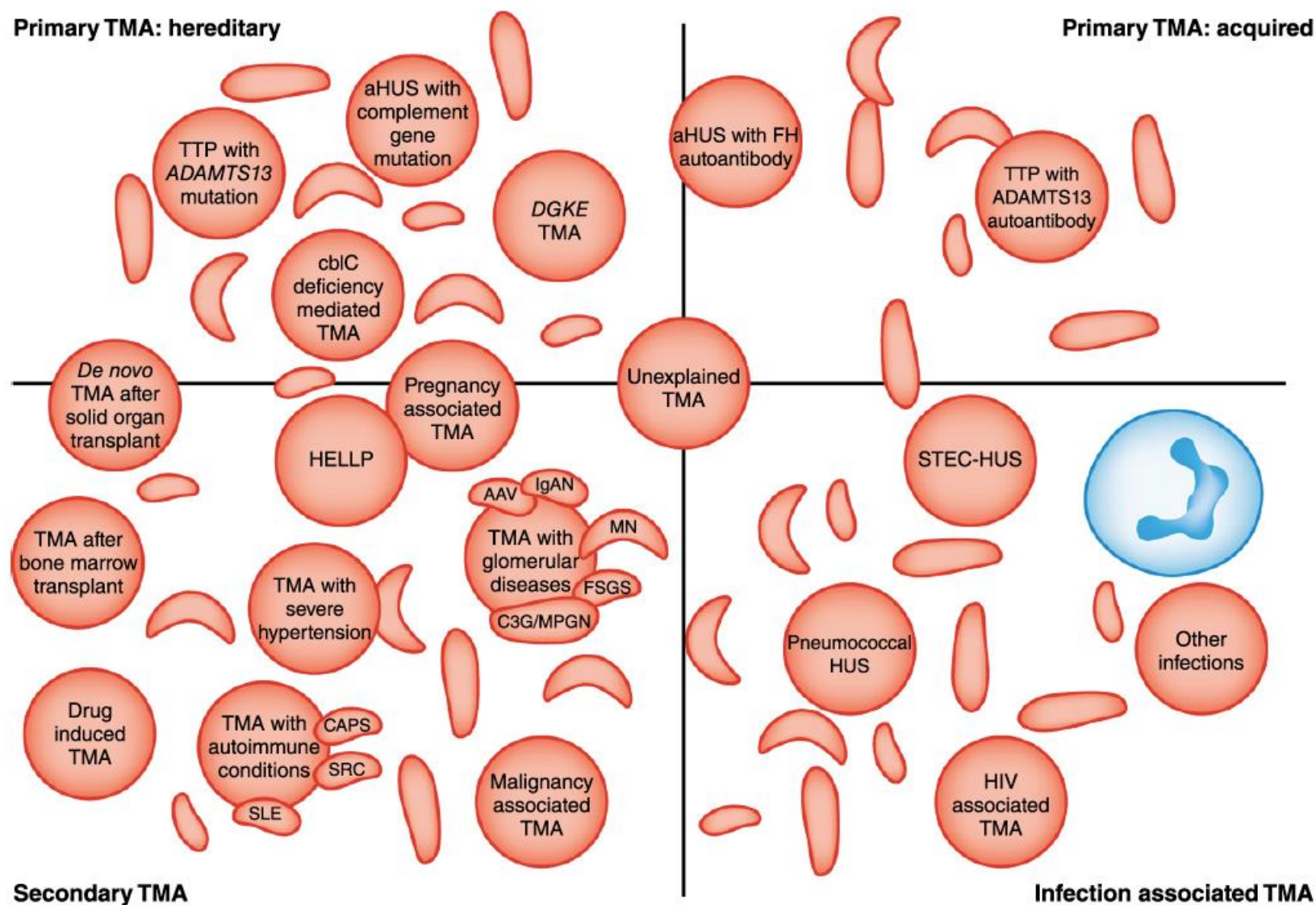
Presença de trombo na Bx pré-implante



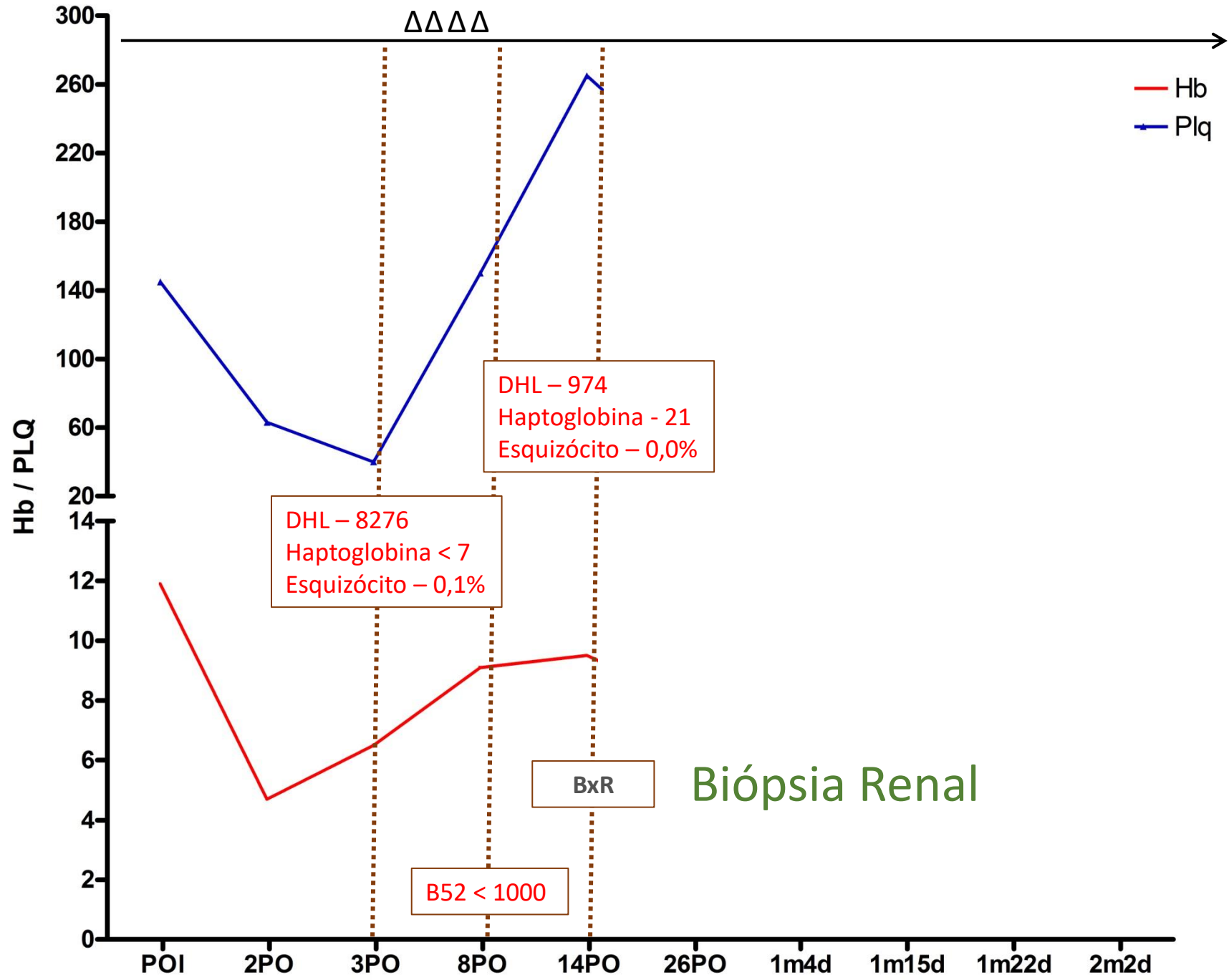
339 BxR pré implante
 Maio/18 a Agosto/19
 Função renal: 3 meses
 Insatisfatória < 30 mL/min

	Função renal insatisfatória n 47	Função renal satisfatória n 292	p
Características histológicas			
Glomerulosclerose	5 (13)	1 (0,3)	0,006
Trombos em alças capilares	0	14 (4,8)	0,012
Matriz mesangial (escore Banff mm)	0	9 (3,1)	0,012
Fibrose periglomerular	6(13)	22(7,5)	0,250
Cicatriz cortical (presente)	13(28)	35(12)	0,004
Escore Banff ci			0,004
ci0	23 (48,9%)	217 (74,3%)	
ci1	23 (48,9%)	66 (22,6%)	
ci2	1 (2,1%)	9 (3,1%)	
Escore Banff ct			0,004
ct1	23 (48,9%)	217 (74,3%)	
ct2	23 (48,9%)	66 (22,6%)	
ct3	1 (2,1%)	9 (3,1%)	
Necrose tubular aguda			0,128
NTA leve	10 (21,3%)	108 (37%)	
NTA moderada	35 (74,5%)	160 (54,8%)	
NTA grave	2 (4,3%)	24 (8,2%)	

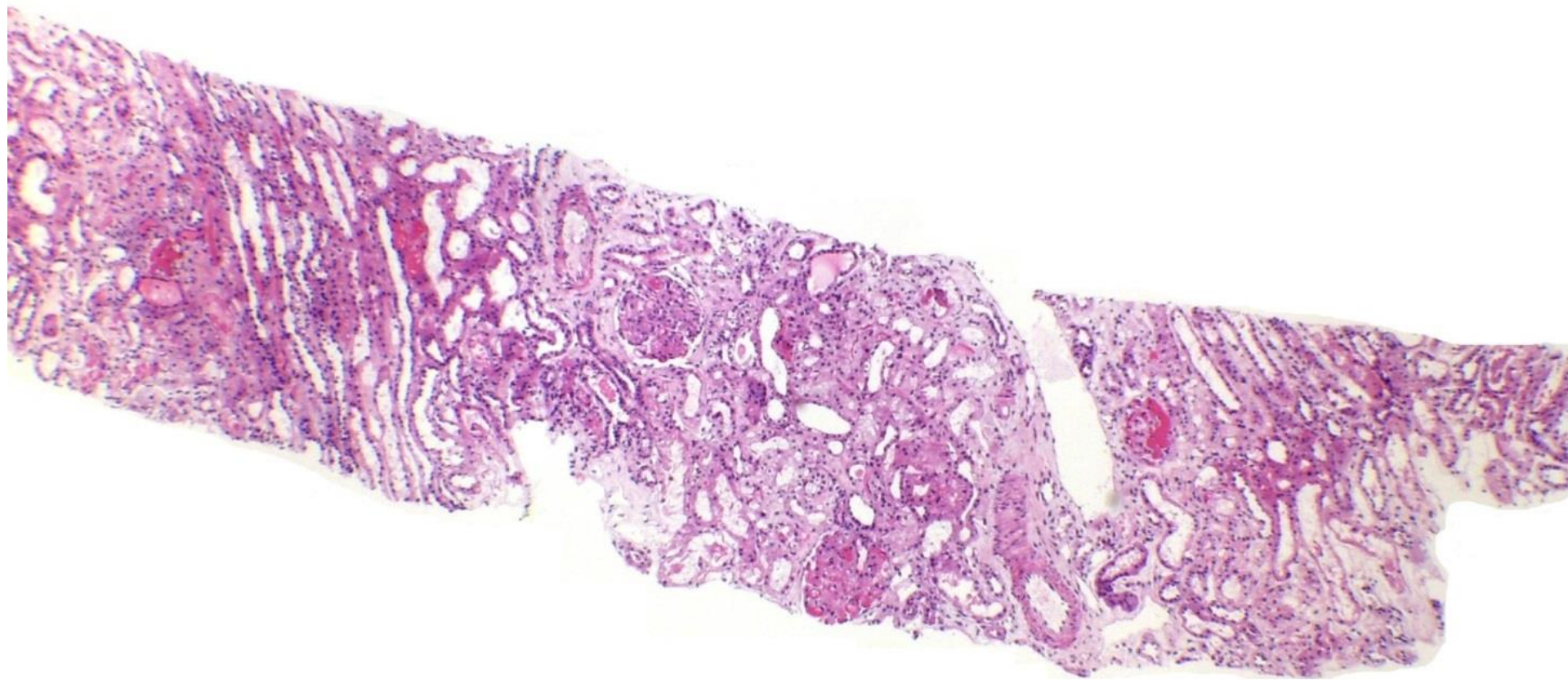
Voltando ao caso

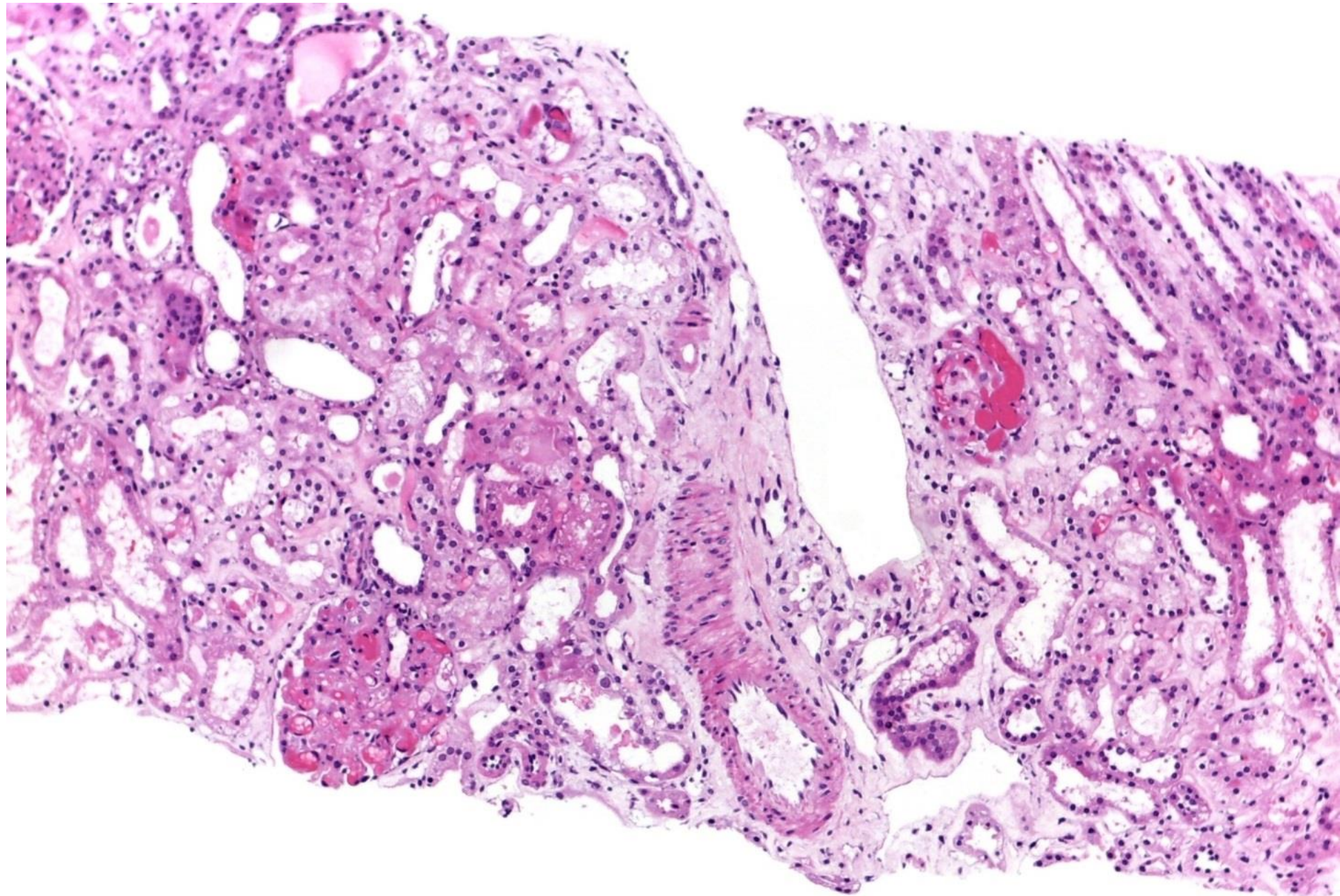


HLA do doador A 1, 74 ... B 40, **52** ... Dr 11,15

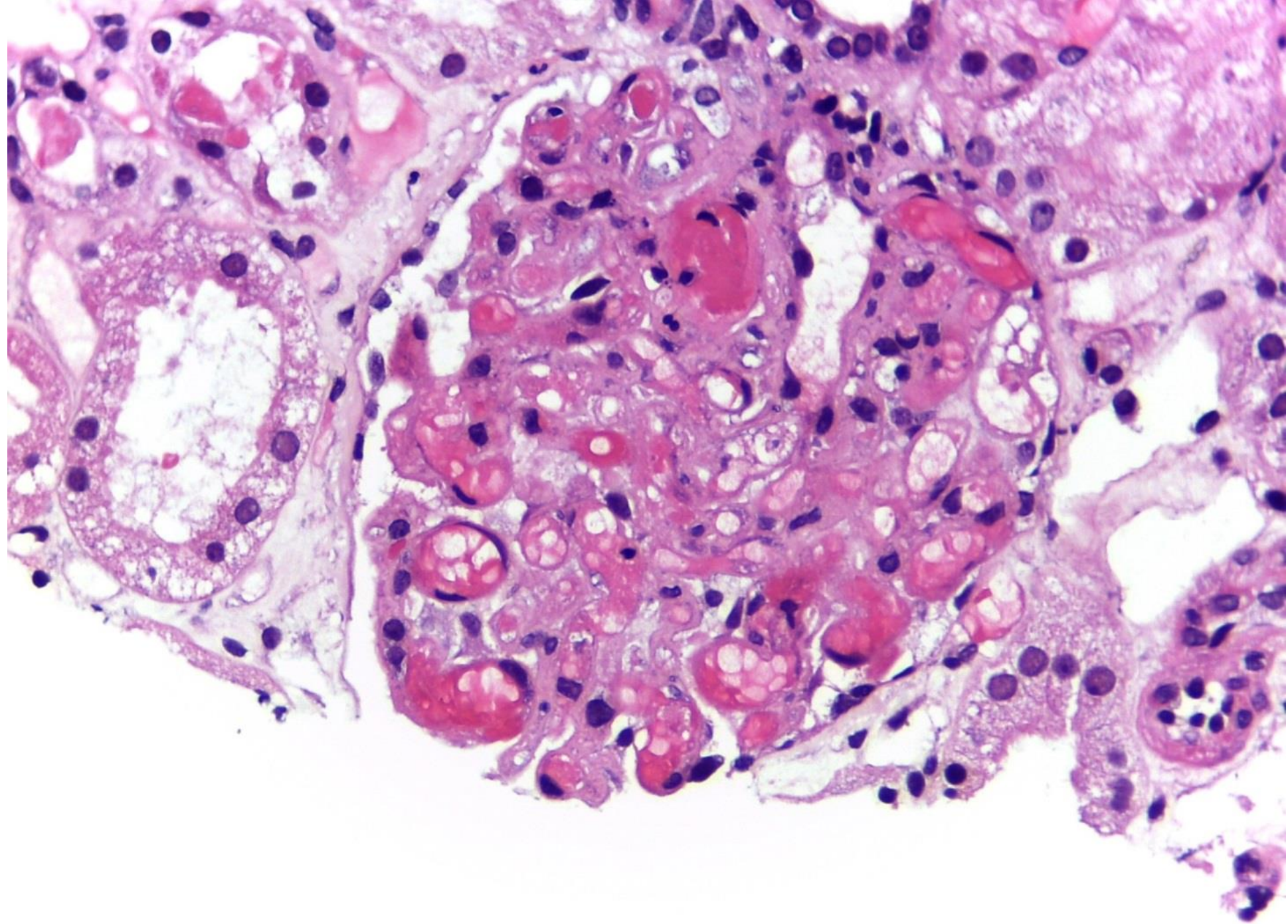


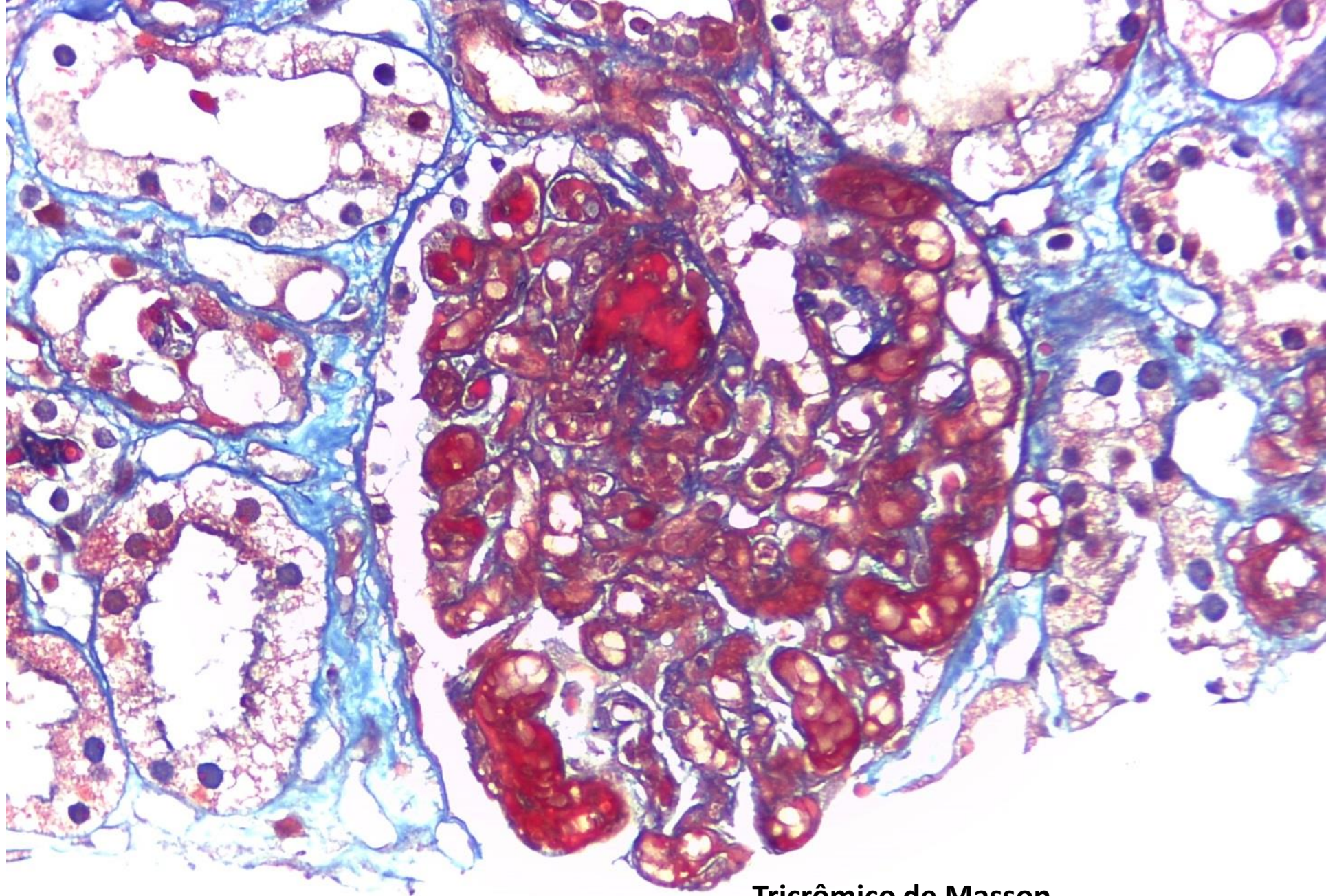
Biópsia renal





Obliteração de alças capilares glomerulares por material eosinofílico



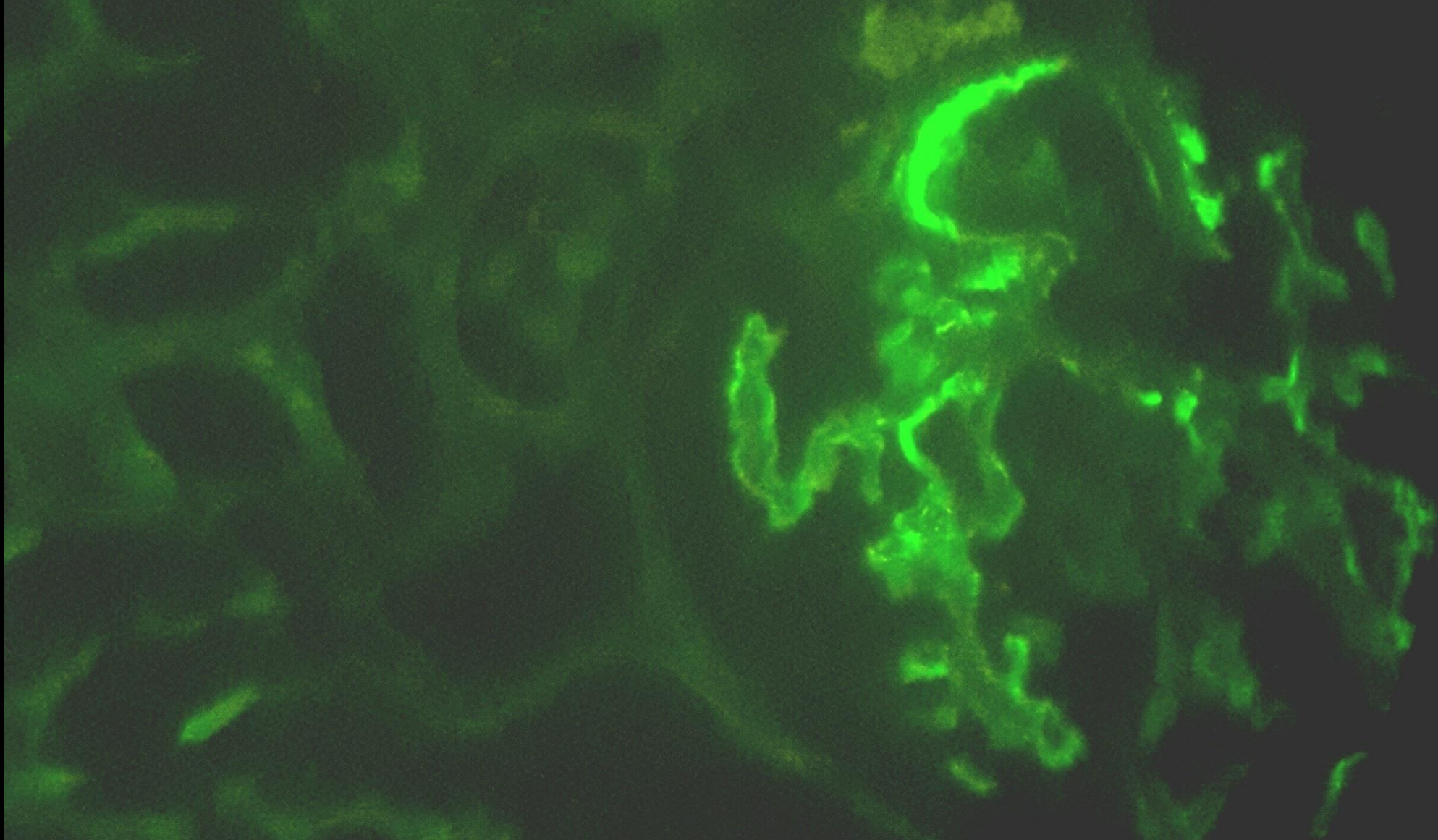


Tricrômico de Masson

Trombos com coloração vermelho rutilante

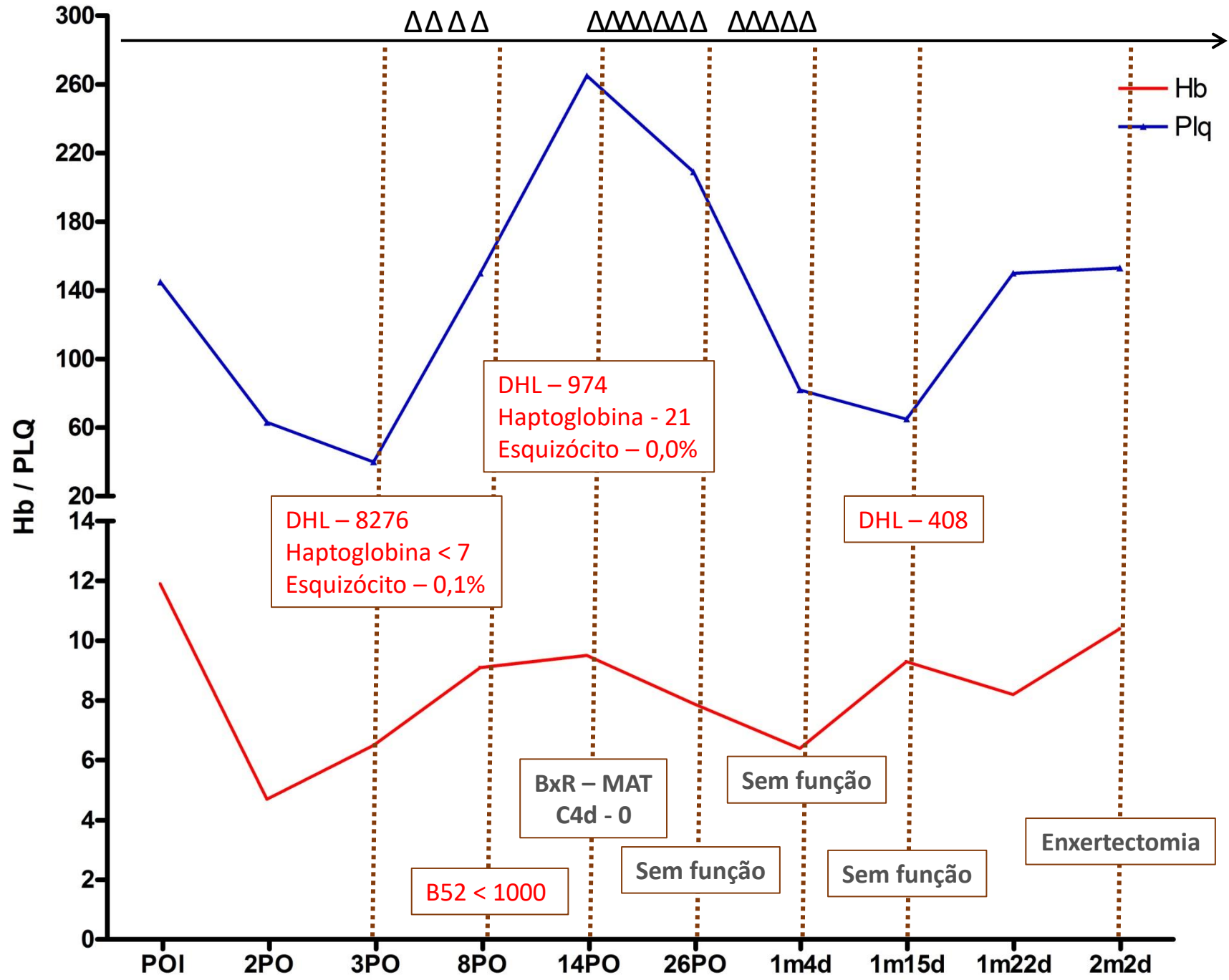
Negativo em capilares peritubulares

Positividade em mesângio (controle interno)

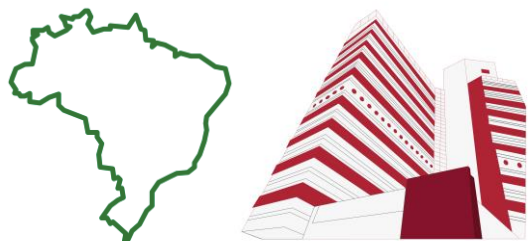


Imunofluorescência – C4d (Banff C4d0)

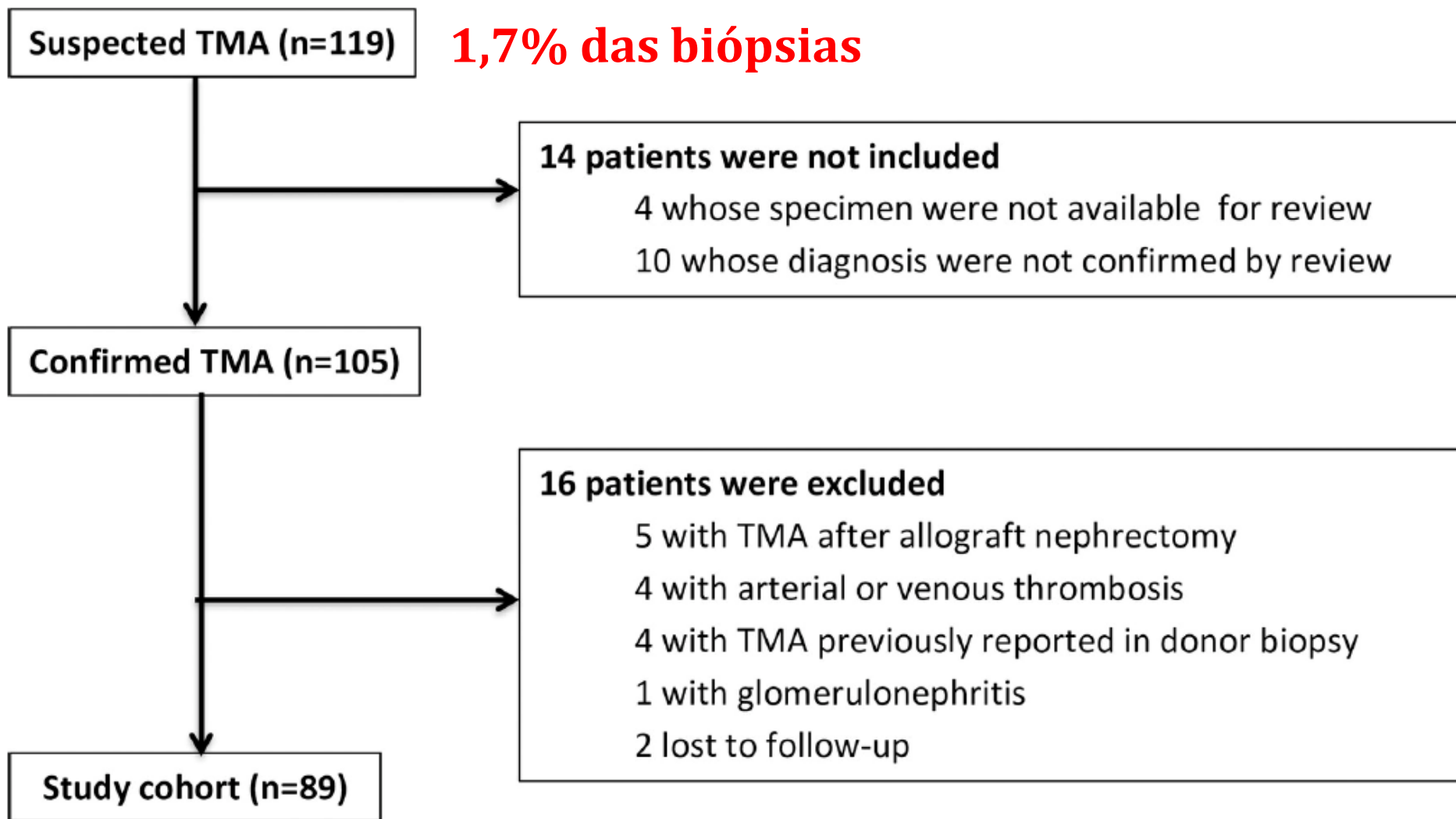
HLA do doador A 1, 74 ... B 40, **52** ... Dr 11,15



Magnitude do problema

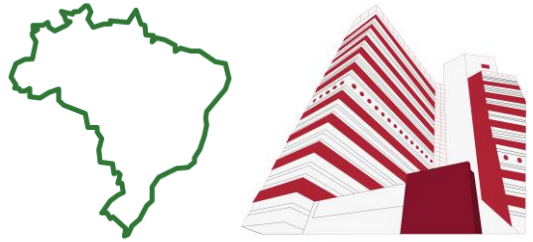


BxR de 2011-2015
6.886 BxR

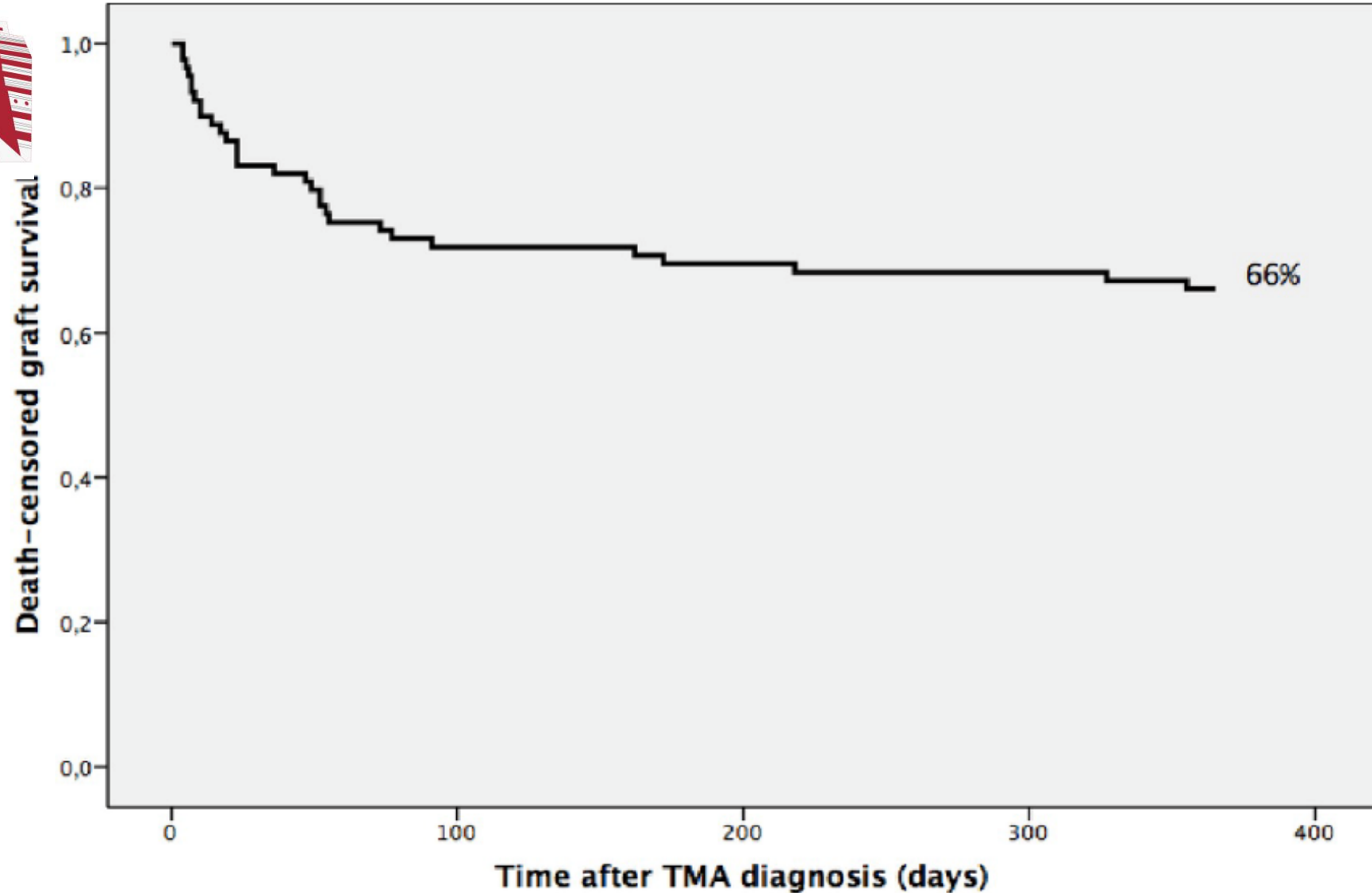


0,93% (de 9.541 pacientes: 1,8 casos/1000 pt-ano)

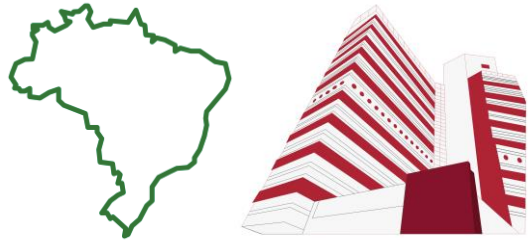
Impacto significativo na saúde do enxerto renal



Δ Tempo de Tx
3 meses
(0-129)
51% < 3 meses



MAT após o transplante: como ela se apresenta



89 pacientes entre
2011 e 2015

Características clínicas de pacientes com MAT após o transplante renal

<u>eGFR (ml/min/1.73m²), median (range)</u>	17 (4–67)
<u>@Proteinuria \geq 1g/dL/day, n (%)</u>	40 (56%)
<u>Hemolysis, n (%)</u>	22 (25%)
<i>* Hemoglobin levels (g/dL)—mean \pm SD</i>	8.7 \pm 1.5
<i>* Platelet count nadir (x 1,000/mL)—mean \pm SD</i>	95 \pm 46
<i>* Lactate dehydrogenase (UI/L)- mean \pm SD</i>	682 \pm 460
<i>* Lactate dehydrogenase peak > 1,000UI/L, n (%)</i>	6 (27%)
<i>% Schistocytes, n (%)</i>	20 (95%)
<i>& Reduced haptoglobin, n (%)</i>	9 (53%)
<u>Concomitant acute rejection, n (%)</u>	30 (34%)
<i>Cellular rejection</i>	18 (21%)
<i>Antibody-mediated rejection</i>	9 (10%)
<i>Mixed rejection</i>	3 (3%)
<u>Pregnancy at diagnosis, n (%)</u>	3 (3%)

Abordagem diagnóstica

Trombocitopenia

Plaquetas < 150 k/mm³
> 25% de queda do basal

+

Hemólise Microangiopática

↓Hb + Esquizócito e/ou
↑DHL e/ou ↓Haptoglobina

+1 ou mais dos seguintes

Sintomas neurológicos

Confusão, convulsão e/ou outras
anormalidades cerebrais

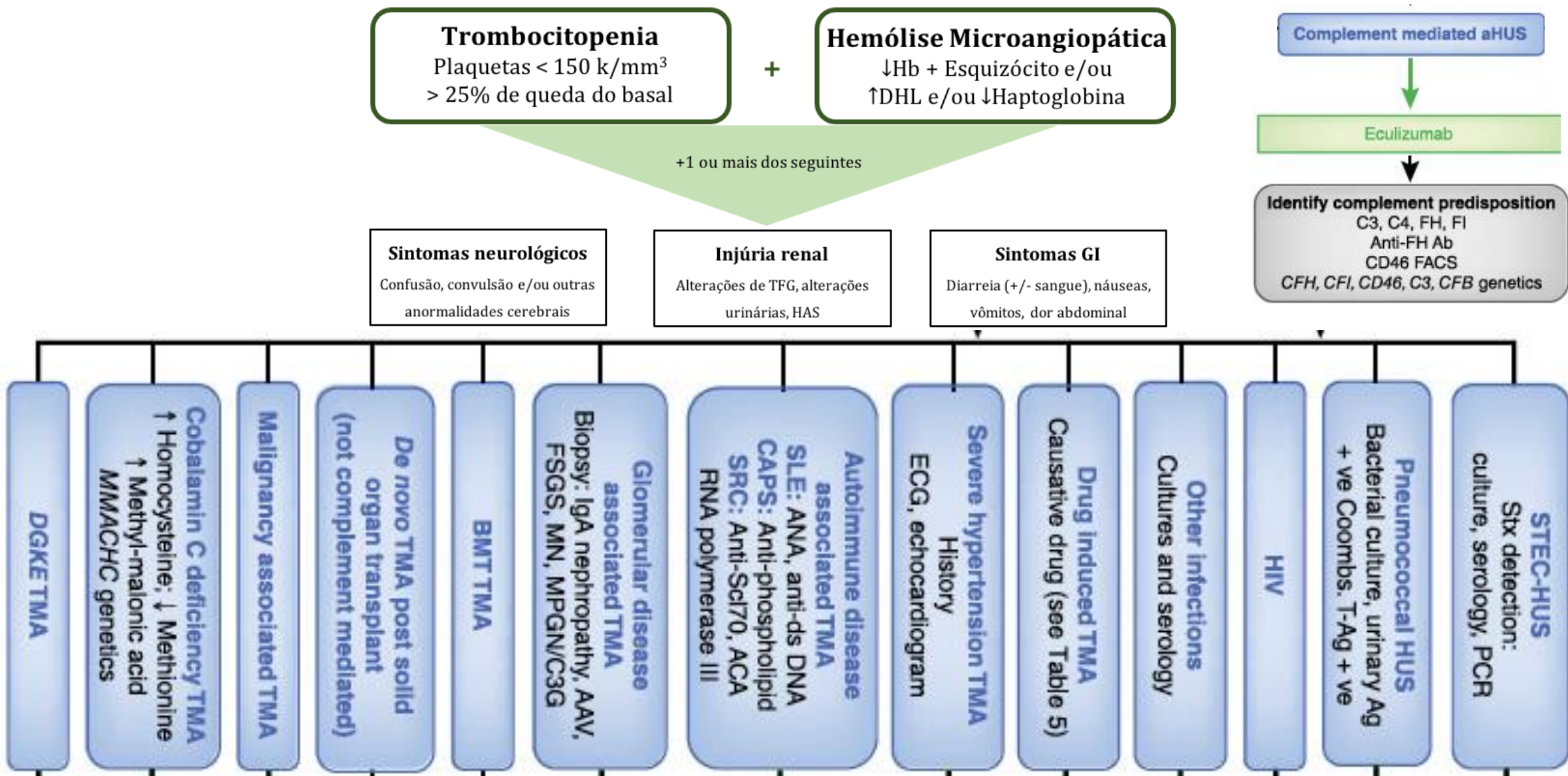
Injúria renal

Alterações de TFG, alterações
urinárias, HAS

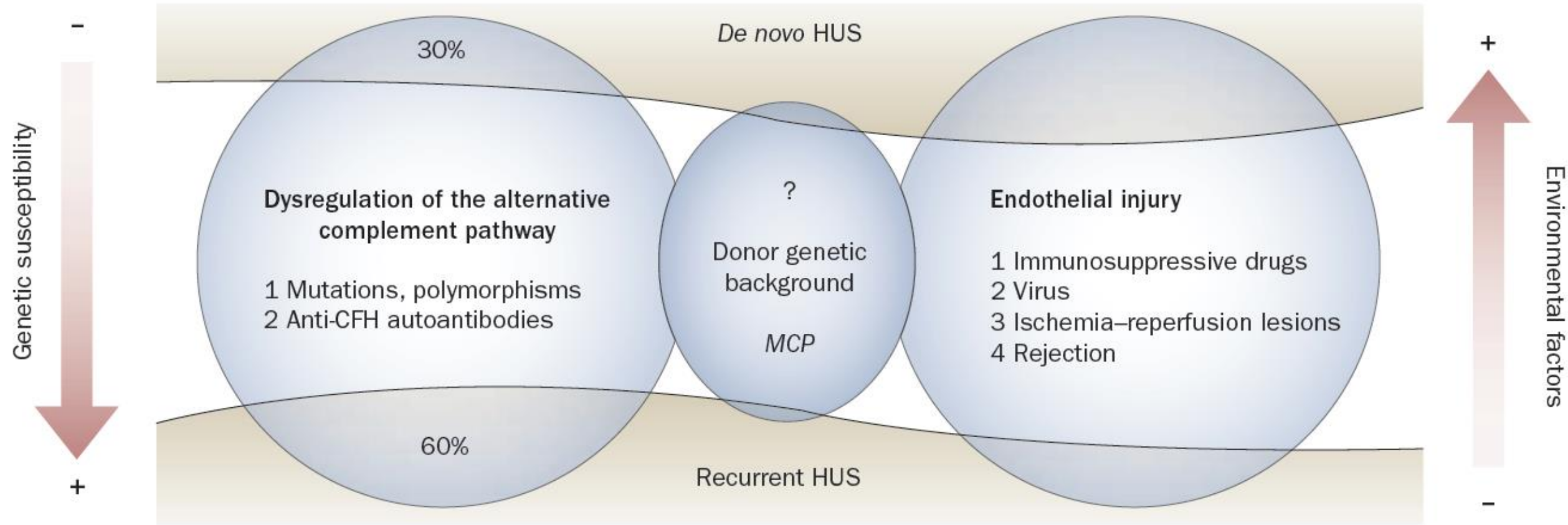
Sintomas GI

Diarreia (+/- sangue), náuseas,
vômitos, dor abdominal

Abordagem diagnóstica



Abordagem etiológica



Principais causas

Fatores desencadeantes

Fatores



Frequência

Infecções

54%

Rejeição aguda

34%

Toxicidade ICN

13%

Gestação

3%

+ de 1 condição

18%

Nenhum fator identificado

17%

Recorrência

2%

Dos casos atípicos

High (RR 80–90%)

- Previous recurrence
- Pathogenic mutations in CFH
- CFH/CFHR1 hybrid genes. >80 of recurrence rate. High graft loss risk
- CFB > 80% of recurrence risk
- TBHD = 80%

Moderate (RR 40–75%)

- Isolated CFI mutations. 40–60% recurrence risk
- C3. 30–70%*
- Detectable circulating Anti-CFH antibodies
- Two at risk CFH haplotypes
- Negative complement genetic study 30%
- Complement gene mutation of unknown significance

Low (RR <20%)

- Isolated MCP mutation
- DGKε mutation
- Negative Anti-CFH antibodies at the time of transplantation

Variantes genéticas implicadas na MAT

Gene	Variant	Incidence ^{33,108}	Posttransplant Recurrence ³
<i>CFH</i>	Inactivating	20%-30%	High risk of recurrence; prophylactic eculizumab recommended
<i>CFI</i>	Inactivating	4%-8%	Moderate risk of recurrence; prophylactic eculizumab recommended
<i>MCP/CD46</i>	Inactivating	10%-15%	Moderate to high risk of recurrence
<i>C3</i>	Activating; increased activity or resistance to CFI regulation	2%-10%	Moderate risk of recurrence; prophylactic eculizumab recommended
<i>CFB</i>	Activating; increased activity or resistance to CFH regulation	1%-2%	High risk of recurrence; prophylactic eculizumab recommended
<i>CFH-CFHR</i>	Rearrangements resulting in CNVs, including deletions ^a	Varies by cohort (Austrian cohort, 25%; Indian cohort, up to 50%)	High risk of recurrence in the first 2 years if ongoing high anti-CFH antibody titers
<i>THBD</i>	Inactivating	Rare	True risk of recurrence unknown
<i>DGKE</i>	Inactivating	Rare	Risk of recurrence unknown

Abbreviations: *CFB/H/I*, complement factor B/H/I; CNV, copy number variants; *CFH/I*, complement factor H/I; *CFHR*, complement factor H-related; *DGKE*, diacylglycerol kinase epsilon; *MCP*, membrane cofactor protein; *THBD*, thrombomodulin.

^aDeletions of *CFHR1* are possibly associated with autoantibodies to CFH that lead to inhibition of CFH carboxy-terminal function (ie, surface and C3b binding).

SHUa no transplante renal: a experiência brasileira

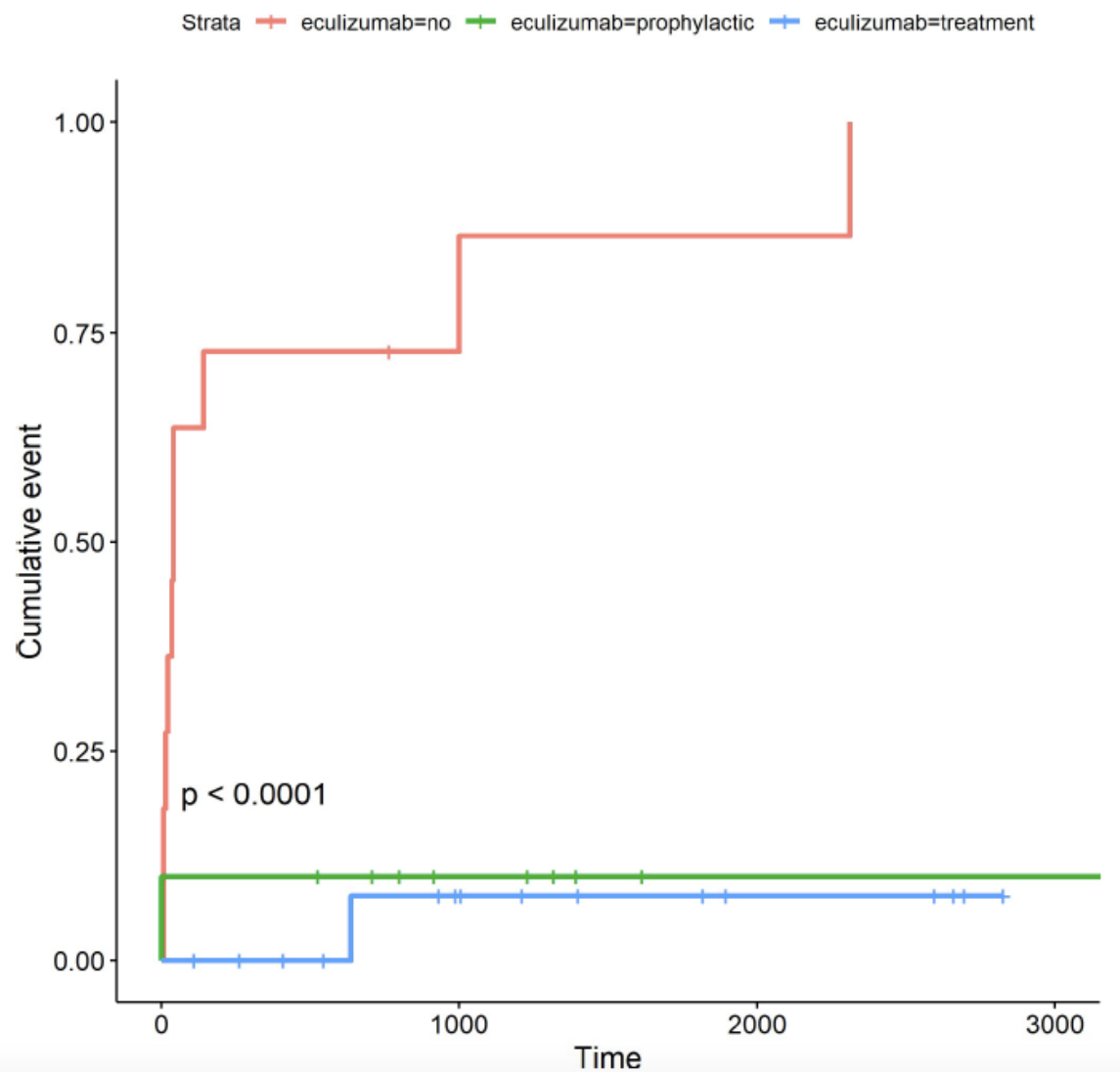


118 centros convidados
Dados de TxR entre 2007 a 2019

	n = 38	N = 19
	Total cases	Genetic analysis performed
	(% total)	(% cases performed)
	19 (50%)	
No variants found	5 (13%)	5 (26.3%)
CFH ^{&}	5 (13%)	5 (26.3%)
CFHR5	2 (5.3%)	2 (10.5%)
CFHR1-CFHR3	2 (5.3%)	2 (10.5%)
CFI [*]	2 (5.3%)	2 (10.5%)
TBHD ⁺	2 (5.3%)	2 (10.5%)
C3	1 (2.6%)	1 (5.2%)

SHUa no transplante renal: a experiência brasileira

Incidência acumulada de perda do enxerto após o diagnóstico de SHUa



O uso profilático ou terapêutico de Eculizumab esteve associado com **menor** incidência de perda do enxerto, mas há um risco residual.

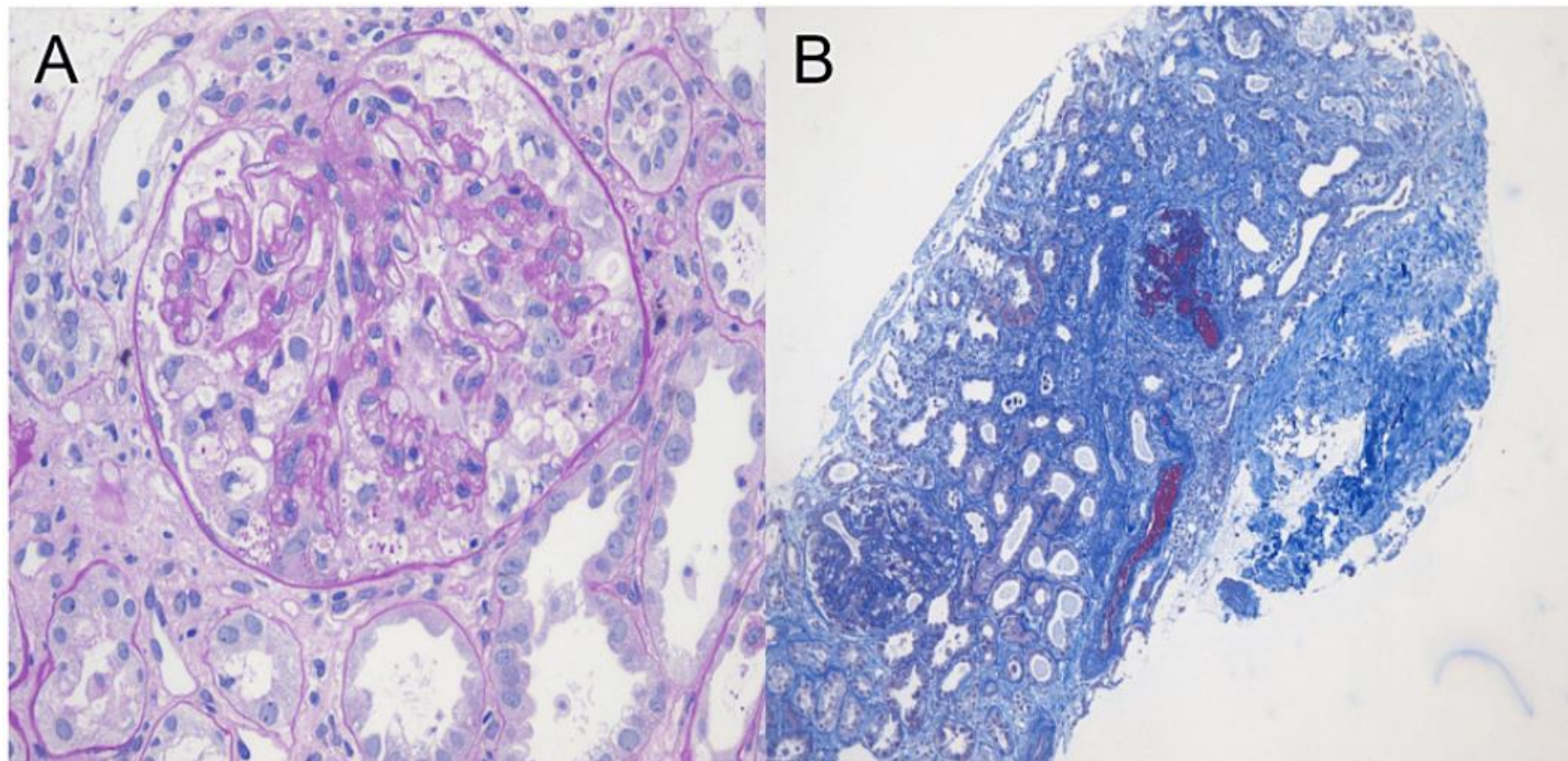
Infecções: fatores desencadeadores ou etiológicos?

CMV, B19, HIV, Covid-19

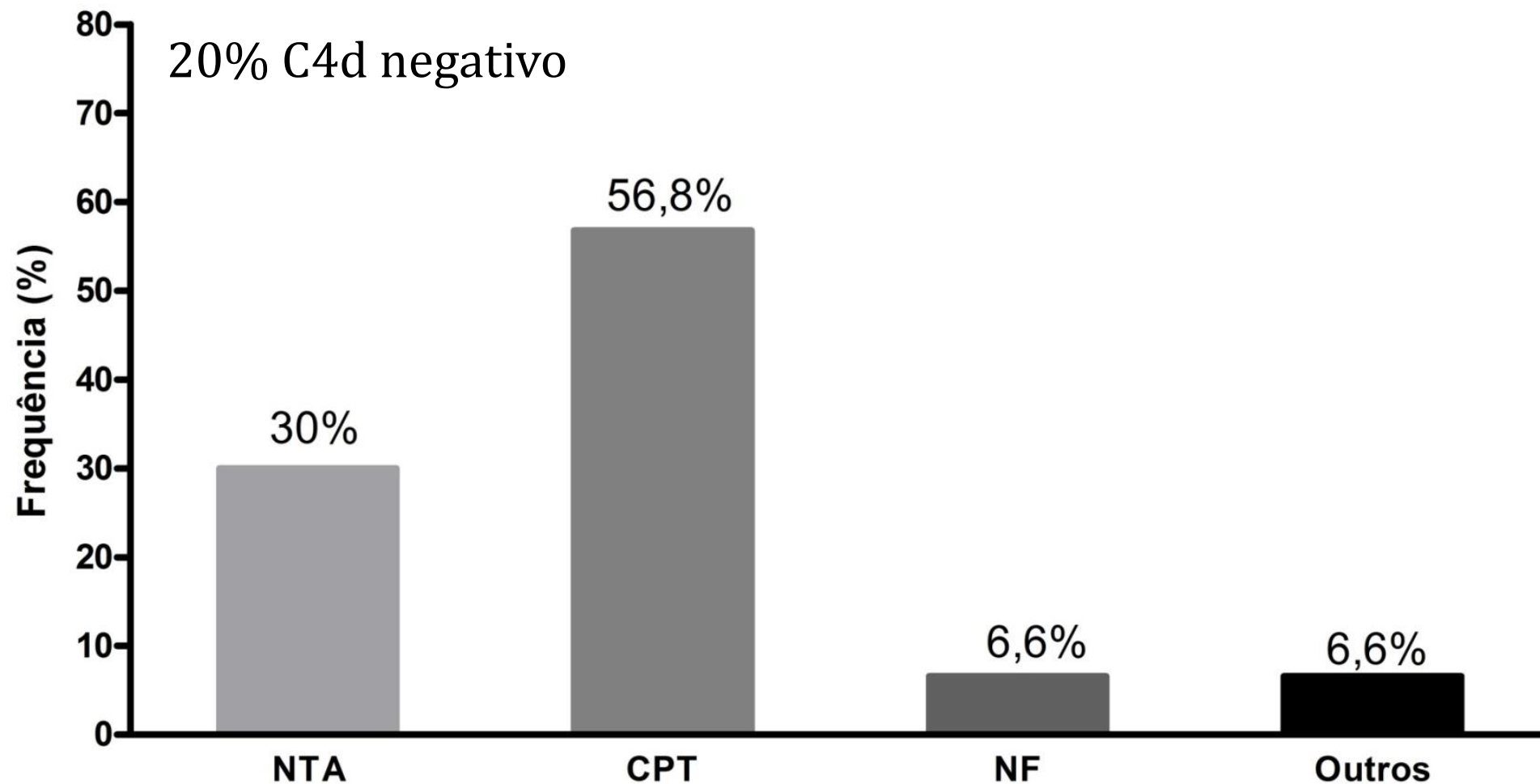
*13% ITU e 6% CMV

48 a, M, DRCi, 8 meses TxR DV
TAC + Pred + MPS; SCr – 1,7 mg/dl
Covid-19 + anasarca + SCr – 6,3 mg/dl

Hb = 10,3 g/dl; nTAC = 8 ng/ml
C3 = 83 (87-200 mg/dl)
C4 = 32 mg/fl (19-52 mg/dl)



Rejeição Aguda Mediada por Anticorpos (RAMA)



Rejeição Aguda Mediada por Anticorpos (RAMA)

Probabilidade de perda do enxerto 3 anos após a RAMA

Variável	Univariada		Multivariada	
	HR (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
PRAc	1,02 (0,99-1,04)	0,23	-	-
Retransplante	3,75 (0,77-31,9)	0,93	1,30-34,4	0,02
Necrose Tubular Aguda	0,17 (0,01-2,50)	0,20	-	-
Fibrose Intersticial (ci)	2,27 (0,90-26,5)	0,59	1,10-24,4	0,04

Tratamento da RAMA



N = 45

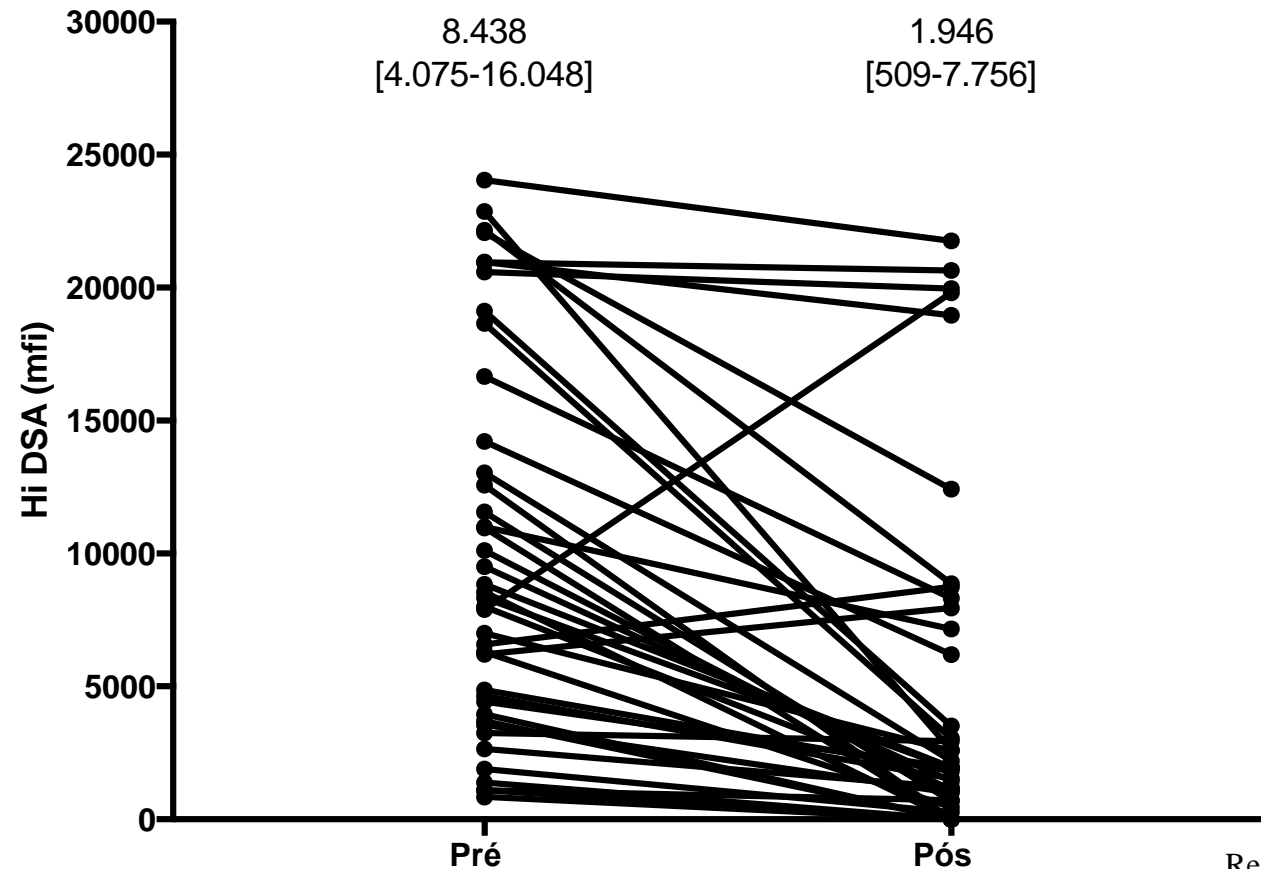
Número de PF

%

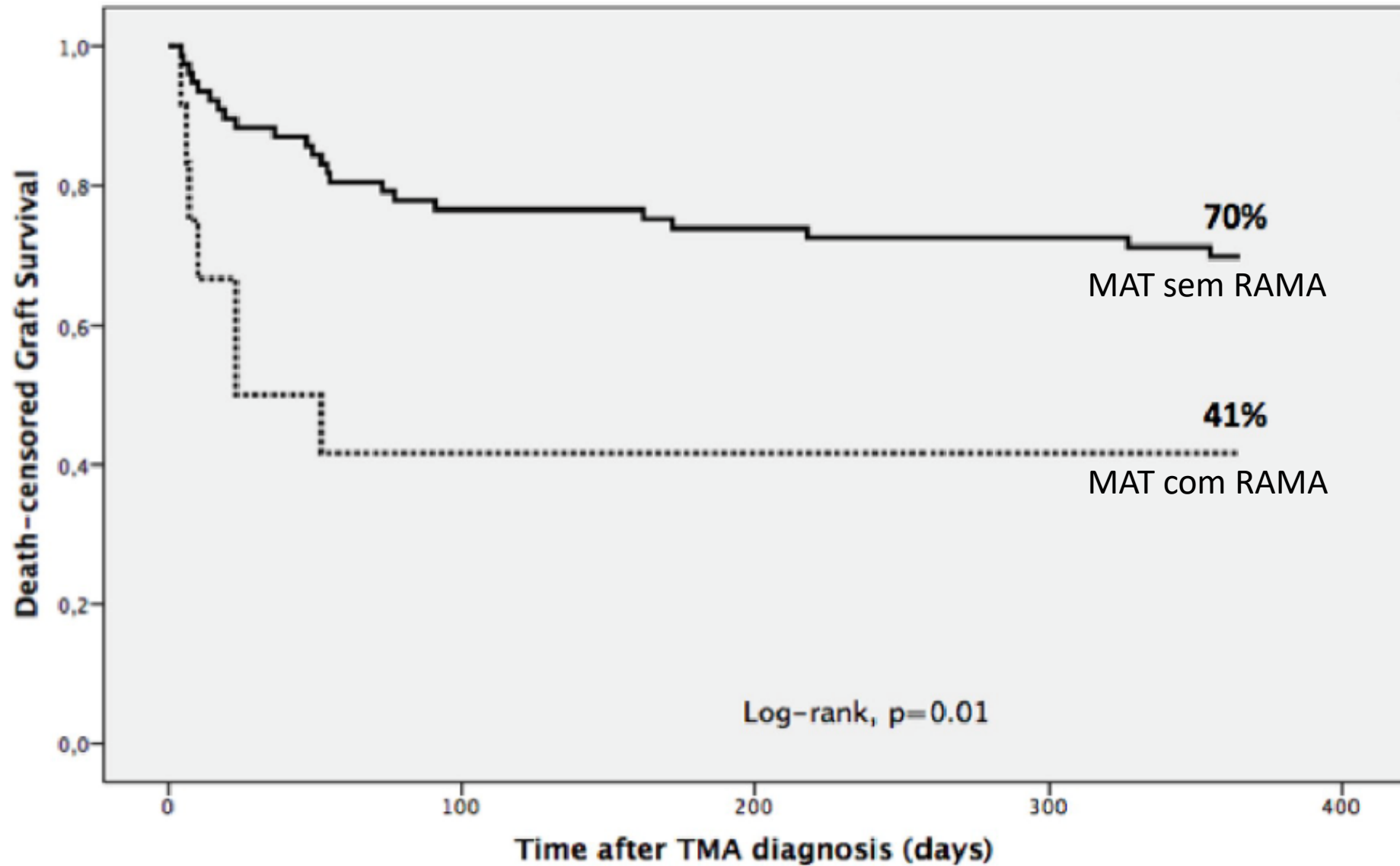
3	8,9
4-5	20,0
6	22,2
7-8	8,9
9	6,7
> 9	20,0

DSA imunodominante

$p < 0,0001$



RAMA: impacto na sobrevida

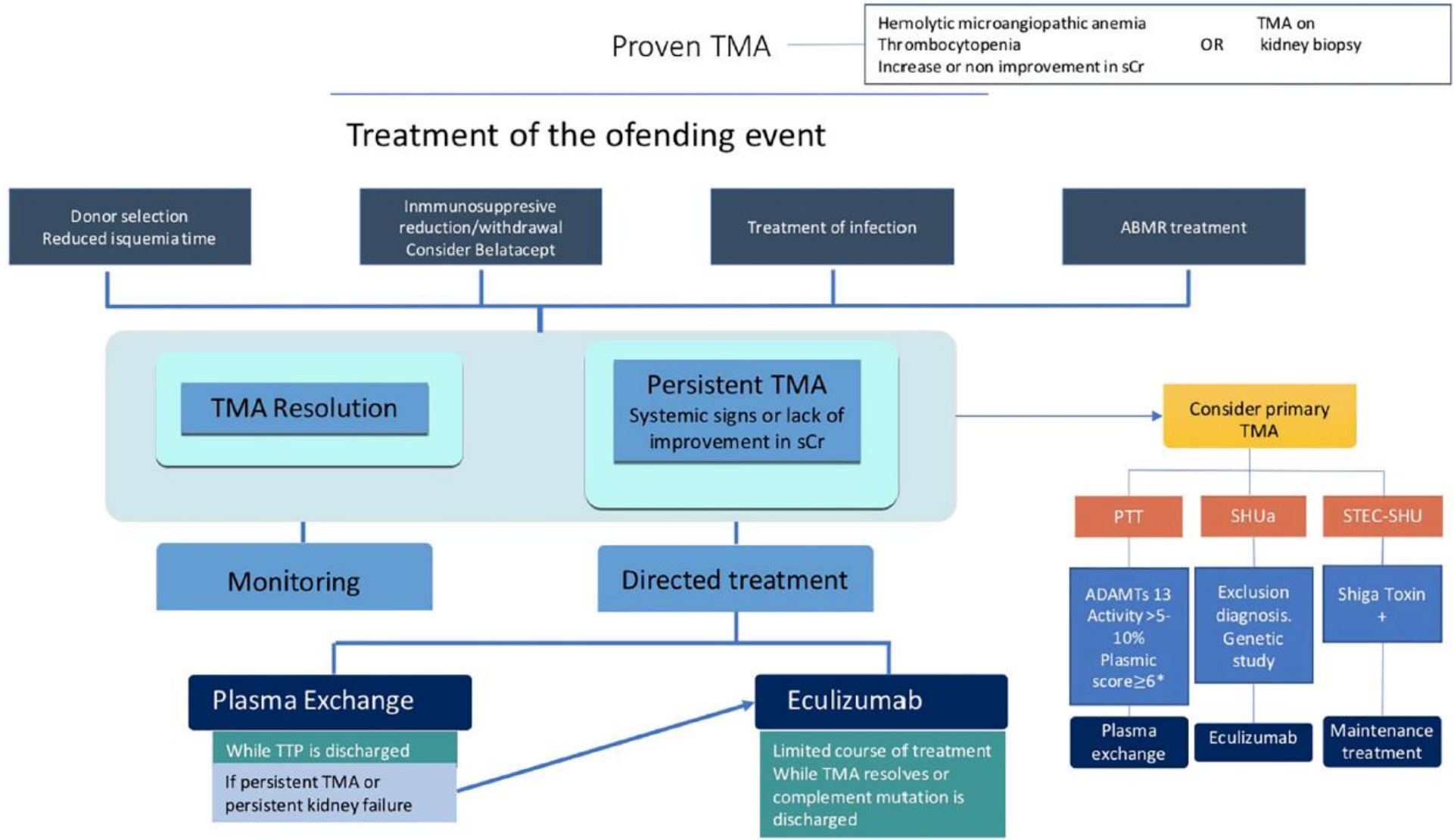


MAT por droga: o papel dos ICN e imTOR

- ▶ Início súbito, horas ou dias após a introdução da droga
- ▶ ICN: CSA > TAC
- ▶ É possível que o ICN seja um *second hit*?
- ▶ USRDS: incidência de MAT não é menor em regimes sem ICN
- ▶ *French aHUS Registry*: regime sem ICN não preveniu recorrência de SHUa
- ▶ USRDS: imTOR > ICN
- ▶ ICN + imTOR: parece aumentar o risco

- ▶ Manejo: suspender?

Plano terapêutico no transplante



Considerações finais

- ▶ A MAT no transplante é um evento raro, mas pode ter evolução catastrófica;
- ▶ Há múltiplos fatores e múltiplas etiologias, é possível que haja fatores relacionados ao doador, e certo que haja uma predisposição do receptor;
- ▶ A abordagem diagnóstica (e terapêutica) pode ser sistematizada, assim como nos casos de MAT que acometem os rins primitivos;
- ▶ No transplante, estar atento para infecções, efeito de medicações e, principalmente, RAMA.