

IMUNOLOGIA DO TRANSPLANTE DE PELE

ARTIGO DE REVISÃO

SKIN TRANSPLANTATION IMMUNOLOGY – REVISION ARTICLE

GUSTAVO DE AZAMBUJA PEREIRA FILHO

Médico residente do Serviço de Cirurgia Plástica da Santa Casa de Porto Alegre

RAFAEL NETTO

Médico residente do Serviço de Cirurgia Plástica da Santa Casa de Porto Alegre

FERNANDA SAMPAIO DA SILVA

Médica residente do Serviço de Cirurgia Plástica da Santa Casa de Porto Alegre

MARCELO AZEVEDO FAURI

Médico residente do Serviço de Cirurgia Plástica da Santa Casa de Porto Alegre

LUCAS PEREIRA LIMA

Médico residente do Serviço de Cirurgia Plástica da Santa Casa de Porto Alegre

ANDRÉ ALVES VALIATI

Médico residente do Serviço de Cirurgia Plástica da Santa Casa de Porto Alegre

ROBERTO CORRÊA CHEM

Chefe do Serviço de Cirurgia Plástica da Santa Casa de Porto Alegre, membro titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Plástica do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre / Disciplina de Cirurgia Plástica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Avenida Professor Oscar Pereira, 3008. Bairro Glória - Porto Alegre - RS - CEP 91710-000

Fone: (51) 9899-1994 - E-mail: gustavopereirafilho@gmail.com

DESCRITORES

TRANSPLANTE DE PELE, GLICEROL, CICATRIZ.

KEYWORDS

SKIN TRANSPLANTATION, GLYCEROL, CICATRIX.

RESUMO

Introdução: Lesões que não apresentem capacidade de cicatrizar a partir dos bordos ou de células epiteliais sobreviventes nos folículos pilosos, tais como as queimaduras profundas, necessitam ser transplantadas com pele autóloga. Isto pode não ser sempre possível, devido à escassez de sítios doadores adequados. Neste contexto, pode-se lançar mão de uma cobertura temporária de pele alogênica, a qual protege o ferimento e facilita a cicatrização da lesão. **Objetivos:** Realizar uma revisão bibliográfica que evidencie os conhecimentos atuais acerca da imunologia do transplante de pele. **Métodos:** Revisam-se dados obtidos de alguns artigos escolhidos sobre o assunto, os quais foram listados no MEDLINE de 1989 a 2008. **Conclusão:** Como substituto dérmico temporário, após a excisão do tecido necrótico, a pele alogênica deve ser utilizada até que pela autóloga torne-se disponível. Para reduzir os efeitos ou delongar o processo de rejeição, os aloenxertos podem ser pré-tratados, sendo o principal método utilizado hoje em dia o armazenamento em glicerol 85%.

ABSTRACT

Introduction: Wounds that cannot heal from the edges, or from the remaining epithelial cells in the hair follicles, like the deep burns, have to

be transplanted with autologous skin. This is not always possible, due to the lack of adequate donor sites. In this context, we can use a temporary cover of alogenic skin, which protects and facilitate the wound cicatrization. Objective: Make a bibliographic revision which shows the recent knowledge about skin transplantation immunology. Methods: We reviewed data from some chosen articles about the issue, which were listed in MEDLINE from 1989 to 2008. Conclusion: As a temporary dermic substitute, after the excision of the necrotic tissue, alogenic skin should be used until autologous skin become available. To reduce the effects or delay the rejection process, the allografts can be pre-treated, being the main method used nowadays the storage in glycerol 85%.

USO CLÍNICO DE PELE ALOGÊNICA

O transplante de pele de doador alogênico é, hoje em dia, usado como tratamento temporário para queimaduras e, ocasionalmente, como tratamento para feridas crônicas(1) . Em queimaduras de espessura total, a pele alogênica pode ser colocada sobre a ferida após a remoção do tecido necrótico, até que pele autóloga suficiente esteja disponível de sítios doadores ou células cultivadas in vitro ou substitutos dérmicos estejam à disposição. A pele alogênica também é utilizada

como uma cobertura temporária para a pele autóloga transplantada à área doadora imediatamente após o desbridamento do tecido queimado, um método chamado de “técnica sanduíche”. Nesta, a pele autóloga é expandida, sendo a seguir coberta com pele alogênica para prevenir desidratação e proteger a ferida(2). Por debaixo da pele alogênica, as células autólogas podem crescer e cicatrizar a ferida.

MECANISMO DE REJEIÇÃO DE PELA ALOGÊNICA

A pele é um órgão altamente imunogênico que, mesmo quando viável e transplantada em um receptor alogênico hígido, gera um processo de rejeição que culmina com a destruição do enxerto dentro de 10 a 14 dias. Esta rejeição é mediada pela ativação de linfócitos T, os quais especificamente destroem as células incompatíveis com o complexo maior de histocompatibilidade. As células epidérmicas de Langerhans (CEL) têm um papel importante na iniciação da rejeição. Elas podem migrar da pele do enxerto para os linfonodos responsáveis pela drenagem da área receptora(3), onde as células T são ativadas. A derme contém também uma população de células dendríticas as quais detêm esta propriedade(4,5). Barker e Billingham já demonstraram a importância das conexões linfáticas entre o enxerto e o receptor no início do processo de rejeição (6). Próxima a esta rota direta de sensibilização, outro caminho tem sido proposto. Neste, os antígenos, tais como as moléculas do complexo maior de histocompatibilidade liberadas das células alogênicas, são processadas e apresentadas pelas células apresentadoras de antígenos do receptor(7). A contribuição relativa de ambas as rotas de rejeição ainda é matéria de debate(8), mas existem evidências de que a rota direta é a principal responsável pela rejeição aguda e a rota indireta, pela crônica(9,10).

ESTRATÉGIAS PARA REDUZIR A REJEIÇÃO

Diferentes estratégias têm sido desenvolvidas para diminuir a resposta de rejeição, seja pela supressão do sistema imunológico do receptor (11,12), ou pelo pré-tratamento do enxerto. O pré-tratamento da pele alogênica com agentes os quais suprimem as capacidades funcionais das células dendríticas e das CEL pode atrasar o processo de rejeição sem afetar o já suprimido sistema imune do paciente queimado. Demonstrou-se que o tratamento das CEL com glicocorticóides, tais como a dexametasona, resultou em uma menor capacidade de estimular as células T in vitro (13), além de aumentar o tempo para início da rejeição em 3 dias in vivo (14). Além disso, os enxertos epidérmicos cultivados com escassez de CEL e de células dendríticas prolongam o tempo de início da rejeição, mas não evitam-na. (15,16). Observou-se,

também, que o armazenamento da pele em glicerol 98 ou 85% tem efeitos antibacterianos e antivirais (17,18), resultando em pele estruturalmente bem preservada, porém não viável (19). Com este tratamento, as CEL do doador não podem migrar da pele alogênica transplantada via sistema linfático para os linfonodos e, conseqüentemente, ativar os linfócitos T alóreativos. Assim, a indução de resposta de rejeição ocorre predominantemente via rota indireta, uma vez que as células apresentadoras de antígenos do receptor (principalmente macrófagos) migram em direção ao enxerto preservado no glicerol, captam antígenos do doador e, finalmente, ativam os linfócitos T (14). Desse modo, o início do processo de rejeição após o transplante é delongado em 6 dias em média (14), além de ocorrer de forma mais branda (1, 20), produzindo resultados clínicos consistentemente superiores àqueles dos enxertos crio-preservados.

CONCLUSÃO

Como substituto dérmico temporário, após a excisão do tecido necrótico, a pele alogênica deve ser utilizada até que a pele autóloga torne-se disponível. Para reduzir ou delongar a rejeição, os aloenxertos podem ser pré-tratados, sendo o principal método o armazenamento em glicerol 85%. Para cobertura definitiva das feridas de espessura total, o transplante de pele alogênica deve ser seguido ou combinado com uma fonte de pele autóloga.

REFERÊNCIAS

1. Thorne, CH et al. *Grabb & Smith's Plastic Surgery*. 6ª Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2007; 52-4
2. Kreis RW, Vloemans RFP, Hoekstra MJ, et al. *The use of non-viable glycerol-preserved cadaver skin combined with widely expanded autografts in the treatment of extensive third degree burns*. *J Trauma* 1989;29:51- 4.
3. Larsen CP, Steinman RM, Witmer-Pack M, et al. *Migration and maturation of Langerhans cells in skin transplants and explants*. *J Exp Med* 1990;172:1484 - 93.
4. Richters CD, Van Gelderop E, Du Pont JS, et al. *Migration of dendritic cells to the draining lymph node after allogeneic or congeneic rat skin ntransplantation*. *Transplantation* 1999;67:828 - 32.
5. Richters CD, Hoekstra MJ, Van Baare J, et al. *Isolation and characterization of migratory human skin dendritic cells*. *Clin Exp Immunol* 1994;89:330- 7.
6. Barker CF, Billingham RE. *The role of afferent lymphatics in the rejection of skin homografts*. *J Exp Med* 1968;128:197 - 221.
7. Richters CD, Hoekstra MJ, Van Baare J, et al. *Migratory properties and functional capacities of human skin dendritic cells*. *Br J Dermatol* 1995;133:721- 7.
8. Gould DS, Auchincloss Jr H. *Direct and indirect recognition: the role of MHC antigens in graft rejection*. *Immunol Today* 1999;20:77 - 82.
9. Gokmen MR, Lombardi G, Lechler RI. *The im-*

portance of the indirect patchway of allorecognition in clinical transplantation. *Curr Opin Immunol* 2008, 20:568-74

10. Game DS, Lechler RI. Pathways of allorecognition: implications for transplantation tolerance. *Transpl Immunol* 2002;10:101-8

11. Burke JF, May JW, Albright N, Quinby WC, Russel PS. Temporary skin transplantation and immunosuppression for extensive burns. *N Engl J Med* 1974;290:269.

12. Achauer BM, Black KS, Waxman KS, et al. Long term skin allograft survival after short term cyclosporin treatment in a patient with massive burns. *Lancet* 1986;1:14.

13. Furue M, Katz SI. Direct effects of glucocorticosteroids on epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 1989;92:342- 7.

14. Richters CD, Hoekstra MJ, Du Pont JS, Kreis RW, Kamperdijk EWA. Immunology of skin transplantation. *Clin dermatol* 2005;23:338-42

15. Phillips TJ. Cultured epidermal allografts—a temporary or permanent solution? *Transplantation* 1991;51:937 - 41.

16. Aubfck J, Irschick E, Romani N, et al. Rejection, after a slightly prolonged survival time, of Langerhans cell-free allogeneic cultured epidermis used for wound coverage in humans. *Transplantation* 1988;45:730-

17. Van Baare J, Buitenwerf J, Hoekstra MJ, du Pont JS. Virucidal effect of glycerol as used in donor skin preservation. *Burns* 1994;20: S77-S80.

18. Van Baare J, Ligtvoet EEJ, Middelkoop E. Microbiological evaluation of glycerolized cadaveric donor skin. *Transplantation* 1998;65: 966- 70.

19. Richters CD, Hoekstra MJ, Van Baare J, Du Pont JS, Kamperdijk EWA. Morphology of glycerol-preserved human cadaver skin. *Burns* 1996;22:113- 6.

20. Kreis RW, Hoekstra MJ, Mackie DP, et al. Historical appraisal of the use of skin allografts in the treatment of extensive full thickness Burns at the Red Cross Hospital Burns Centre, Beverwijk, the Netherlands. *Burns* 1992;18:S19-S22.