

TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES CON ANTICUERPOS DIRIGIDOS CONTRA DONANTE

FEDERICO CICORA^{1, 2}, FERNANDO MOS¹, JAVIER ROBERTI²¹Trasplante Renal, Hospital Alemán, ²Fundación para la Investigación y la Asistencia en Enfermedad Renal (FINAER), Buenos Aires, Argentina

Resumen En trasplante renal, los anticuerpos donante-específicos por ensayos de fase sólida predicen el rechazo temprano mediado por anticuerpos, incluso con resultados negativos de citometría de flujo o citotoxicidad dependiente del complemento. Aquí se describen los protocolos de inmunosupresión y los resultados a diez meses de cuatro pacientes en los que se detectó anticuerpos donante-específicos anti-antígenos leucocitarios humanos (HLA) por Luminex®, pero no detectados por el método de citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) ni por citometría de flujo. Los cuatro pacientes recibieron tratamiento de inducción con 5 dosis de timoglobulina de 1.25 mg/kg y 5 dosis de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) de 400 mg/kg. Además, uno recibió 20 mg de basiliximab el mismo día del trasplante y el día 4 postrasplante; otro recibió 3 sesiones de plasmaféresis en los días -5, -3, y -1 y eculizumab en dosis de 1200 mg antes del trasplante, 900 mg el día 1, and 600 mg por semana durante un mes. En todos los casos, la inmunosupresión de mantenimiento consistió en tacrolimus, micofenolato y deltisona. Todos presentaron buenos resultados en el corto plazo. Nuestra experiencia sugiere que los pacientes con anticuerpos donante-específicos anti-HLA detectados solo por Luminex® deben recibir un seguimiento estricto y que en esta población se pueden obtener buenos resultados a partir del uso de terapia de inducción con timoglobulina e IVIG.

Palabras clave: trasplante de riñón, anticuerpos donante específico preformados, inmunosupresión

Abstract *Kidney transplantation in patients with donor specific antibodies.* In renal transplantation, donor specific antibodies (DSAs) detected by sensitive solid-phase assay foresee early antibody-mediated rejections, even with negative complement-dependent cytotoxicity or flow cytometry results. We describe the immunosuppression protocols and outcomes at 10 months of four renal transplant patients in whom anti-HLA DSAs were detected by Luminex® but not by CDC and flow cytometry. The four patients underwent induction treatment with five doses of thymoglobulin at 1.25 mg/kg and 5 doses of intravenous immunoglobulin (IVIG) at 400 mg/kg. In addition, one patient received 20 mg basiliximab on the day of transplant and on post-operative day 4; another patient underwent three sessions of plasmapheresis on days -5, -3, and -1 and also received 1200 mg eculizumab prior to transplant, 900 mg on day 1, and 600 mg each week during one month. In all of them, the maintenance immunosuppressive regimen consisted of tacrolimus, mycophenolate acid and deltisone. All patients had good short-term outcomes. Our findings suggest that patients with anti-HLA DSAs detected only by Luminex® should be monitored closely and can be treated successfully with induction therapy based on thymoglobulin and IVIG.

Key words: kidney transplantation, preformed DSA, immunosuppression

El trasplante renal es el mejor tratamiento para la enfermedad renal terminal gracias a los avances en las terapias inmunosupresoras y en las técnicas de detección de anticuerpos (Ac)¹. Los Ac anti-antígenos leucocitarios humanos (anti-HLA) constituyen un obstáculo en la obtención de resultados satisfactorios en trasplante ya que son los responsables del deterioro crónico del injerto y contribuyen al rechazo mediado por anticuerpos^{2, 3}.

La determinación de los denominados antígenos inaceptables, es decir antígenos hacia los cuales el potencial receptor tiene Ac específicos, es esencial en el proceso de toma de decisiones para la aceptación o no de un órgano, ya que la presencia de estos antígenos podría disminuir la probabilidad de que el órgano sea finalmente asignado a determinado paciente. Al contrario, si estos antígenos inaceptables pasan inadvertidos y se realiza el trasplante, pueden llevar a una corta supervivencia del injerto⁴.

Luminex® es una técnica de fase sólida de cribado múltiple de aloanticuerpos que permite detectar niveles más bajos de anticuerpos que la técnica por citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) clásica y la citometría de flujo⁵. Asimismo, la utilización de Luminex®

Recibido: 11-IV-2014

Aceptado: 04-VIII-2014

Dirección postal: Javier Roberti, Austria 2381 5° D, 1425 Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-11) 4802-7423

e-mail: javierroberti@gmail.com

permite determinar la potencia y la especificidad de los anticuerpos y evaluar el papel de los mismos en el rechazo¹. Las técnicas más sensibles representan un desafío porque aún no está clara la importancia que puedan tener aquellos anticuerpos detectados mediante el uso de esta tecnología⁴. La detección de Ac anti-HLA donante específicos por Luminex[®] ha sido asociada al rechazo mediado por anticuerpos que, a su vez, conduce a la injuria del injerto⁶. Incluso en aquellos casos en los que los anticuerpos fueron detectados por Luminex[®] y no por CDC o citometría de flujo, se observó rechazo mediado por anticuerpos en fases tempranas¹.

En guías recientes sobre la detección y el manejo de Ac en trasplante, se recomienda la publicación de resultados a corto y largo plazo para una mejor comprensión de los efectos que tienen aquellos anticuerpos detectados por las técnicas más sensibles⁴. Se describen aquí los protocolos inmunosupresores y los resultados a 10 meses de cuatro pacientes trasplantados renales en quienes se detectaron Ac anti-HLA donante específico por medio de Luminex[®] pero no por CDC ni por citometría de flujo.

Casos

En la Tabla 1 se presentan las características demográficas y los datos inmunológicos de los cuatro pacientes trasplantados. Los pacientes 1, 2 y 3 recibieron un segundo trasplante renal mientras que el 4 fue trasplantado por primera vez. Los pacientes 1, 2 y 4 recibieron un riñón de donantes vivos, y el 3 de un donante cadavérico. También se muestran el tipo y la intensidad de fluorescencia media (MFI) de los Ac anti-HLA. Los cuatro habían presentaron resultados negativos al realizar CDC y citometría de flujo.

A los cuatro se les administró terapia de inducción con cinco dosis de timoglobulina, 1.25 mg/kg, y cinco dosis de inmunoglobulina intravenosa (IVIg), 400 mg/kg. El paciente 1 recibió basiliximab (Simulect[®], Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suiza), Ac anti-CD25, 20 mg el día del trasplante y el día 4 postrasplante. El 2 recibió tres sesiones de plasmáferesis antes del trasplante, los días -5, -3 y -1. El mismo también recibió una dosis de 1200 mg de eculizumab (Soliris[®], Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, EE.UU.), Ac anti-C5 del complemento, antes del trasplante, 900 mg el día 1 y 600 mg por semana durante el primer mes postrasplante. En todos los casos, la terapia de inmunosupresión de mantenimiento consistió en tacrolimus (Prograf[®], Astellas, Kerry, Irlanda), con dosaje de 8-12 ng/ml, micofenolato sódico (Myfortic[®], Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suiza) en dosis de 1440 mg/día, y deltisona.

Durante el seguimiento de 10 meses, el paciente 2 presentó una inflamación microvascular (glomerulitis y capilaritis), C4d difuso en los capilares peritubulares y Ac anti-HLA donante específicos. Se administró tratamiento con siete sesiones de plasmáferesis. Cuatro meses después del trasplante, el paciente 3 presentó signos de rechazo celular agudo tipo *borderline* que fue tratado exitosamente con tres pulsos de metilprednisona. Durante el seguimiento, los pacientes 1, 2 y 3 tuvieron infecciones del tracto urinario. La media de creatinina sérica a los 10 meses postrasplante fue 1.3 mg/dl. La medida de la MFI en sangre periférica fue variable y esto no tuvo efectos sobre la función renal a corto plazo.

Discusión

Con la utilización de técnicas de cribado más sensibles, a menudo surgen dudas sobre cuáles son las técnicas específicas y los niveles de sensibilidad adecuados para una correcta determinación de aquellos antígenos inaceptables para la realización de un trasplante⁴. Se debe tener en cuenta que si se decide no trasplantar debido a la presencia en el donante de antígenos inaceptables, el paciente permanecerá más tiempo en lista de espera con todo lo que ello implica y, por otro lado, si se realiza el trasplante sin haber detectado dichos antígenos por haber utilizado una técnica inadecuada, se corre el riesgo de rechazo⁴. Es en este contexto que se recomienda y se justifica la información de resultados de casos como los que presentamos⁴.

Los Ac anti-HLA donante específico detectados por tecnología Luminex[®], aunque no hayan sido detectados por CDC ni citometría de flujo, están asociados al desarrollo de rechazo mediado por anticuerpo subclínico y crónico, e incluso, a la pérdida del injerto y a la muerte del paciente^{1, 3, 7, 8}. El riesgo sería aún mayor en aquellos que presentan Ac clases I y II mientras que una sola clase de Ac representaría un riesgo un tanto menor¹. En los casos que aquí se presentan, los Ac anti-HLA no se detectaron ni por CDC ni por citometría de flujo, solo a partir del uso de tecnología Luminex[®], lo cual supone un desafío en cuanto a la decisión de trasplantar si se toman en cuenta las asociaciones mencionadas. La detección de Ac anti-HLA donante específicos por CDC se considera una contraindicación para el trasplante, mientras que si solamente se detectan por otras técnicas más sensibles, entonces el riesgo es variable⁴. Asimismo, la interpretación de los resultados no debe basarse solamente en los exámenes; se deben tener en cuenta los antecedentes del paciente.

En nuestro centro se utilizan CDC y citometría de flujo, seguida por exámenes con tecnología Luminex[®]; este procedimiento utiliza micropartículas con moléculas HLA impregnadas con tinturas fluorescentes que se detectan por un láser dual, las señales se interpretan de modo semi-cuantitativo por un programa informático asociado (en este caso MatchIT suite, HelpITSystems Ltd. Leatherhead, Reino Unido) y el nivel de unión se expresa en nivel fluorescencia media^{4, 9}. Además de detectar Ac anti-HLA y de especificar las clases, Luminex[®] permite utilizar Ac de detección secundaria para evaluar isótopos de inmunoglobulina, subclases y componentes del complemento¹⁰. Asimismo, posibilita la identificación de anticuerpos contra HLA en pacientes que con CDC no se los consideraba inmunizados⁹. Si bien este método más sensible incrementa el número de pacientes sensibilizados, también puede ocurrir que se detecten anticuerpos anti-HLA clínicamente irrelevantes que llevarían a que ciertos pa-

TABLA 1.— Características basales, tipo de anticuerpo, MFI y creatinina

Características	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Edad, años	35	48	34	35
Género	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre
Tipo de donante	Vivo	Vivo	Cadavérico	Vivo
Número de trasplante	2°	2°	2°	1°
Etiología	Glomerulopatía	Glomerulopatía	Poliquistosis	Glomerulopatía
Tiempo diálisis (meses)	0	125	82	2.5
Mismatches	4	1	5	5
Pra%	0	43	0	0
Inducción	rATG, IVIG, basiliximab	rATG, IVIG, plasmaféresis, eculizumab	rATG, IVIG	rATG, IVIG
Tipo Ac	DQ7	A66 B41 DQ6	A68	Clase II
MFI pre- trasplante	4239	1663 Negativo Negativo	1896	2036
MFI 2 meses pos trasplante	5414	2539 1308 967	5960	Negativo
MFI 6 meses pos trasplante	600	5555 Negativo 11921	2036	Negativo
Creatinina 10 meses (mg/dl)	1.4	1.6	1.0	1.2

rATG: Timoglobulina, IVIG inmunoglobulina intravenosa, DSA: anticuerpos donante específicos, MFI: mean intensity of fluorescence/intensidad de fluorescencia media

cientes inmunizados no se trasplanten^{9, 10}. Por otro lado, esta información hace que los Ac donante específico ya no constituyan una contraindicación para el trasplante en todos los casos sino un factor de riesgo, el cual puede disminuirse por la selección de un donante hacia quien el receptor no tenga Ac específicos o por la eliminación de los Ac por protocolos de desensibilización⁴. Por ello, es importante que la interpretación de los resultados la realice personal calificado⁴.

No existe consenso acerca de los puntos de corte en los valores de los anticuerpos detectados para evaluar riesgo inmunológico o predecir resultados^{4, 11}. Lefaucheur y otros demostraron que aquellos pacientes trasplantados con Ac anti-HLA con MFI > 3000 tenían un mayor riesgo de pérdida del injerto por lo que establecieron como objetivo llegar a que los potenciales receptores alcancen valores de MFI < 3000 para proceder a la realización del trasplante^{8, 12, 13}. En nuestro centro, si un potencial receptor presenta Ac anti-HLA donante específico con MFI > 300, se lo considera de riesgo inmunológico por una posible

respuesta inmunológica mediada por anticuerpos. Frente a los Ac detectados, la estrategia de inmunosupresión consistió en la combinación de timoglobulina, por sus propiedades deletéreas de linfocitos T, e IVIG con el objetivo de modular los anticuerpos circulantes en sangre periférica. En el caso del paciente con una sensibilización elevada, se administró eculizumab durante dos meses para prevenir el desarrollo de rechazo mediado por anticuerpos, según el protocolo establecido por Stegall y col.¹⁴. No obstante, diez meses después del trasplante, presentó un rechazo mediado por anticuerpos.

Aquellos trasplantados con Ac donante específicos detectados por Luminex[®] son controlados atentamente. Por otra parte, quienes no presentan en su historia clínica eventos inmunizantes típicos, como un trasplante previo, un embarazo o una transfusión de sangre, podrían igualmente tener Ac anti-HLA circulantes, a los que se los denomina de etiología desconocida¹⁵. Dichos anticuerpos en títulos bajos pueden detectarse por medio de Luminex[®] y deberían ser considerados patogénicos¹⁵. El paciente 4

pertenecía a este subgrupo y no presentó rechazo durante el tiempo de seguimiento.

Para concluir, nuestra experiencia sugiere que los pacientes con Ac anti-HLA donante específicos detectados solo por Luminex® deben recibir un seguimiento estricto y que se puede obtener una buena función renal con la administración de terapia de inducción.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Fidler SJ, Irish AB, Lim W, Ferrari P, Witt CS, Christiansen FT. Pre-transplant donor specific anti-HLA antibody is associated with antibody-mediated rejection, progressive graft dysfunction and patient death. *Transpl Immunol* 2013; 28: 148-53.
2. Loupy A, Lefaucheur C. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N Engl J Med* 2013; 369: 1215-26.
3. Loupy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 348-57.
4. Tait BD, Süsal C, Gebel HM, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 19-47.
5. Pérez-Flores I, Santiago JL, Calvo-Romero N, Barrientos-Guzmán A, Sánchez-Fructuoso AI. Different Impact of Pretransplant Anti-HLA Antibodies Detected by Luminex in Highly Sensitized Renal Transplanted Patients. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 738404.
6. Mohan S, Palanisamy A, Tsapepas D, et al. Donor-specific antibodies adversely affect kidney allograft outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 2061-71.
7. Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Zuber J, et al. Combined posttransplant prophylactic IVIg/anti-CD 20/plasmapheresis in kidney recipients with preformed donor-specific antibodies: a pilot study. *Transplantation* 2010; 89: 1403-10.
8. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1398-406.
9. Picascia A, Infante T, Napoli C. Luminex and antibody detection in kidney transplantation. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 373-81.
10. Lachmann N, Todorova K, Schulze H, Schönemann C. Luminex® and its applications for solid organ transplantation, hematopoietic stem cell transplantation, and transfusion. *Transfus Med Hemotherapy* 2013; 40: 182-9.
11. Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int* 2014; 27: 19-27.
12. Lefaucheur C, Suberbielle-Boissel C, et al. Clinical relevance of preformed HLA donor-specific antibodies in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 324-31.
13. Lefaucheur C, Antoine C, Suberbielle C, Glotz D. Mastering the risk of HLA antibodies in kidney transplantation: an algorithm based on pretransplant single-antigen flow bead techniques. *Am J Transplant* 2011; 11: 1592-8.
14. Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, et al. Antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2011; 11: 2405-13.
15. Sicard A, Amrouche L, Suberbielle C, et al. Outcome of kidney transplantations performed with preformed donor-specific antibodies of unknown etiology. *Am J Transplant* 2013: 1-9.

La Historia, cuando es lo que debe ser, es una elaboración de films. No se contenta con instalarse en cada fecha y ver el paisaje moral que desde ella se divisa, sino que a esa serie de imágenes estáticas, cada una encerrada en sí misma, sustituye la imagen de un movimiento. Las "vistas" antes discontinuas aparecen ahora emergiendo unas de otras, continuándose sin intermisión unas en otras. La realidad, que un momento pareció consistir en una infinidad de hechos cristalizados, quietos en su congelación, se liquida, mana y toma un andar fluvial. La verdadera realidad histórica no es el dato, el hecho, la cosa, sino la evolución que con esos materiales fundidos, fluidificados, se construye. La Historia moviliza, y de lo quieto nace lo raudo.

José Ortega y Gasset (1883-1955)

Sobre el punto de vista en las artes, I. Revista de Occidente, febrero 1924. En: La deshumanización del arte, y otros ensayos estéticos (1925). 9na. Edición. Madrid; Revista de Occidente, 1967; p 187-209