

Inmunología

www.elsevier.es/inmunologia



Panorama

Reunión anual del Grupo Español de Trabajo en Histocompatibilidad e Inmunología del Trasplante 2012. Estandarización de informes clínicos de sensibilización por anticuerpos anti-antígeno leucocitario humano

Annual meeting of the Spanish Work Group in Histocompatibility and Transplant Immunology 2012. Standardization of clinical reports of anti-human leukocyte antigen antibodies sensitization

Manuel Muro^{a,*}, Marcos López-Hoyos^b, Antonio Balas^c, José Luis Vicario^c, Alberto Torio^d, Luis Marín^e, Cristina González-Roiz^f, Francisca González-Escribano^g, María José Castro^h, Iván Bernardoⁱ, Clara Alonso-Blanco^j, Abelardo Caballero^k, Cristina Moreno^l, Jesús Ontañón^m, Javier Gonzalo Ocejo^b, Antonio López-Vazquezⁿ y María Rocío Álvarez-Lopez^a

^a Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^b Servicio de Inmunología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España

^c Histocompatibilidad, Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid, Madrid, España

^d Unidad de Inmunología, Hospital Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

^e Unidad de Inmunología, Hospital Clínico, Salamanca, España

^f Servicio de Inmunología, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España

^g Servicio de Inmunología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

^h Servicio de Inmunología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

ⁱ Unidad de Inmunología, Hospital San Pedro, Logroño, España

^j Servicio de Inmunología, Complejo Hospitalario Universitario, A Coruña, España

^k Servicio de Inmunología, Hospital Carlos Haya, Málaga, España

^l Servicio de Inmunología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España

^m Unidad de Inmunología, Hospital General, Albacete, España

ⁿ Servicio de Inmunología, Hospital Central de Asturias, Oviedo, España

Introducción

La creación de Grupos de Trabajo tanto a nivel nacional como internacional ha permitido históricamente gran parte del avance en el campo de la histocompatibilidad y el trasplante de órganos¹.

La creación del Grupo Español de Trabajo en Histocompatibilidad e Inmunología del Trasplante (GETHIT) dentro de la Sociedad Española de Inmunología (SEI) se produjo durante el pasado Congreso Nacional de la SEI celebrado en Pamplona. Los primeros responsables del mismo fueron Manuel Muro Amador del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia y

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manuel.muro@carm.es (M. Muro).

0213-9626/\$ - see front matter © 2012 Sociedad Española de Inmunología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.inmuno.2012.10.001>

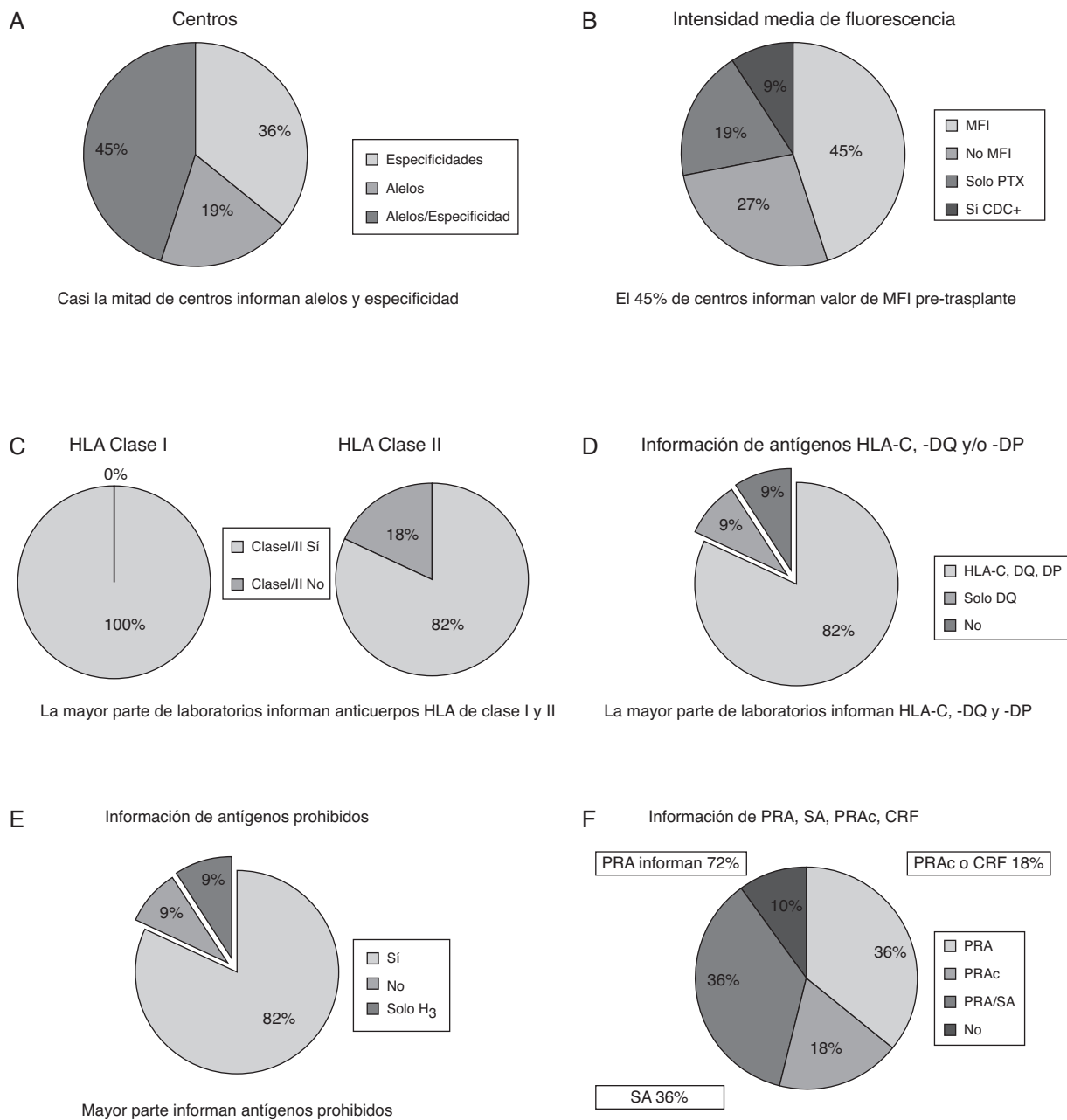


Figura 1 – A) Proporción de centros que informan de la sensibilización de los pacientes como especificidades antigénicas o como alelos. B) Porcentaje de centros que informan de valores de intensidad media de fluorescencia. C) Porcentaje de centros que informan de anticuerpos anti-HLA clase I y/o II. D) Porcentaje de centros que informan de HLA-C, -DQ y/o -DP. E) Información sobre antígenos prohibidos. F) Información del porcentaje de positividad PRA/SA/PRAc/CRF.

Marcos López Hoyos del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, como vocales de la Junta Directiva y vinculados con el campo del trasplante.

Este informe recoge el resumen de la reunión anual del grupo GETHIT que se celebró el día 18 de junio de 2012 en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

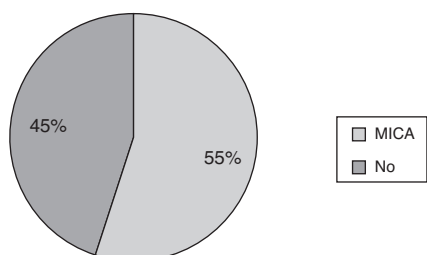
En esta reunión se expuso la estructura final del Grupo, las diferentes subcomisiones creadas, el reglamento del Grupo, las noticias más relevantes del mismo, así como un componente de estandarización de informes clínicos de alo-sensibilización HLA.

Estructura del Grupo Español de Trabajo en Histocompatibilidad e Inmunología del Trasplante

En la reunión se informó del resultado de las encuestas recibidas durante todo el año de los diferentes miembros y su disponibilidad para formar parte del Grupo.

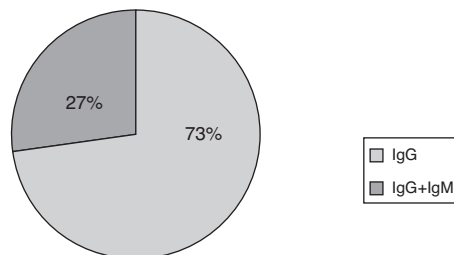
El Grupo quedó compuesto por 63 miembros pertenecientes a 40 centros. Se estableció una Junta Directiva provisional y cada miembro que lo solicitó entró a formar parte de diferentes subcomisiones creadas sobre temas

A Información de otros tipos de anticuerpos (MICA, NA, endoteliales)



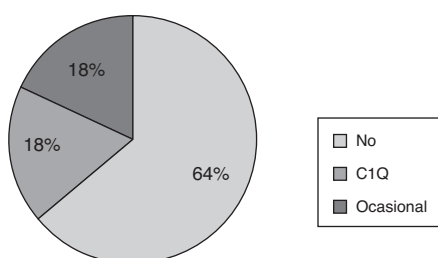
Solo se informan anticuerpos anti-MICA en el 55% de centros

B Información de tipo de inmunoglobulina IgG y/o IgM



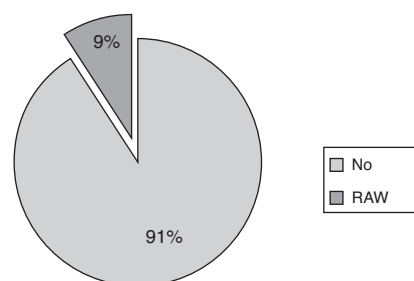
IgG+IgM la informan un 27% de centros

C Información de anticuerpos no fijadores de complemento C1q o C3d



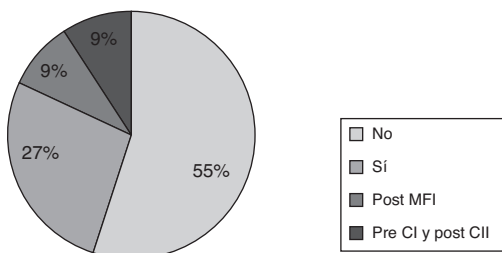
La mayor parte de centros no informa estos ensayos

D Información sobre fórmula de análisis de anticuerpos



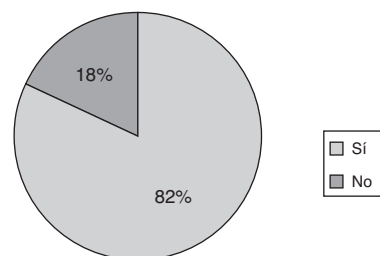
Casi todos los centros no informan la fórmula de análisis

E Información de análisis pre- y post-trasplante



Más de la mitad de centros no informan igual un pre- que un post-trasplante

F Información de prueba cruzada virtual



La mayoría de centros informan prueba cruzada virtual

Figura 2 – A) Proporción de laboratorios que informan de otros antígenos no HLA. B) Laboratorios que informan de IgG y/o IgM. C) Centros que informan de análisis de fijación de complemento C1q o C3d. D) Porcentaje de centros que informan de la fórmula de análisis. E) Laboratorios que realizan informes pre y posttrasplante. F) Laboratorios que informan de la prueba cruzada virtual.

concretos (polimorfismo HLA, aloanticuerpos, trasplante de progenitores hematopoyéticos, polimorfismos no HLA e inmunorregulación), siempre teniendo en cuenta que la creación de nuevas subcomisiones estará siempre abierta a cualquier tipo de ampliación propuesta por sus miembros.

Reglamento de funcionamiento del Grupo Español de Trabajo en Histocompatibilidad e Inmunología del Trasplante

Este documento se redacta como un conjunto de directrices para permitir un buen funcionamiento del grupo GETHIT, así

como para proporcionar una guía para marcar objetivos y propuestas generales.

Ante cualquier divergencia con los miembros del Grupo prevalecerá este reglamento como elemento director del funcionamiento interno del mismo. El mantenimiento de este reglamento del Grupo lo realizará el secretario del grupo GETHIT.

¿Quién puede ser miembro?

Cualquier persona implicada en el campo de la histocompatibilidad y el trasplante que solicite su inclusión dentro de

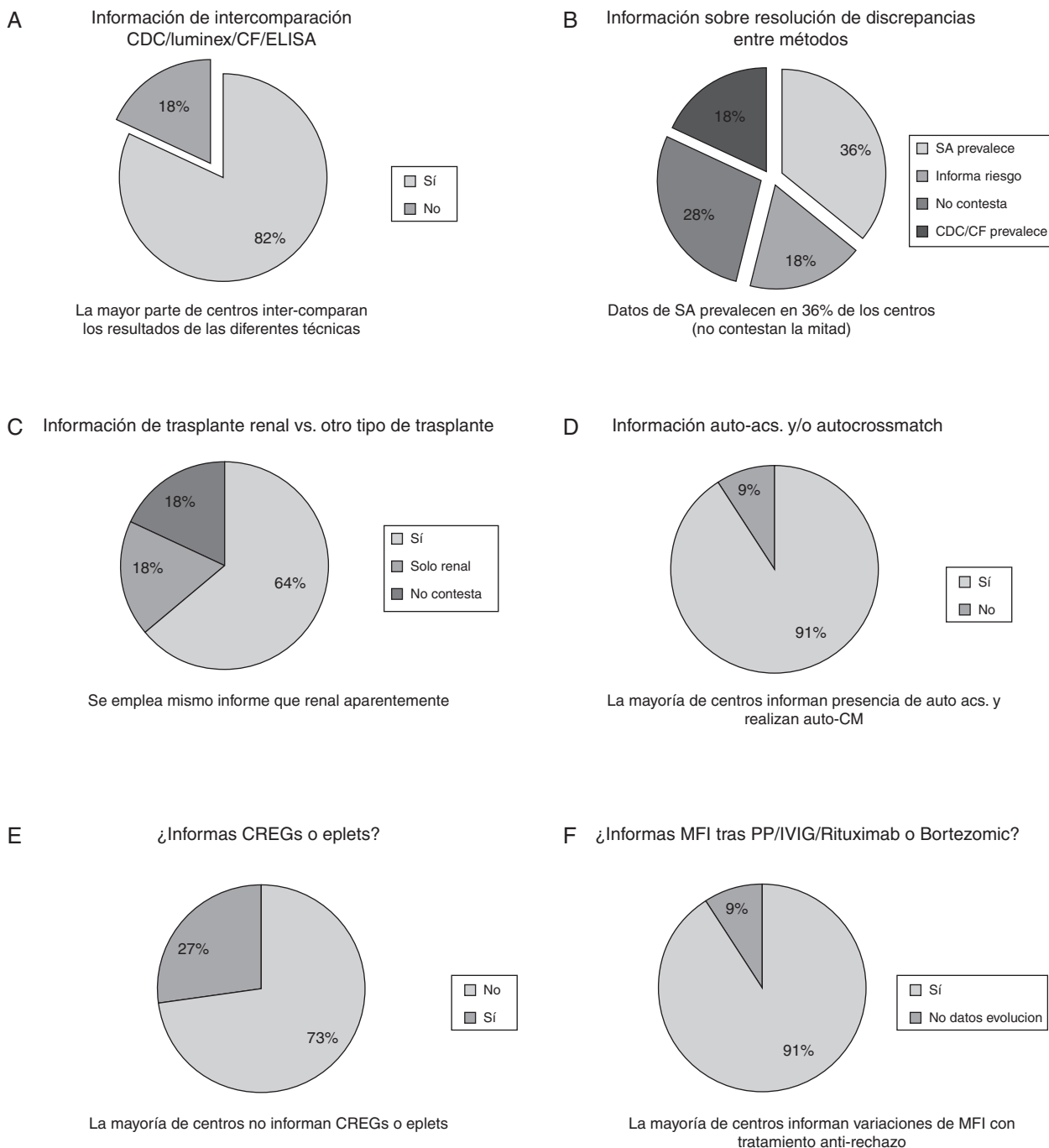


Figura 3 – A) Proporción de laboratorios que intercomparan los diferentes métodos de determinación de anticuerpos. B) Porcentaje de decisión tras discrepancia en la intercomparación de métodos. C) Porcentaje de laboratorios que informan de otros tipos de trasplante diferente al trasplante renal. D) Laboratorios que informan de la presencia de autoanticuerpos y realizan autcrossmatch. E) Porcentaje de laboratorios que informan de CREG o eplets. F) Porcentaje de centros que informan de niveles de MFI en el postrasplante tras un tratamiento antirrechazo humoral.

este Grupo. El miembro incluido deberá proveer sus datos personales tales como dirección, correo electrónico, ámbito de trabajo y disponibilidad para formar parte de este Grupo y para que su nombre quede recogido en el directorio de miembros del Grupo.

¿Quién forma la Junta Directiva?

Esta tomará la mayor parte de las directrices y propuestas que establezcan sus miembros como realmente importantes. La Junta Directiva provisional será votada como definitiva en el



MODELO: INFORME DE ANTICUERPOSANTI-HLA

SERVICIO/LABORATORIO DE INMUNOLOGIA
UNIDAD DE HISTOCOMPATIBILIDAD

A : Dr. XXXXXX (Servicio de XXXXXX) - Hospital XXXXXX

ESTUDIO HLA PRE-TRASPLANTE RENAL

Tipaje HLA realizado por PCR-SSOP / SSP / SBT
TIPO DE MUESTRA: ADN Y SUERO TRIMESTRAL

Recepción Muestra: XX.XX.XXXX		Realización test: XX.XX.XXXX	
Paciente: xxxxx	NHC: xxxxxxx	N°SS: xx/xxxxxx	
Procedencia: xxxxxxx	Edad: xx		
HLA-A*xx,*xx; B*xx,-; C*xx,*xx; DRB1*xx,*xx			
Donante: xxxxxxx	NHC: xxxxx		
Procedencia: xxxx	Edad:		
HLA-A*xx,*xx; B*xx,*xx; C*xx,*xx; DRB1*xx,*xx			
Trasplantes previos: xx	Causa perdida:		Año: xxxx
Incompatibilidades conocidas:			
	Resultados		Fecha muest
		Fecha del test	
Tipo de muestra: Suero/Plasma/Otro	%PRA/SA	Acs.	
Screening CDC pre-trasplante			
Pruebas cruzadas pre-trasplante			
CDC (Linfos Tot/ T/B):			
Citometría de flujo	IgG	IgM	
Linfocitos T			
Linfocitos B			
DSA :Abs específicos del donante (Fase solida)			
Detección de anticuerpos (clase I/II):	Clase I	Clase II ()	
	MFImax	MFImax	
Screening anti-HLA (Fase solida)			
Clase I:			
Clase II:			
Ac. Antígeno Aislado (SA) (Fase solida)			
Clase I:			
Clase II:			
Otros anticuerpos HLA no-DSA:			
Otros anticuerpos (MICA,NA,..):			

Observaciones:

Fecha del informe: xxxx

Fdo.: Dr. XXXXXXX
Laboratorio de Histocompatibilidad

Laboratorio acreditado por
EUROPEAN FEDERATION FOR IMMUNOGENETIC (EFI)

Figura 4 – Modelo de informe de sensibilización pretrasplante.



MODELO: INFORME POST-TRASPLANTE

SERVICIO/LABORATORIO DE INMUNOLOGIA

PROTOCOLO Y SEGUIMIENTO POST-TRASPLANTE Y/O DESENSIBILIZACION

De: Servicio de Inmunología - Laboratorio de Histocompatibilidad - Hospital XXXXXXXXX

A: Dr. XXXXXXX - Servicio de XXXXXX - Hospital XXXXXX

Paciente:xxxxxxxxx N.H.C.: yyyyyy
HLA-A*XX,*XX; B*XX,*XX; C*XX,*XX; DRB1*XX,*XX; DQB1*XX,*XX

Donante:xxxxxxxxx N.H.C.: yyyyyy
HLA:A*XX,*XX; B*XX,*XX; C*XX,*XX; DRB1*XX,*XX; DQB1*XX,*XX

Trasplantes previos:

Incompatibilidades:

Tratamiento anti-rechazo: PP/IVIG/RTX

DESENSIBILIZACION O POST-TX

Fecha: XX.XX.XXXX

Id suero	F. suero	Evento	Anticuerpos anti-HLA detectados			
			SA (Fase Solida)			
			Class I /MFI	anticuerpos	Class II/MFI	anticuerpos
XX		Pre-PP				
XX		Post 1ª-PP/IVIG				
XX		Post 2ª-PP/IVIG				
XX		Post 3ª-PP/RTX				
XX		Post 4ª-PP/RTX				
XX		Post 5ª-PP/BOR				
XX		Post 6ª-PP/BOR				
XX		Post 7ª-PP/IVIG				
XX						

Fecha informe: xx de xxxo de xxxx

PP: Plasmaferesis

IVIG: Inmunoglobulinas

RTX: Rituximab

BOR: Bortezomic

ECU: Eculizimab

Fdo.: Dr. XXXXXX
Laboratorio de Histocompatibilidad

Laboratorio acreditado por

EUROPEAN FEDERATION FOR IMMUNOGENETIC (EFI)

Figura 5 – Modelo de informe de sensibilización postrasplante.

próximo congreso de la SEI que se celebrará en Salamanca. Estará formada por: A) *Un presidente*: elegido por votación de los miembros previa propuesta de candidatos. B) *Un vicepresidente*: elegido por votación de los miembros previa propuesta de candidatos. C) *Un secretario*: elegido por votación de los miembros previa propuesta de candidatos. D) *7 vocales*: debería estar formado por, al menos, el coordinador de cada una de las subcomisiones de trabajo.

Cuando se produzcan cambios en el GETHIT la Coordinación intentará realizar una reunión para elegir a los nuevos miembros. A esta reunión se convocará tanto a los miembros salientes como a los entrantes del GETHIT. La Junta del GETHIT realizará tantas reuniones como sus miembros consideren necesarias. Estas reuniones se desarrollarán según el orden del día enviado por el secretario con 7 días de antelación, permitiéndose modificaciones menores cuando los miembros lo crean conveniente. Al menos debe haber una reunión al año coincidiendo con el congreso de la SEI. En congresos de histocompatibilidad e inmunología del trasplante se podrán efectuar reuniones si existe una proporción significativa de la Coordinación del GETHIT. De estas reuniones serán informados todos los miembros del grupo.

Cada año, con un mes de anticipación al menos, se enviará a todos los socios la convocatoria de la *Reunión o Asamblea General del GETHIT*. La convocatoria se realizará también como noticia destacada en la página principal de la web de la SEI (www.inmunologia.org) y por correo electrónico a todos los miembros. El resto de resoluciones y debates se efectuarán mediante correo electrónico. Todo el reglamento queda sujeto al cumplimiento del propio reglamento de la Junta de la SEI al ser el GETHIT un grupo que emana de la misma Sociedad y que utiliza el soporte de la misma.

Dado que este reglamento se elabora con el objeto de lograr el buen funcionamiento de la Coordinación, de la Junta Directiva y del Grupo como tal, la experiencia de los mismos debe servir para ir mejorándolo. En consecuencia, en este apartado se harán constar las modificaciones que sobre el citado reglamento se vayan haciendo, así como una breve explicación del porqué de cada cambio efectuado.

Noticias del Grupo Español de Trabajo en Histocompatibilidad e Inmunología del Trasplante

Se informa en la reunión de la integración del grupo GETHIT de la SEI dentro de la Sociedad Española de Trasplante (SET). En el 2.º Congreso Nacional de la SET de este año celebrado en Madrid el grupo GETHIT, en representación de la SEI, fue invitado a establecer una sesión dentro de dicho congreso (Update en Inmunología), la cual fue celebrada con éxito y gran asistencia de congresistas.

Asimismo, se notifica la presentación de un miembro del Grupo (Marcos López Hoyos) a miembro de la Junta Directiva de la SET.

Se informa también de la nueva proposición del Real Decreto de Trasplantes, estableciendo una pequeña revisión y alegaciones.

Se informa de la proposición de objetivos de las diferentes subcomisiones. Como ejemplo se intentará definir un protocolo de trasplante de progenitores hematopoyéticos haploideéntico para la búsqueda del efecto injerto contra la leucemia. En este tema están trabajando José Luis Vicario, Rafael González, José Antonio Campillo y Rocío Álvarez.

Asimismo, se notifica la importancia de establecer criterios mínimos y protocolos de consenso para el trasplante renal de donante vivo.

Estandarización de informes clínicos de sensibilización

La implementación de las nuevas tecnologías, tales como la tecnología Luminex®, y el análisis del antígeno aislado o Single Antigen (SA) ha generado un amplio conocimiento del campo de la sensibilización HLA como nunca antes se había producido²⁻⁵ pero, al mismo tiempo, genera una serie de problemáticas y una gran necesidad de estandarización entre los diferentes centros para que exista una homogenización entre los resultados, así como de la forma de emitir estos resultados a los servicios clínicos.

De esta manera cada laboratorio de histocompatibilidad peninsular realiza análisis de detección e identificación de anticuerpos de los pacientes en lista de espera de trasplante. Los informes emitidos por los diferentes centros son muy diversos a pesar de utilizar técnicas y métodos similares. Por ello, desde el grupo GETHIT creíamos interesante analizar la situación y diseñar un *modelo de informe de consenso de sensibilización pre y/o postrasplante* entre los diferentes laboratorios peninsulares.

Para ello se enviaron, por correo electrónico, a cada laboratorio encuestas con diferentes cuestiones relevantes a modo de informar sobre los resultados de la sensibilización HLA a los servicios clínicos, así como la petición del envío de informes anónimos por parte de los miembros que realizan estas determinaciones. De todo este material se han obtenido los resultados y datos interesantes que se comentan a continuación.

En primer lugar, se plantea la forma de informar sobre la sensibilización de los pacientes, si como especificidades antigénicas o como alelos. El 36% de los centros informan solo de especificidades, mientras que el 19% informan solo de alelos. Casi la mitad de los centros, el 45%, informan indistintamente de alelos y especificidades (fig. 1A).

En segundo lugar, analizamos si los centros informan, en el caso de utilización de tecnología Luminex®, de los valores de intensidad media de fluorescencia (MFI). El 45% de centros informan de valores de MFI, el 27% no informan nunca de los niveles de MFI, el 9% informan de MFI, si la determinación por CDC es positiva, y el 19% informan de MFI solo en el seguimiento postrasplante (fig. 1B).

Seguidamente, el porcentaje de centros que no informan de anticuerpos anti-HLA de clase II es del 18%. Por tanto, la gran mayoría de los centros (82%) informan de anticuerpos anti-HLA clase I y II (fig. 1C).

En cuanto a la inclusión en el informe a los servicios clínicos de anticuerpos frente a antígenos no clásicos de trasplante, tales como HLA-C, -DQ y -DP, obtuvimos los siguientes resultados: el 82% de los centros informan de estos anticuerpos, mientras el 9% no los informa y el 9% solo informa de anticuerpos anti-DQ (fig. 1D).

La siguiente cuestión planteada fue la relativa a si los centros informan de antígenos prohibidos. La mayoría de los laboratorios sí los informan. El 9% de los centros no los informan y otro 9% solo los informan en pacientes hiperinmunizados (fig. 1E).

Según qué porcentajes de positividad se informan, el 36% informan solo el %PRA (anticuerpos reactivos frente a un panel), otro 36% informan el %PRA/SA y el 18% informa el %PRA calculado. Un 10% no contesta (fig. 1F).

Respecto a la determinación de anticuerpos frente a otros antígenos como MICA, NA u otros anticuerpos endoteliales solo el 55% de los centros informan de la presencia de anticuerpos anti-MICA (fig. 2A). Asimismo, el 73% de los centros informan solo de la presencia de anticuerpos IgG y el 27% informan también de la presencia de IgM rutinariamente o bien de forma ocasional (fig. 2B).

Analizando la determinación de C1q o C3d para testar la fijación de complemento, la mayoría de los centros (64%) no realizan ninguna de estas determinaciones. El 18% determinan C1q y lo informan y otro 18% solo de forma ocasional (fig. 2C).

En cuanto a si se informa a los servicios clínicos de la fórmula de análisis efectuada, el 91% de los centros no reseñan la fórmula de análisis y el 9% reseñan el dato neto de fluorescencia (raw data) (fig. 2D).

Un punto importante es si se informa de la misma manera un análisis de sensibilización pretrasplante que un postrasplante. El 55% de los centros no informan de la misma manera por el 27% de centros que sí lo hacen. Un 9% informan de los niveles de MFI en el postrasplante y un 9% determinan HLA de clase II en caso de postrasplante (fig. 2E). Además, la mayoría de los centros (82%) informan de la prueba cruzada virtual (fig. 2F).

La mayoría de los centros intercomparan los resultados de CDC/CF/Luminex®/ELISA (82%) (fig. 3A). En caso de discrepancia en esta intercomparación el 36% de los centros toman como prevalente el dato de SA, el 18% informan como prevalente el dato de CDC/CF, el 28% no contestan y el 18% informan del riesgo al clínico (fig. 3B).

Una cuestión interesante es si el informe emitido es el mismo para cualquier tipo de trasplante distinto al renal. Así, casi todos los centros utilizan el mismo tipo de informe que el renal (64%) (fig. 3C), el 18% solo hacen trasplante renal y otro 18% de los centros no contestan con claridad.

La gran mayoría de los centros también informan de la presencia de autoanticuerpos y realizan la prueba cruzada autóloga (91%) (fig. 3D). De la misma manera, la mayoría de los centros no informan de la presencia de CREG (grupo de reacción cruzada) o eplets (73%) (fig. 3E).

Finalmente, la mayoría de los centros consultados informan de niveles de MFI tras un tratamiento antirrechazo con plasmaféresis/inmunoglobulina intravenosa y/o rituximab o bortezomib (91%) (fig. 3F).

Propuesta de modelo de informe de sensibilización pre y postrasplante

Con la recepción de los modelos de informes rutinarios de sensibilización por parte de los centros se han diseñado 2 tipos de modelos: un informe de alosensibilización clásica pretrasplante y otro postrasplante en caso de tratamiento de desensibilización antirrechazo.

El modelo de informe de alosensibilización pretrasplante se muestra en la figura 4 y el de postrasplante en la figura 5. Estos modelos que se proponen por parte del Grupo deberían ser discutidos en posteriores reuniones del GETHIT, tales como el próximo congreso de la SEI que se celebrará en Salamanca en 2013.

Conclusiones y recomendaciones finales

Con la determinación de la situación en los centros participantes y los datos analizados recomendamos informar de anticuerpos antiantígenos HLA de clase II y frente a otros antígenos no clásicos tales como HLA-C y -DQ ya que en la bibliografía existen casos de rechazo agudo humoral, alguno de ellos irreversible. El caso de los anticuerpos anti-DP es más problemático, aunque un artículo muy reciente informa de un caso de rechazo agudo humoral con la presencia de un anticuerpo anti-DSA anti-DP.

Finalmente, se diseñan unos modelos de informe de alosensibilización pre y postrasplante que deberán ser discutidos por los diferentes miembros del Grupo en posteriores reuniones del GETHIT.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reichstetter S, Adorno D, Alaez C, Albert E, Böhm B, Canossi A, et al., DQB1 promoter polymorphism: 12th International Histocompatibility Workshop Study. En: Charron D, editor. Genetic diversity of HLA: functional and medical implications. Sèvres. France: EDK Publishers; 1997. p. 176-83.
2. Muro M, Llorente S, Marín L, Moya-Quiles MR, Gonzalez-Soriano MJ, Prieto A, et al. Acute vascular rejection mediated by HLA antibodies in a cadaveric kidney recipient: discrepancies between FlowPRA, ELISA and CDC vs luminex screening. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20: 223-6.
3. Muro M, González-Soriano MJ, Salgado G, López R, Boix F, López M, et al. Specific "intra-allele" and "intra-broad antigen"

- human leukocyte antigen alloantibodies in kidney graft transplantation. *Hum Immunol.* 2010;71: 857–60.
4. Bosch A, Llorente S, Diaz JA, Salgado G, López M, Boix F, et al. Low median fluorescence intensity could be a nonsafety concept of immunological risk evaluation in patients with shared molecular eplets in kidney transplantation. *Hum Immunol.* 2012;73:522–5.
 5. Muro M, Bosch A, López-Hernández R, Boix F, López M, Campillo JA, et al. Donor Specific Antibody (DSA) mediated humoral rejection and biological implications of B cells in human solid organ transplantation. En: Kobayashi Takumi, Arai Riku, editores. *Acute rejection: risk factors, management and complications.* New York: Nova Science Publishers; 2012. p. 81–109.