

Afrontando el reto: trasplante cardiaco en presencia de anticuerpos anti HLA donante específicos

MARÍA LASA, ESTHER MANCEBO

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
e Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid

Permitir el acceso al trasplante a pacientes altamente sensibilizados es el principal desafío al que nos enfrentamos los inmunólogos dedicados al trasplante. El reto es especialmente importante en los receptores de trasplantes de corazón y pulmón, por el reducido número de donantes, la necesidad de un reducido tiempo de isquemia (que impide la puesta en marcha de programas de intercambio) y la limitada experiencia individual. La sensibilización del candidato puede limitar el acceso al trasplante, prolongar el tiempo de espera, con el consiguiente incremento de la mortalidad y morbilidad por progresión de su enfermedad, y, en algunos casos, impedir definitivamente el trasplante.

Los protocolos de desensibilización no están estandarizados, son caros y someten al paciente a inmunosupresión precoz. Son especialmente inefectivos cuando dependemos de un donante cadáver. Tras la desensibilización algunos pacientes no consiguen un descenso de la tasa de anticuerpos suficiente para facilitar su acceso al trasplante, otros consiguen disminuir la tasa de anticuerpos, pero estos repuntan antes de conseguir un donante adecuado en el tiempo de desensibilización “óptima”.

Una opción a considerar es permitir el trasplante en presencia de anticuerpos anti-HLA específicos del donante (DSA). Llegados a este punto es importante evitar el trasplante de órgano torácico (TOT) con prueba cruzada por citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) positiva, ya que se asocia a una supervivencia del injerto y del paciente significativamente menor (1, 2). Por ello, cuando se aborda el trasplante con DSA se recomienda realizar prueba cruzada prospectiva. En el caso del TOT esto implica tener disponible un receptor de “reserva”, que si la prueba cruzada resulta positiva recibirá un órgano con mayor tiempo de isquemia del deseado, y utilizar exclusivamente donantes locales, ya que el tiempo de isquemia no se puede alargar tanto como para permitir el traslado

del órgano y la realización de las pruebas cruzadas.

Por todas estas premisas, basándonos en el estudio de Reinsmoen et al (3), en nuestro centro hemos establecido un protocolo de actuación para facilitar el acceso de receptores al TOT. Los estudios realizados a los receptores sensibilizados incluyen la detección de anticuerpos anti-HLA específicos (SAB-IgG) en suero neto y diluido, estudio de anticuerpos fijadores de complemento (estudio C1q), ambos con la tecnología Luminex, y la realización de paneles de células por CDC. Con los resultados obtenidos determinamos los antígenos HLA que pueden considerarse como “permitidos” para abordar el trasplante en presencia de DSA, siempre teniendo en cuenta la situación clínica del paciente y la urgencia del trasplante. Los resultados del estudio C1q y su comparación con la información obtenida en el estudio de paneles de células nos permiten trasplantar sin prueba cruzada prospectiva, disminuyendo el tiempo de isquemia y posibilitando el acceso a donantes de otros centros.

Como ejemplo de que hay situaciones clínicas que con estas herramientas podemos resolver con solvencia y buenos resultados exponemos el siguiente caso clínico.

Presentamos a una mujer de 56 años, diagnosticada en 2008 de miocardiopatía dilatada idiopática con disfunción ventricular izquierda, tras una angina de esfuerzo. En 2015 por descompensación clínica, pasa a ser candidata a trasplante cardiaco. El estudio de SAB-IgG mostró múltiples reactividades frente a HLA de clase I y II, resultando en un porcentaje de donantes compatibles del 0,09%. En 2016 se realizó un protocolo de desensibilización con 2 rondas de 5 ciclos de plasmaféresis y gammaglobulina, seguidos de rituximab. Se consiguió un descenso de los anticuerpos anti HLA de Clase I, los de clase II permanecieron muy elevados. El efecto de la desensibilización se perdió y la paciente fue excluida de la lista de espera por la imposibilidad de encontrar un donante compatible.

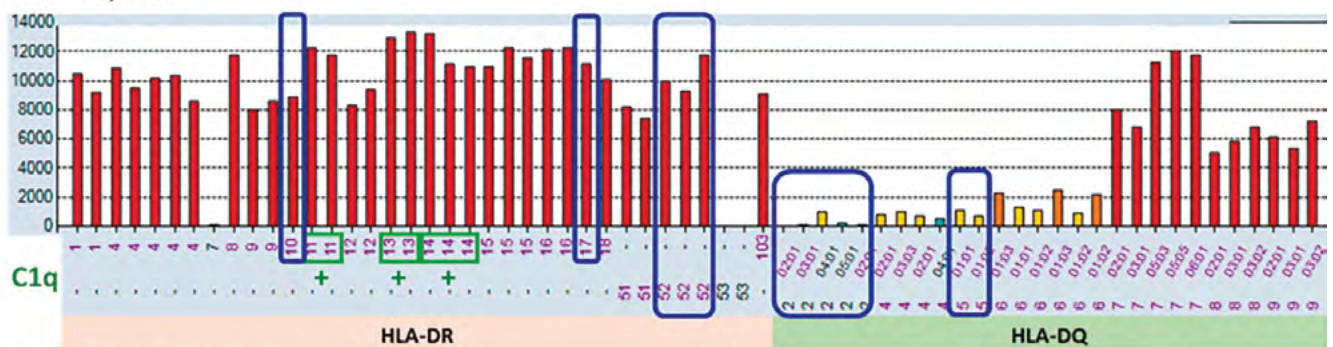
En 2017 requirió un implante de asistencia ventricular izquierda y entre 2018 y 2020 ingresó en múltiples ocasiones por síncope y shock cardiogénico. En 2020, ante una situación clínica terminal, se reevalúa y completa su estudio inmunológico. Realizamos estudios de SAB-IgG en suero neto y diluido 1/16, estudio C1q (C1QScreen; One Lambda) y estudio de pruebas cruzadas por CDC (panel de linfocitos B aislados de 20 donantes no relacionados). El estudio de SAB-IgG resultó similar a los realizados años anteriores (PRA virtual = 99,89%), y al diluir el suero disminuía la MFI de los anticuerpos anti-HLA de Clase I, no la de Clase II. En el estudio C1q se detectaron únicamente anticuerpos con capacidad fijadora de complemento, con reactividad débil, frente a DR11, DR13 y DR14 (PRA virtual-C1q+= 50%). El panel de células es concordante con el estudio C1q, sólo se obtuvieron 2 pruebas cruzadas débilmente positivas (20-40% de células muertas), calculando un porcentaje de PRA por CDC del 10%. El donante cruzado en las dos reacciones positivas era HLA-DR11 (alelo detectado por los anticuerpos C1q+)

Además, se realizó un protocolo de desensibilización, consistente en 4 semanas de plasmaféresis y gammaglobulina intravenosa en días alternos, seguida de administraron de 2 dosis de rituximab. De nuevo disminuyeron

los anticuerpos anti HLA de clase I y los de clase II mantuvieron sus niveles. Con todos estos resultados se decidió permitir el trasplante en presencia de DSA tras la realización de prueba cruzada virtual, evitando únicamente los anticuerpos fijadores de C1q (DR11, DR13 y DR14). Además, admitimos realizar el trasplante de inmediato, sin realizar pruebas cruzadas previas al trasplante, por el bajo riesgo de obtener resultados positivos.

Al mes de la inclusión en lista de espera se trasplantó (octubre de 2020) con un donante extra-hospitalario. Donante y receptor no compartían ningún alelo HLA A, B o DR (Tipaje HLA del donante fue: HLA-A24, A29, B45, B58, Cw7, Cw16, DR17, DR10, DR52, DQ2, DQ5; Tipaje HLA del receptor: HLA-A26, A31, B61, B56, DR7, DR-). Tras realizar prueba cruzada virtual y confirmar la ausencia de los alelos HLA "prohibidos", se trasplanta en presencia de DSA frente a HLA-DR10 (8891 MFI), DR17 (11154 MFI), DR52 (10314 MFI) y DQ5 (895 MFI) (Fig.1A). La prueba cruzada por CDC se realizó durante la intervención, resultando negativa, frente a linfocitos totales y linfocitos B purificados. La inmunosupresión consistió en terapia de inducción con timoglobulina y de mantenimiento, según el protocolo habitual, con metilprednisolona, micofenolato y tacrolimus (retrasando su administración hasta

A) Pre-trasplante



B) 9 días post-trasplante

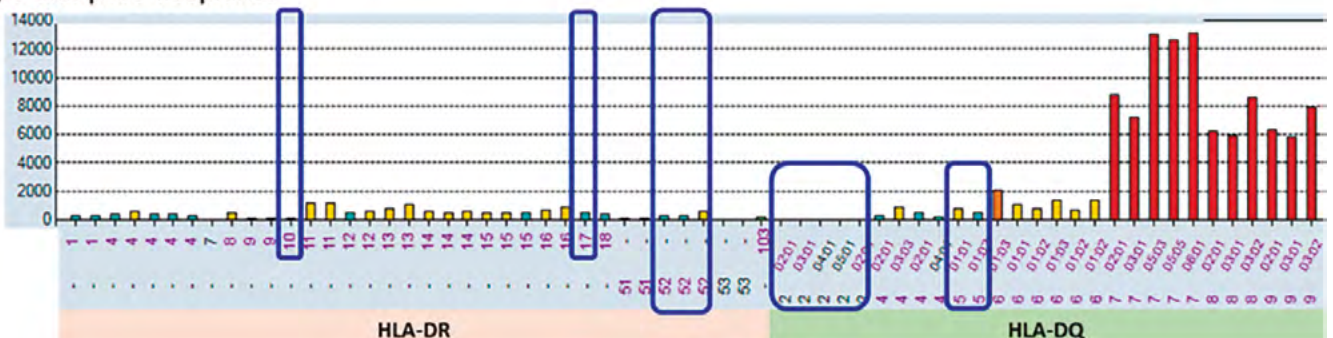


Figura 1. Determinación de anticuerpos anti-HLA (SAB-IgG) en suero neto (A) pre-trasplante. Recuadrados en verde los anticuerpos anti-HLA fijadores de complemento (C1q+) y en azul los alelos HLA-DR y DQ del donante. (B) 9 días post-trasplante. (Figura de elaboración propia)

el día 5 post-trasplante por fracaso renal agudo). En el post-trasplante inmediato la paciente sufrió una disfunción biventricular grave con congestión pulmonar refractaria y bajo gasto cardiaco requiriendo conexión a ECMO hasta el séptimo día post-trasplante, siendo retirada con buena tolerancia.

En el seguimiento inmunológico post-trasplante, a día 9 post-trasplante los DSA frente a HLA-DR17, DR10 y DR52, son indetectables, pero aún mantenía el DSA frente a DQ5 con baja intensidad (624 MFI) (Fig.1B). Al mes post-trasplante todos los DSA negativizaron, manteniéndose actualmente indetectables. En las biopsias por protocolo se objetivaron signos de rechazo leve grado 1R, subclínico, sin signos de rechazo agudo humoral a los 2 meses y al año. En las biopsias de 3 y 6 meses no se observaron signos de rechazo ni celular ni humoral.

Actualmente la paciente, a los dos años del trasplante, se encuentra con una excelente situación clínica, con buena función del injerto y sin presencia de DSA.

Discusión

Un receptor de TOT con un PRA virtual mayor del 50% tiene un problema de acceso al trasplante (4) que hemos de resolver antes de que su situación clínica empeore. La situación clínica de nuestra paciente entre 2017 y 2020 fue bastante complicada, afectando a su recuperación post-trasplante. Podríamos haber tomado la decisión de trasplantar con DSA antes. Sin embargo, nuestra experiencia era entonces limitada.

Como ejemplifica el caso presentado, para facilitar el trasplante podemos flexibilizar los parámetros de exclusión y considerar únicamente entre los antígenos listados como inaceptables aquellos con anticuerpos de mayor MFI y/o capaces de fijar el complemento. En nuestra experiencia,

la correlación entre el estudio C1q y los paneles de células por CDC es muy buena, siendo el estudio C1q más sensible. Nuestro abordaje nos permite conocer qué alelos HLA pueden resultar en pruebas cruzadas por CDC positivas, que siempre serán considerados “prohibidos”. Así, tras realizar la prueba cruzada virtual, aún en presencia de DSA de alta MFI, en la gran mayoría de los casos, podemos permitirnos la realización de pruebas cruzadas por CDC prospectivas, favoreciendo la utilización de donantes extra-hospitalarios.

En el caso presentado realizamos la desensibilización previa, por el efecto sobre los anticuerpos anti HLA de clase I, aún sabiendo que los anticuerpos anti HLA de clase-II no disminuirían. Finalmente, el donante seleccionado no tenía ninguno de los alelos HLA de clase-I reconocidos por los anticuerpos de la paciente. ¿Tuvo algún beneficio la desensibilización?, es difícil saberlo. En el contexto de la donación de cadáver, la desensibilización peri-trasplante tiene cada vez más adeptos y puede ajustarse en función de los DSA finales y su intensidad.

Es esencial en estos casos mantener una vigilancia estrecha post-trasplante, estando muy atentos a un posible repunte de los anticuerpos y actuando rápido si esto ocurre, sin esperar al empeoramiento clínico.

El papel de los inmunólogos en el abordaje del paciente sensibilizado debe ser activo, no debemos acomodarnos en permitir únicamente el trasplante sin DSA. Hemos de considerar que no todos los DSA son igualmente deletéreos y evaluar las posibilidades reales de acceso al trasplante de nuestros pacientes. Hemos de trabajar cerca del clínico para conocer las necesidades de cada paciente y facilitarles el acceso al trasplante en las condiciones más adecuadas, evaluando riesgos y beneficios de manera conjunta. En definitiva, personalizar el estudio de acceso al trasplante y estratificar al receptor según el riesgo.

REFERENCIAS

- 1 Opelz G, Döhler B, Süsal C. Analysis of positive kidney, heart, and liver transplant crossmatches reported to the Collaborative Transplant Study. *Human Immunology* 70 (2009) 627–630
- 2 Zeevi A, Lunz J, Feingold B, et al. Persistent strong anti-HLA antibody at high titer is complement binding and associated with increased risk of antibody-mediated rejection in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Jan;32(1):98-105.
- 3 Reinsmoen NL, Patel J, Mirocha J, et al. Optimizing transplantation of sensitized heart candidates using 4 antibody detection assays to prioritize the assignment of unacceptable antigens. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Feb;35(2):165-72.
- 4 Kransdorf EP, Kittleson MM, Patel JK, et al. Calculated panel-reactive antibody predicts outcomes on the heart transplant waiting list. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:787–796.