

Rechazo Mediado por Anticuerpos. Epidemiología y Factores de Riesgo

GRUPO 1

Carlos Arias
Frederic Cofan
Leónidas Cruzado
Pedro Errasti
Ernesto Fernández Tagarro
M^a Pilar Fraile
Pilar Galindo
Nuria Garra

Santiago Llorente
Maria O. López Oliva
Álvaro Molina
Natalia Polanco
David Ramos Escorihuela
Rosa Sánchez Hernández
Núria Serra
M^a Luisa Suárez

ABREVIATURAS

- ABMR: rechazo mediado por anticuerpos (antibody mediated rejection)
- TR: trasplante renal
- DSA: anticuerpo donante específico (donor specific antibody)
- MFI: mean fluorescence intensity
- FR: factor de riesgo
- IS: inmunosupresión
- ICN: inhibidores de la calcineurina
- imTOR: inhibidores de mTOR
- MPA: ácido micofenólico
- RTX: rituximab
- Linf-Th: Linfocitos T colaboradores

INDICE

1. Introducción
2. Epidemiología
3. Factores de riesgo:
 - A. Relacionados con el receptor
 - B. Relacionados con el tipo de trasplante/donante
 - C. Relacionados con el tratamiento inmunosupresor
 - D. Relacionados con las características de los anticuerpos anti-HLA
4. Nuevos métodos de evaluación del riesgo inmunológico

1 INTRODUCCIÓN

- El rechazo mediado por anticuerpos (ABMR) ha sido reconocido como una de las principales causas de pérdida tardía del injerto renal, siendo responsable del 30-50% de los fallos del injerto (18, 25, 35)
- La incidencia del ABMR se ha incrementado en los últimos años, en parte por el mayor número de trasplantes inmunológicamente complejos (retrasplantes, trasplantes ABO incompatibles...) que se realizan y en parte por el avance en el diagnóstico de la presencia de anticuerpos donante específico (DSA) (2)
- Se conoce la implicación de los DSA en el desarrollo del ABMR (50). Según el tipo de DSA se pueden establecer diferentes fenotipos de ABMR:
 - DSA pre-trasplante renal (TR) o preformados: rechazo subclínico y agudo precoz.
 - DSA *de novo*: rechazo subclínico, agudo tardío y crónico activo.

2 EPIDEMIOLOGÍA

INCIDENCIA ANTICUERPOS:

La sensibilización frente antígenos HLA ocurre tras la exposición a tejido humano (trasplantes previos >> embarazo >> transfusiones) (25). Existe un grupo de pacientes sin factores sensibilizantes conocidos que presentan anticuerpos antiHLA (anticuerpos polirreactivos)

Incidencia de DSA:

- preTR: depende de la política de trasplante de cada centro y la técnica utilizada para su detección.
- de novo: presentan incidencias muy variables (5-35%) dependiendo del riesgo inmunológico del paciente, del tipo de inmunosupresión recibida, la técnica de detección empleada y del punto de corte MFI (4, 10, 11, 12, 18, 33, 48, 58, 72). Aunque la cinética de aparición es variable, aparecen con mayor frecuencia en los primeros dos años postTR con una incidencia anual a partir del segundo año del 1-5% (24, 33) y son preferentemente clase II.

2 EPIDEMIOLOGÍA

INCIDENCIA ABMR:

Los pacientes con DSA tienen una mayor incidencia de cualquier tipo de rechazo agudo (celular, mediado por anticuerpos o mixto) en comparación con los pacientes sin DSA.

En la población trasplantada no sensibilizada preTR la incidencia de ABMR a los dos años es del 1-1.5% (12, 44) teniendo a más largo plazo (>5 años) una incidencia global de un 3.5-5% (70)

En los pacientes con DSA preTR el riesgo de ABMR agudo es significativamente más elevado, alcanzando el 20-40% en los primeros 2 años postTR (15, 16, 23, 26, 37, 38, 49). Esta incidencia se mantiene incluso en pacientes sometidos a protocolos de desensibilización.

Respecto al ABMR crónico la incidencia aumenta hasta el 40% en el 12º mes postTR cuando se aceptan DSA con MFI elevado (>3000) preTR (23).

Por el contrario algunos grupos han publicado incidencias mucho menores de ABMR agudo y crónico (<5% en los primeros 24 meses postTR) cuando se realizan estrategias que solo permiten DSAs con MFI bajos (44)

En los pacientes que desarrollan DSA de novo el riesgo de ABMR agudo y crónico está significativamente aumentado (10, 11, 14, 24, 33, 48)

3. FACTORES DE RIESGO DSA

	FACTORES DE RIESGO		FACTORES PROTECTORES
	DSA PREFORMADO	DSA de novo	
Relacionados con el Receptor	Sensibilización	Incompatibilidad HLA	
	Mujer	Edad Joven	
		Raza negra	
		Transfusiones postTR	
Relacionados con la Inmunosupresión		No adherencia	Rituximab en inducción
		Variabilidad de niveles de Tacrolimus	IS basada en Tacrolimus
			Belatacept

3. FACTORES DE RIESGO ABMR

	FACTORES DE RIESGO	FACTORES PROTECTORES
	DSA de novo	
Relacionados con el Receptor	Incompatibilidades HLA y epletos	
	Edad joven	
	Tiempo en diálisis	
Relacionados con el tipo de Trasplante	Retrasplante	Trasplante combinado Hepato-Renal
Relacionados con la Inmunosupresión	Anticuerpos monoclonales antiCD25	Anticuerpos policlona antilinfocitarios
	No adherencia	
	Nefropatía por BK	
Relacionados con las características de los anticuerpos	DSA persistente	
	MFI elevado	
	Capacidad de fijar complemento	

3. A F. R. RELACIONADOS CON EL RECEPTOR

DSA PRETRASPLANTE

- Sensibilización: trasplante previo >> Embarazo > Transfusiones
- Sexo: mujeres (27)

DSA DE NOVO:

- Incompatibilidades HLA, especialmente DR y DQ (4, 12, 19, 33, 58)
- Otros factores descritos: edad joven (11, 26, 33), varones? (4), raza negra en estudios realizados en EEUU (58), realización de transfusiones postTR (29)

RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS:

- Incompatibilidades: existe una asociación directa ente el grado de incompatibilidad, especialmente de clase II, y la incidencia de ABMR (34, 40).
 - Trabajos que han analizado las incompatibilidades HLA y las incompatibilidades de epletos, solo relacionaron el número de incompatibilidades de epletos (particularmente en DR) con una mayor incidencia de ABMR (60)
- Otros factores asociados: edad joven, tiempo en diálisis.

3. B F. R. RELACIONADOS CON EL DONANTE

RETRASPLANTE: el número de TR previos se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar ABMR (26)

DONANTE CADAVER/VIVO: el mayor riesgo de desarrollo de ABMR y DSA en el receptor de donante cadaver es controvertido (40, 58, 69)

DONANTE DE ASISTOLIA/MUERTE ENCEFÁLICA: el daño por isquemia y la inflamación del injerto se han descrito como un factor de riesgo para el desarrollo de DSA. Sin embargo en estudios recientes no se han descrito diferencias en la incidencia de ABMR entre grupos comparables de donante de muerte encefálica versus donante de asistolia no controlada (70)

AB0 INCOMPATIBLE: la incompatibilidad de grupo no añade mayor riesgo de ABMR (28, 42)

TRASPLANTE COMBINADO HEPATO-RENAL: en pacientes con DSA preformados, especialmente de clase I, la realización de una trasplante combinado hepato-renal disminuye el riesgo de desarrollar ABMR y glomerulopatía del trasplante (56)

3. C F. R. RELACIONADOS CON LA INMUNOSUPRESIÓN (IS)

INDUCCIÓN:

- ANTICUERPOS POLICLONALES ANTILINFOCITARIOS:

- La inducción con anticuerpos policlonales antilinfocitarios versus anticuerpos monoclonales antiCD25, en pacientes sensibilizados, se asocia a un menor riesgo de rechazo agudo celular y ABMR (65, 66)
- No diferencias en la incidencia de ABMR entre los diferentes tipos de anticuerpos policlonales antilinfocitarios (Timoglobulina y ATG Fresenius) (9)

- RITUXIMAB (RTX):

- En pacientes con DSA preTR el tratamiento con RTX preTR no ha demostrado un descenso en la incidencia de ABMR (38, 45)
- Se ha descrito una menor incidencia de desarrollo de DSA *de novo* en pacientes que reciben inducción con Rituximab (4).

3. C F. R. RELACIONADOS CON LA INMUNOSUPRESIÓN

MANTENIMIENTO

- La no adherencia es uno de los factores de riesgo más reconocidos para el desarrollo de DSA *de novo* y de ABMR (19, 25, 35)
- La disminución de la IS en pacientes con inflamación subclínica incrementa el riesgo de rechazo clínico.
- Se ha relacionado la Nefropatía por BK (NBK) con un mayor riesgo de desarrollo de DSA (19). Probablemente este hecho se relaciona con una mayor minimización de la IS de mantenimiento en este grupo de pacientes aunque se especula sobre el papel de la inflamación secundaria a la NBK en el desarrollo de los DSA.

3. C F. R. RELACIONADOS CON LA INMUNOSUPRESIÓN

MANTENIMIENTO

- Esteroides: la suspensión de Esteroides en una población seleccionada de bajo riesgo inmunológico no se ha relacionado con un incremento en el riesgo de aparición de DSA *de novo* (Alonso J, SET2018)
- Anticalcineurínicos (ICN): la IS basada en Ciclosporina versus Tacrolimus aumenta el riesgo de desarrollar DSA (12)
 - Está reconocida la relevancia de la variabilidad de los niveles plasmáticos de Tacrolimus, siendo un factor de riesgo para el desarrollo de DSA y reducción en la supervivencia del injerto (53)
- imTOR: estudios previos (unicéntricos y retrospectivos) señalaban un mayor riesgo de DSA en pacientes tratados con imTOR (especialmente con niveles bajos) y libres de ICN en el primer años postTR (32, 59, 68), aunque sin una clara asociación con la incidencia de ABMR (59)
 - El estudio TRANSFORM (Tacrolimus+Everolimus versus Tacrolimus+MPA) no mostró diferencias en el desarrollo de DSA entre los grupos analizados (67).
- Belatacept: según un subanálisis del estudio BENEFIT, el tratamiento inmunopresor basado en Belatacept protege más eficazmente frente a la síntesis de DSA *de novo* en comparación con Ciclosporina (6)

3. D F. R. RELACIONADOS CON LOS ANTICUERPOS ANTI-HLA

- Las técnicas de detección de anticuerpos antiHLA por medio de citometría de fase sólida (Luminex®) han incrementado la sensibilidad en el diagnóstico siendo considerada en la actualidad la técnica de elección (43).
- La existencia de DSA (preTR o *de novo*) son un biomarcador definitivo asociado con el riesgo de ABMR (18, 36), disminuyendo a largo plazo (>5 años) la supervivencia del injerto (12, 33)

3. D F. R. RELACIONADOS CON LOS ANTICUERPOS ANTI-HLA

DSA preformados:

- Los DSA preformados se asocian principalmente al desarrollo de AMR agudo en el primer año postTR (2, 7, 13, 16, 22, 23, 27, 40)
- La persistencia de los DSA preTR, especialmente con MFI elevado, al año postTR es un factor predictivo para el desarrollo ABMR crónico (17, 23, 27)
- A largo plazo (>24 meses postTR) los pacientes con DSA preformados tienen una peor función renal en comparación con los pacientes sin DSA preTR (15, 22, 23, 26, 40, 49)

DSA *de novo*:

- Los DSA *de novo* se asocian con un mayor riesgo de ABMR agudo tardío y crónico (2, 4, 18) así como un mayor riesgo de pérdida tardía del injerto (27, 33)
- Presentan, sin embargo, un escaso valor predictivo positivo (35%) para el diagnóstico de ABMR, por lo que es necesaria la realización de biopsia para confirmar/descartar el diagnóstico (43, 73)

3. D F. R. RELACIONADOS CON LOS ANTICUERPOS ANTI-HLA

CARACTERÍSTICAS DE LOS DSA QUE PREDICEN EL RECHAZO HUMORAL:

Cinética de aparición: no existen diferencias si la aparición del DSA *de novo* es precoz (<1 año) o tardía. En cualquier momento el DSA está implicando mayor riesgo de ABMR (14)

Clase DSA: los clase I preTR están más asociado con ABMR temprano (<3 meses) (27), mientras que los DSA clase II *de novo*, especialmente DR y DQ, tienen mayor riesgo mayor de ABMR tardío (11, 16, 47)

- Los DSA frente a los antígenos C o DP no están exentos de riesgo incrementado de ABMR (30, 41)

MFI: MFI elevado (máximo o sumatorio de todos los DSA) se ha relacionado con el mayor riesgo de ABMR (10, 11, 16, 36, 37)

- No existe consenso en el punto de corte de MFI para establecer su positividad.
- Fiabilidad de la cifra semicuantitativa de los MFI (21, 71)
 - MFI <10000: alta fiabilidad de la técnica
 - MFI >10000: necesidad de realizar titulaciones para obtener una mayor fiabilidad

3. D F. R. RELACIONADOS CON LOS ANTICUERPOS ANTI-HLA

CARACTERÍSTICAS DE LOS DSA QUE PREDICEN EL RECHAZO HUMORAL:

Capacidad de fijar complemento: la fijación de complemento implica un mayor riesgo de ABMR, tanto agudo como crónico (11, 24, 31, 57, 60), así como un daño histológico más agresivo y mayor riesgo de pérdida del injerto (12, 20, 24, 31)

- En el momento actual no existe evidencia para establecer qué tipo de test (C1q o C3d) es más sensible o específico (20, 39)
- Existe controversia en los resultados de correlación con el MFI (10, 31, 39, 51). La mayor capacidad de discriminación parece encontrarse en los DSA con MFI elevados en los que sí existe diferencia entre DSA fijadores o no de complemento. Por el contrario los DSA con MFI bajo habitualmente no fijan complemento.

Subclase de IgG (18, 43, 48):

- DSA IgG3 se asocian con ABMR agudo, daño renal más severo y pérdida renal precoz
- DSA IgG4, que de forma mucho menos frecuente fijan C1q, se asocian con el ABMR subclínico o crónico y un mayor riesgo de pérdida tardía del injerto

La determinación del subtipo de IgG y la capacidad de fijar complemento pueden ayudar a definir el riesgo inmunológico del paciente, predecir el fenotipo clínico del ABMR y ayudar a definir la estrategia terapéutica (18, 48, 63)

3. D F. R. RELACIONADOS CON LOS ANTICUERPOS ANTI-HLA

	Clase I	Clase II
HLA		
Antigenos	A, B, C	DR, DQ, DP
Epitopos	Cadena λ	Cadena λ y β
Células de expresión	Todas las células nucleadas	Células presentadoras de antígenos
DSA preformados		
Relevancia	Alta	Baja
XM positivo	Células T	Células B
¿Trasplante?	NO	Permitido
DSA de novo		
Detección	Temprana	Tardía
Subclase IgG	IgG1, IgG3	IgG2, IgG4
Fijación complemento	Fuerte	Débil
Frecuencia	Menor	Mayor, especialmente DQ
ABMR		
Fenotipo	Agudo	Subclínico, Crónico
Presentación	Temprana	Tardía
Disfunción del injerto	Rápida	Lenta
C4d	Positivo	Negativo
Tratamiento	Mejor respuesta	Peor respuesta
Pérdida del injerto	Temprana	Tardía

(18)

4

NUEVOS MÉTODOS DE EVALUACIÓN DEL RIESGO INMUNOLÓGICO

Dadas las limitaciones conocidas de las técnicas diagnósticas de los DSA, en relación con la estratificación del riesgo inmunológico, se plantea la necesidad de nuevos métodos de evaluación del riesgo inmunológico.

LINFOCITOS B MEMORIA DONANTE-REACTIVAS (ELISpot): Se ha descrito una fuerte asociación entre el recuento de células B memoria donante-reactivas y las lesiones histológicas de ABMR y el riesgo de pérdida del injerto. La monitorización de las células B memoria adquiere una mayor relevancia en aquellos casos con ABMR en los que no se detectan DSA (62)

LINFOCITOS T MEMORIA DONANTE-REACTIVAS (ELISpot): La cuantificación postrasplante de las células T memoria donante-reactivas mediante ELISpot puede discriminar pacientes en riesgo de rechazo agudo celular subclínico en TR con IS basada en ICN y función renal estable de aquellos con riesgo mínimo (55)

LINFOCITOS T COLABORADORES (Th): Los linfocitos Th participan en la inmunidad humoral y se correlacionan con el desarrollo de anticuerpos antiHLA y el riesgo de rechazo agudo (61)

DNA LIBRE DEL DONANTE: en un subanálisis del estudio DART (JASN 2017;28) se observó que los pacientes que cumplieron criterio de ABMR (agudo o crónico activo) presentaban unos niveles de DNA libre significativamente mayores que el grupo con DSA positivos sin ABMR y que el grupo de pacientes sin DSA (64).