

Crisis hemolítica en enfermos trasplantados de riñón tratados con ciclosporina A

M. González-Molina, M. Cabello, S. Uyonarte *, M. A. Frutos, G. Martín Reyes y E. López de Novales

Servicios de Nefrología y Hematología *. Hospital Regional de Málaga.

RESUMEN

De 150 enfermos trasplantados con riñón de cadáver tratados con ciclosporina A, 15 (10 %) tenían compatibilidad de grupo sanguíneo ABO, pero no isogrupo, y 10 (6,6 %) con Rh positivo recibieron órganos de donante Rh negativos. Dos enfermos (8 %) de estos grupos presentaron una anemia hemolítica a los catorce y quince días, respectivamente, del trasplante. Uno era un paciente Rh positivo que recibió un riñón de donante Rh negativo, y el otro de grupo sanguíneo A, que recibió un injerto de donante O. En los dos casos la prueba de la antiglobulina directa fue positiva a IgG y C3d, detectando en los sueros la presencia de anticuerpos anti-A y anti-D, respectivamente, especificidades confirmadas en el eluido (Rubin-Eter). El tratamiento de ambos con 2-mercaptoetanol no inhibió la actividad de los anticuerpos, confirmando su naturaleza IgG.

La hipótesis fisiopatológica más verosímil es que en estos casos se produce una inmunosupresión «excesiva» sobre los linfocitos T que permite a las células B pasajeras constituir un clon que forma anticuerpos anti-A o anti-D, produciendo la crisis hemolítica, que en cierto modo es una reacción humoral del injerto contra el huésped.

Palabras clave: **Trasplante renal. Anemia hemolítica. Ciclosporina A.**

HAEMOLYTIC ANEMIA IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS TREATED WITH CYCLOSPORIN A

SUMMARY

Out of 150 patients with transplanted cadaver kidneys and treated with cyclosporin A, 15 (10 %) had ABO blood group compatibility but not that of their isogroups. Ten Rh+ patients (6.6 %) had received grafts from Rh-donors. One patient of each group presented a haemolytic crisis with hyperbilirubinemia and a sharp fall of hematocrit between the second and third weeks after transplant. One was a group A recipient transplanted with kidney from a group O donor, the other was a Rh+ who had received a Rh-donor kidney. Their respective serum studies showed the presence of anti-A, and anti-D, specific antibodies as shown by indirect-Coombs enzyme phase medium. The study of eluate (Rubin's method) confirmed the presence of specific anti-A and anti-D alloantibodies. In both cases,

Recibido: 3-II-88.

En versión definitiva: 10-V-88.

Aceptado: 12-V-88.

Correspondencia: Dr. M. González-Molina.

Servicio de Nefrología.

Hospital Regional de Málaga.

Camino de Antequera, s/n.

29010 Málaga.

the direct antiglobulin test was positive for IgG and C3d. The results of the serum and eluate serial auto-absorption studies ruled out the possibility of there being other type of antibodies. The characterization of IgG was verified by the fact that treatment with 2-mercaptoethanol did not inhibit the activity of the antibody. The clinical and laboratory data appear to correspond closely with those of the very few cases of allograft recipient mentioned in the literature at the present time, mostly liver transplants, who produced isohemagglutinins and developed hemolytic crises.

It would appear that the specifically anti-T lymphocyte activity of cyclosporin A permits the passenger donor's B lymphocytes to form cellular clones which manufacture antibodies against the recipient blood group or Rh factor system to precipitate an haemolytic crisis by a mechanism resembling that of a graft versus host reaction.

Key words: **Renal transplant. Haemolytic Anemia. Cyclosporin A.**

Introducción

La presencia de anemia hemolítica (AH) por formación de isohemagglutininas anti-A o anti-B en receptores de órganos de grupo sanguíneo A o B que reciben injertos de donantes de grupo O se ha descrito como excepcional en enfermos tratados conjuntamente con azatioprina (Az) y globulina antilinfocítica¹; en cambio, en los tratados con ciclosporina A (CsA), y especialmente en trasplantados de hígado²⁻⁴, puede ser una complicación más frecuente. De los casos publicados, los más llamativos corresponden a tres receptores del grupo sanguíneo A (uno de hígado y dos de riñón) que recibieron el injerto del mismo donante con grupo sanguíneo O y presentaron una AH por anticuerpos anti-A⁵. La AH es autolimitada y aparece, generalmente, entre la segunda y tercera semanas de evolución postrasplante. También puede presentarse en receptores Rh positivos que reciben un riñón de donante Rh negativo. En nuestro grupo de enfermos trasplantados con riñón de cadáver tratados con CsA, dos pacientes presentaron AH. El motivo del estudio es analizar sus características y fisiopatología.

Material y método

Se estudia retrospectivamente en 150 enfermos trasplantados con riñón de cadáver tratados con CsA la frecuencia de AH detectada clínicamente. La selección del receptor, respecto al grupo sanguíneo ABO, se hizo por compatibilidad de grupo, por lo que algunos receptores A, B o AB recibieron riñones de donante O y los receptores AB injertos de donantes A o B. El factor Rh no se tuvo en cuenta, por lo que receptores Rh negativos fueron trasplantados con riñones Rh positivos o viceversa.

Los riñones se extrajeron, salvo contadas excep-

ciones, con corazón latiendo tras el diagnóstico de muerte cerebral. La perfusión se realizó «in situ» con solución de Euro-Collins a 4° C y la conservación en hipotermia simple.

Los receptores se seleccionaron a través de ordenador entre los incluidos en lista de espera, con mejor identidad HLA y en el orden de compatibilidad DR, B y A.

Protocolo de ciclosporina: Cuatro horas antes de la intervención quirúrgica, cada enfermo recibió por vía oral 14 mg/kg. de peso de CsA y en las veinticuatro horas siguientes a la operación un tercio de esta dosis por vía intravenosa en solución glucosada al 5 %, administrada en dos dosis muy lentamente. Posteriormente se siguió tratamiento por vía oral con la dosis inicial dividida en dos tomas diarias, que se iba ajustando según niveles de CsA en sangre total (RIA Sandoz) para mantenerlos alrededor de 800 ng/ml. en las dos primeras semanas y posteriormente entre 400-600 ng/ml.

Protocolo de esteroides: Antes de la intervención quirúrgica cada enfermo recibía 125 mg. de 6-metilprednisolona por vía intravenosa y desde las veinticuatro horas siguientes 30 mg/día de prednisona para enfermos de más de 60 kg. de peso, 25 mg/día para los comprendidos entre 45 y 60 kg. y 20 mg/día para los de menos de 45 kg. En el tercer mes la dosis era de 10 mg/día, y a partir del sexto mes se iniciaba un descenso lento hasta 5 mg/día, dosis que se mantenía indefinidamente.

Los enfermos que presentaron AH fueron sometidos a un protocolo de estudio que comprendía hematocrito, hemoglobina, reticulocitos, bilirrubina indirecta y total, LDH, haptoglobina, test de Coombs directo e indirecto, identificación de la naturaleza del anticuerpo y se descartó por técnicas de autoabsorción del suero y eluido por la presencia de otros aloanticuerpos distintos a los descritos como causantes de la hemólisis.

Resultados

De los 150 enfermos trasplantados tratados con CsA (tabla I), 15 (10 %) tenían compatibilidad de grupo sanguíneo ABO, pero no isogrupo, y 10 (6,6 %) pacientes Rh+ recibieron injertos de donantes Rh-. De estos grupos, dos (8 %) presentaron AH a los catorce y quince días postrasplante de una duración de veinte y ocho días, respectivamente.

La tabla II describe las características de los donantes y receptores de los dos casos con AH, y la tabla III los valores extremos de hematocrito, hemoglobina, reticulocitos, LDH y bilirrubina total. Ambos enfermos necesitaron transfusiones sanguíneas para mantener un hematocrito aceptable.

El test de Coombs directo fue positivo macroscópicamente a IgG y C3d y en el suero de los enfermos se detectó un anticuerpo de especificidad anti-D y anti-A, respectivamente, reactivos en fase de la antiglobulina indirecta; en el eluido de los hematíes (método de Rubin-Eter) se demostró la presencia de anticuerpos de las especificidades mencionadas anteriormente. Tras autoabsorciones del suero y eluido no se detectaron otros anticuerpos; el tratamiento con 2-mercaptoetanol del suero y eluido no inhibió la actividad de los anticuerpos, lo que confirma su naturaleza IgG.

La enferma A había recibido seis transfusiones pretrasplante y una en el acto quirúrgico del grupo O Rh+. Durante la crisis hemolítica recibió tres transfusiones del grupo O Rh- y la investigación de anticuerpos irregulares y pruebas de compatibilidad cruzada fueron negativas; la paciente no había tenido embarazos previos y la donante era múltipara y se desconoce si estaba sensibilizada al antígeno Rh (D). A los catorce días de evolución tiene una AH con 5,9 g. de Hb y todas las unidades de sangre O Rh+ resultaron incompatibles, detectándose una prueba de la antiglobulina directa positiva y en suero la presencia de un anticuerpo de especificidad anti-D.

La hemólisis persistió durante veinte días y a los setenta y nueve días de evolución postrasplante el test de Coombs directo continuaba positivo microscópicamente a IgG y C3d, desapareciendo en el suero la actividad del anticuerpo a partir de los tres meses y

Tabla I. Clasificación de los enfermos según grupo sanguíneo y factor Rh del receptor y donante

Compatibilidad de grupo ABO y factor Rh	Enfermos	A. hemolítica
1	125	0
2	15	1 (6,6 %)
3	10	1 (10 %)

1: Grupo sanguíneo ABO idéntico. 2: Grupo sanguíneo ABO compatible, pero no isogrupo. 3: Receptor Rh+ y donante Rh-.

Tabla II. Características de los enfermos que presentaron anemia hemolítica y de sus donantes

Enfermo	Edad (años)	Sexo	Grupo ABO	Rh	Anticuerpo
A	45	M	O	+	Anti-D
B	30	V	A	-	Anti-A
Donante					
A	57	M	O	-	
B	25	V	O	+	

Tabla III. Datos analíticos de ambos enfermos durante la crisis hemolítica

Enfermo	Hcto. (%)	R (%)	LDH (mU/ml.)	BT (mg/dl.)	H (mg/dl.)	NCsA (ng/ml.)
A	15	154	1.370	7,9	< 10	900
B	16	175	805	5	< 10	940

R: reticulocitos. BT: bilirrubina total. H: haptoglobina. NCsA: niveles de CsA en sangre total.

medio cuando la prueba de la antiglobulina directa se negativizó.

El enfermo B había recibido nueve transfusiones pretrasplante y una durante el acto quirúrgico con sangre A Rh- y la investigación de anticuerpos irregulares y las pruebas de compatibilidad cruzada fueron negativas. La AH se detectó a los quince días postrasplante y tuvo una duración clínica-analítica de ocho días; todas las unidades de sangre del grupo A resultaron incompatibles y la prueba de la antiglobulina directa fue positiva. En el suero y eluido se detectó un anticuerpo de especificidad anti-A, que persistió durante veinticinco días, fecha en la que la prueba de la antiglobulina directa se negativizó. Durante la crisis hemolítica recibió dos transfusiones sanguíneas del grupo O Rh-, con pruebas cruzadas negativas.

Discusión

La aparición de una AH por formación de anticuerpos contra los grupos A o B del receptor en enfermos con trasplante de órganos tratados con CsA puede ser una complicación relativamente frecuente cuando el donante no es isogrupo o con receptor Rh positivo que recibe injerto de donante Rh negativo. Hasta la fecha, esta complicación se ha descrito fundamentalmente en enfermos trasplantados de hígado²⁻⁴ y en algún caso aislado de riñón⁵⁻⁸. Todos los pacientes descritos presentan AH, que puede ser severa, entre los ocho y veintiún días postrasplante, por formación de isohemaglutininas anti-A, anti-B y anti-D; general-

mente son episodios de hemólisis autolimitada, aunque hay descrito algún caso que se ha prolongado durante meses.

Los datos obtenidos apoyan la hipótesis fisiopatológica de que los linfocitos B pasajeros del donante forman un clon celular que reconoce como extraños a los grupos sanguíneos A, B o factor Rh del receptor y forman anticuerpos contra ellos². La instauración de un clon celular productor de anticuerpos en un receptor inmunosuprimido implica el procesamiento del antígeno del receptor por parte de las células presentadoras de antígeno, tanto a las células B pasajeras del donante como a las T del receptor, para que de la colaboración T-B resulte el clon celular secretor; el mecanismo de acción de la CsA permite el procesamiento y presentación de antígeno a las células B y su respuesta secretora. Ello está de acuerdo con el tipo de anticuerpo descubierto (serie IgG), que confirma una respuesta inmune secundaria, sobre la que la CsA tiene menor efecto⁹⁻¹². Los linfocitos T del receptor son los que deben eliminar a las células B pasajeras del donante, y como la CsA es más activa sobre los primeros, no es sorprendente que linfocitos B pasajeros puedan formar un clon proliferante que reconozca como extraños a los antígenos de los grupos sanguíneos A, B o factor Rh y formen anticuerpos contra ellos, iniciando una AH que se mantiene hasta que el clon celular desaparece o se cree una situación de tolerancia al antígeno por contacto permanente. Según esta hipótesis, una menor inmunosupresión sobre las células T favorecería la desaparición de los linfocitos B pasajeros y con ellos de la AH. Basándonos en estos datos, en el segundo enfermo bajamos la dosis de CsA y esteroides y la AH fue más fugaz que en el primero, en el que no se tuvo esta postura terapéutica.

Otras hipótesis alternativas que se pueden barajar son que la CsA puede modificar la capacidad de autorreconocimiento de los linfocitos T supresores moduladores, favoreciendo una respuesta autorreactiva con producción de autoanticuerpos o que células productoras de aglutininas naturales del donante aniden en el receptor y causen la AH; pero las aglutininas naturales anti-A son de clase IgM y los individuos Rh- no poseen de forma natural células productoras de aglutininas anti-D, por lo que, salvo que tal donante hubiera sido sensibilizada previamente con sangre Rh+ o mediante un embarazo con feto Rh+, el fenómeno de la anidación de células B productoras de aglutininas anti-D con una respuesta secundaria no se puede aplicar a este caso.

Como resumen podemos decir que en trasplantados de órganos tratados con CsA, la AH es una complicación posible en caso de donante y receptor con grupo sanguíneo compatible, pero no isogrupo, y con donante Rh- y receptor Rh+, y que en una experiencia de dos casos la postura terapéutica acorde a la primera hipótesis fisiopatológica expuesta supuso la rápida desaparición de la hemólisis.

Agradecimiento

Al doctor Antonio Alonso por sus acertados comentarios durante la elaboración del manuscrito.

Bibliografía

1. Lundgren G, Asaba H, Bergstrom J, Groth C, Magnusson G, Moller E, Strindberg J y Wheel B: Fulminating anti-A autoimmune hemolysis with anuria in a renal transplant recipient: A therapeutic role of plasma exchange. *Clin Nephrol* 16:211-214, 1981.
2. Ramsey G, Nusbacher J, Starzl TE y Lindsay GD: Isohemagglutinins of graft origin after ABO-unmatched liver transplantation. *N Engl J Med* 311:1167-1170, 1984.
3. Najarian JS y Ascher NL: Liver transplantation. *N Engl J Med* 311:1179-1181, 1984.
4. De Oca J, Figueras J, Amargos V, Rafecas A, Jaurrieta E, Jordán C, Fernández-Sevilla A y Basora F: Is there a graft versus host reaction in liver transplantation? (abstracts). European Society for Organ Transplantation. Gothenburg, p. 76, 1987.
5. Bracey AW: Anti-A of Donor Lymphocyte Origin in Three Recipients of Organs from the Same Donor. *Vox Sang* 53:181-183, 1987.
6. De Vecchi A, Zanella A, Egidi F y Ponticelli C: Auto-immune-hemolytic anemia in a cadaver renal transplant recipient treated with Cyclosporine. *Acta Haemat* 73:216-218, 1985.
7. Mangal AK, Grove GH, Sinclair M, Stillwell CF y Reeve CE: Acquired hemolytic anemia due to auto anti-A or auto anti-B induced by group O homograft in renal transplant recipients. *Transfusion* 24:201-205, 1984.
8. Kirste G, Wilms H, Steinhaver HB y Horl W: Hemolytic Anemia in a Patient with Cyclosporine Therapy After Kidney Transplantation. *Transplant Proc* 17:2648-2650, 1985.
9. Canafax DM y Ascher NL: Cyclosporine immunosuppression. *Clin Pharm* 2:515-524, 1983.
10. Lindsey NJ, Harris KR, Norman HB, Smith JL, Lee HA y Llappek M: The effect of cyclosporin A on the primary and secondary immune responses in the rabbit. *Transplant Proc* 12:252-255, 1980.
11. Borel JF, Feurer C, Magnee C y Stahelin H: Effects of the new anti-lymphocytic peptide cyclosporin A in animals. *Immunology* 32:1017-1025, 1977.
12. Hess AD, Tutschka PJ y Santos CW: Effects of cyclosporine on the induction of cytotoxic lymphocytes: role of interleukin-1 and interleukin-2. *Transplant Proc* 15 (suppl 1):32-42, 1983.