

Papel de la fotoaféresis en el tratamiento del rechazo celular agudo refractario en trasplante renal

Role of photopheresis in the treatment of refractory cellular rejection in kidney transplantation

Sr. Director:

La fotoaféresis extracorpórea es una técnica inmunomoduladora basada en los efectos apoptóticos sobre los leucocitos del 8-metoxipsoraleno (8-MOP) y la luz ultravioleta A (UVA), ampliamente utilizada en enfermedades mediadas por células T como el linfoma cutáneo de células T, la enfermedad injerto contra huésped, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico¹. Su uso en profilaxis del rechazo agudo (RA) en trasplante de pulmón y corazón parece prometedor, siendo escasos los artículos publicados sobre su uso en el tratamiento del RA celular refractario al tratamiento convencional en pacientes trasplantados renales.

Presentamos el caso de un paciente de 56 años trasplantado renal de donante cadáver en mayo de 2013. La inducción fue con basiliximab, tacrolimus, micofenolato de mofetilo y corticoides. Evoluciona con función renal inmediata hasta 16 días postrasplante, que cursa con deterioro de la función renal, realizándose biopsia renal percutánea objetivándose RA celular tipo Ib de Banff. Los anticuerpos anti-HLA, anti-MICA y anti-endoteliales eran negativos. Recibió tratamiento de rescate con bolsos de metilprednisolona (3 × 500 mg) y timoglobulina (1,25 mg/kg, dosis total acumulada 410 mg) sin evolución favorable y 17 días después se realiza una segunda biopsia renal, informada como RA celular tipo IIa de Banff, con arteritis intimal leve. Dada la evolución y la refractariedad al tratamiento, con creatinina sérica (Crs) de 2,97 mg/dl se indica fotoaféresis (14 sesiones con periodicidad semanal, equipo Therakos® UVAR XTS® System) y gammaglobulina humana inespecífica (200 mg/kg, dosis total 80 g), objetivándose tras esto mejoría progresiva de función renal, con Crs al alta de 2,3 mg/dl. Posteriormente permaneció 9 meses con la función renal estable, observándose entonces ligero deterioro de la misma con Crs 2,62 mg/dl, decidiéndose nueva tanda de fotoaféresis (6 sesiones semanales) con buena respuesta (Crs actual 7 meses después de 1,9 mg/dl), sin complicaciones infecciosas destacables relacionadas con el tratamiento.

El tratamiento profiláctico con fotoaféresis en trasplante renal añadido a la inmunosupresión estándar ha mostrado mejoría de función renal a 6 meses y aumento de linfocitos T reguladores (Tregs)². En cuanto a su uso en RA refractario, los datos en la literatura son escasos y, en ocasiones, contradictorios; Horina et al. describen 3 pacientes tratados con fotoaféresis con pauta mensual, en los que no se aprecia mejoría de la función renal, volviendo los pacientes a diálisis en pocos meses³. Sin embargo, pautas más frecuentes se han relacionado con mejoría de la función renal en

otras publicaciones⁴. Dall'Ámico et al. describen 4 pacientes con distintos tipos de rechazos celulares, que previamente habían recibido OKT3 con mejoría de función renal tras el primer ciclo de tratamiento, manteniéndose la función renal inalterada un año después, y permitiendo un descenso en la carga inmunosupresora⁵; en este caso se emplearon esquemas semanales, quincenales y mensuales hasta un total de 19 sesiones.

No están plenamente comprendidos los diferentes mecanismos por los que la fotoaféresis ejerce sus efectos beneficiosos; parece tratarse del desencadenamiento de una respuesta inmunomoduladora de linfocitos T alorreactivos expuestos al 8-MOP y a la luz UVA, teniendo probablemente un papel relevante la síntesis de interleucinas (especialmente TNF, IL-10 e IL-6), y el aumento de linfocitos T reguladores (CD4+, CD25+ y FoxP3+), cuyo número aumenta progresivamente tras cada sesión. Estos mecanismos podrían explicar el beneficio en el linfoma cutáneo de células T a partir del 2.º o 3.º mes, mientras que en el RA puedan verse al cabo de pocos días.

En el momento actual, la fotoaféresis utilizada como tratamiento de rescate en casos de RA celular refractario al tratamiento convencional en trasplante renal podría ser útil. Son necesarios estudios más amplios para probar su eficacia y seguridad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adamski J, Kinard T, Ipe T, Cooling L. Extracorporeal photopheresis for the treatment of autoimmune diseases. *Transfus Apher Sci.* 2015;52:171-82.
2. Kusztal M, Koscielska-Kasprzak K, Gdowska W, Zabinska M, Myszk M, Klak R, et al. Extracorporeal photopheresis as an antirejection prophylaxis in kidney transplant recipients: Preliminary results. *Transplant Proc.* 2011;43:2938-40.
3. Horina JH, Mullegger RR, Horn S, Holzer H, Halwachs G, Kerl H, et al. Photopheresis for renal allograft rejection. *Lancet.* 1995;346:61.
4. Wolfe JT, Tomaszewski JE, Grossman RA, Gottlieb SL, Naji A, Brayman KL, et al. Reversal of acute renal allograft rejection by extracorporeal photopheresis: A case presentation and review of the literature. *J Clin Apher.* 1996;11:36-41.

5. Dall'Amico R, Murer L, Montini G, Andreetta B, Franco-Zanon G, Zacchello G, et al. Successful treatment of recurrent rejection in renal transplant patients with photopheresis. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:121-7.

Ernesto José Fernández^a, Celia López^{a,*}, Ana Ramírez^a, Rita Guerra^a, Lucía López^a, Fernando Fernández^b, Manuel Tapia^b y César García-Cantón^a

^a Unidad de Trasplante Renal, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

^b Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Celia.loap@gmail.com (C. López).

0211-6995/© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.06.023>

Late onset of de novo atypical hemolytic-uremic syndrome presented on a simultaneous pancreas and kidney transplant recipient successfully treated with eculizumab

Presentación tardía de síndrome hemolítico-urémico atípico de novo en receptor de trasplante reno-pancreático resuelto con eculizumab

Dear Editor,

Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is an extremely rare, genetic, chronic, and progressive inflammatory disease¹ caused by defects in complement system. These defects result in systemic thrombotic microangiopathy involving damage to multiple organ systems including renal dysfunction.¹⁻⁷ Genetic mutations have been detected in around 50% of the reported cases. Regarding renal transplant patients, expanded criteria donors, infection by cytomegalovirus or BK, use of CNI or m-TOR inhibitors and antibody-mediated rejection (AMR) have been related to de novo post-transplant aHUS.⁸ Graft failure is reported in 60-90% of patients within 1 year.¹⁰ Eculizumab is a monoclonal antibody that binds to C5 complement protein avoiding the formation of the cell membrane attack complex.^{6,7} We report herein a case of late onset of de novo post-transplant aHUS on a simultaneous pancreas and kidney recipient with severe systemic manifestations, without presenting acute graft rejection, successfully treated with limited doses of eculizumab remaining stable after one year of follow-up.

A 46-year-old woman with end stage renal disease secondary to type 1 Diabetes Mellitus underwent simultaneous pancreas and kidney transplant on October 2012 from deceased donor. Received induction with Basiliximab and maintenance treatment with mycophenolate mofetil, tacrolimus, and prednisone. Pancreatic and renal function were stable, creatinine (SCr) of 110 µmol/L. Tacrolimus through levels remained between 6 and 8 ng/ml. Seven months after transplant presented fever, abdominal pain, diarrhea and vomiting, acute graft dysfunction (SCr 438 µmol/L) and thrombocytopenia (53 × 10⁹/L). She developed progressive anemia

and thrombocytopenia and worsening of renal function requiring dialysis. Pancreas graft function remained preserved. Thrombotic microangiopathy (TMA) was detected with lactate dehydrogenase (LDH) up to 1500 UI/L, undetectable haptoglobin and schistocytes. C3 was low, ADAMTS 13 of 79% and Shigella toxin was negative. Urinary tract infection by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-klebsiella was present. Initial biopsy confirmed findings of TMA with severe tubulo-interstitial involvement and some focal glomerular involvement, without features of acute rejection. Discontinuation of tacrolimus, antibiotic treatment with meropenem and daily plasma exchange (PE) for 10 days were performed. The patient did not respond to therapy. Second renal biopsy showed persistent signs of TMA, worsening involvement of glomeruli with mesangiolysis without rejection (Fig. 1). Treatment with Eculizumab was started with 4 doses of 900 mg Eculizumab iv on a weekly basis, showing improvement of renal function, cessation of hemodialysis and hemolysis. Genetic screening did not detect mutations on factor I, factor H or factor MCP genes. Risk haplotype in heterozygosis for factor H and MCP genes were observed. Study of the complement alternate pathway showed low factor C3, factor H, normal expression of MCP (membrane cofactor protein) and negative anti-factor H antibodies. A third biopsy was performed showing predominance of chronic lesions of TMA and mild signs of acute TMA with interstitial fibrosis of 5-10% and some microhemorrhages, with ATN (Fig. 2). New course of 3 daily PE and final dose of 1200 mg of Eculizumab iv were prescribed. She presented normalized C3, LDH, haptoglobin, hemoglobin and platelets. At discharge Scr was 300 µmol/L. Immunosuppressive maintenance therapy at discharge was prednisone and mycophenolate mofetil. Renal function continued to improve