

Trasplante renal en receptores hiperinmunizados

J. Andreu *, F. Oppenheimer *, J. Martorell **, M. J. Ricart *, J. Vilardell *, M. L. Amoedo * y J. M. Campistol *

* Unidad Trasplante Renal. ** Servicio Inmunología. Hospital Clínico. Barcelona.

RESUMEN

A fin de facilitar el trasplante en los hiperinmunizados (HI) se realizó sistemáticamente un cross-match (Xm) «screening» de cada donante con los HI de su grupo sanguíneo. Si alguno resultaba negativo se realizaba el Xm anti-T y anti-B a 5 y 22° ó 37° C con todos los sueros almacenados y el actual. Sólo se excluyeron de trasplante los HI con Xm actual anti-T positivo a 22°.

En total trasplantamos 70 HI entre 1983 y 1988. La peor evolución se observa en los HI con un nivel de anticuerpos (Ac) entre 75-100 %; los HI con Ac entre 50-75 % presentaban una evolución similar a los no hiperinmunizados (57,6, 75,3 y 83,2 %, respectivamente).

No se observa peor evolución en los HI retrasplantados que en los sometidos a un primer trasplante. No se observa mejor evolución en los que presentan la condición de hiperinmunizados (Ac 50 %) antes del trasplante. La diferencia tampoco es significativa en los que negativizan totalmente sus Ac, aunque parece tienden a evolucionar mejor. El Xm anti-T positivo previo no influye en los no HI ni en los HI con un nivel de Ac entre 50-75 %, pero es un factor de muy mal pronóstico en los HI con Ac > 75 % (sólo 38 % de los injertos sobreviven más de un año).

El Xm anti-B positivo es un factor de mejor pronóstico. No observamos la influencia de la compatibilidad DR en los HI, pero parece evolucionan mejor los más compatibles HLA-A, B.

Palabras clave: **Trasplante. Hiperinmunizados. Prueba cruzada.**

RENAL TRANSPLANTS IN HYPERIMMUNIZED PATIENTS

SUMMARY

Many authors have demonstrated that a positive cross-match (Xm) with non current serum is not harmful for kidney transplantation. We transplant hyperimmunized (HI) recipients when T-Xm is negative with current serum, independtly of HLA matching and previous Xm.

We systematically performed a «screening Xm» between any donnor and HI recipients with the same blood-group. If there was a recipient with a negative «screening XM», an anti T and anti B Xm at 5 and 21 or 37° C with all non current and current serums were performed. The only condition for transplantation was a negative T-Xm at 22° C with current serum.

Seventy HI patients were transplanted from 1983 to 1988. Poorest results were observed in HI recipients with a titre of antibody (Ab) higher than 75 %. HI recipients with Ab between 50-75 % has good results as the non-HI recipients.

Recibido: 22-IX-88.
En versión definitiva: 28-II-89.
Aceptado: 28-II-89.

Correspondencia: Dr. Jorge Andreu.
Unidad de Trasplante Renal.
Hospital Clínic i Provincial.
Villarroel, 170.
08036 Barcelona.

There were no differences between the HI patients with the second or the third transplant and the first transplant. There were no better results in HI recipients with Ab under 50 %. Differences were not significant among the HI patients whose Ab became negative before transplantation.

A positive T Xm with non current serum was not dangerous in non HI or HI patients with Ab between 50-75 %, but the HI recipients with Ab higher than 75 % and a previous positive T-Xm had the worst results (table III). HI recipients with a positive B Xm had better graft survival. We did not find better results in recipients with fewer HLA-DR mismatches but results seem to be better in those with 0-1 HLA A and B mismatches.

Key words: **Transplant. Hyperimmunized patients. Crossmatch.**

Introducción

Las posibilidades de trasplante en los hiperinmunizados son muy pequeñas, sensiblemente inferiores a las de los no hiperinmunizados^{1, 2}.

Habitualmente se exige en estos casos una alta compatibilidad HLA y la negatividad del *cross-match* (Xm) anti-T en todos los sueros previos junto, lógicamente al suero inmediato a la cirugía.

El cumplimiento de ambas normas es difícil, y de ahí que estos receptores tiendan a acumularse en lista de espera. El nivel de hiperinmunizados ha ido creciendo en la lista de espera de Cataluña del 18 % en 1983 al 29 % en 1987².

Los esfuerzos para potenciar el intercambio de órganos a nivel internacional para los pacientes muy inmunizados han resultado poco satisfactorios, salvo meritorias excepciones³.

Los trabajos de Cardella^{4, 5}, demostrando la posibilidad del trasplante de receptores con un Xm previo anti-T positivo, nos impulsaron a aplicar criterios menos estrictos a los hiperinmunizados: si el Xm con el suero inmediato a la cirugía es negativo, aceptamos el trasplante, con independencia de la compatibilidad HLA y de un Xm previo positivo.

Pretendemos examinar los resultados conseguidos a fin de establecer qué aspectos parecen aceptables y cuáles inaceptables de esta política, examinando especialmente la influencia del nivel máximo de anticuerpos, de la evolución de los mismos hasta el momento del trasplante, de la compatibilidad HLA, del Xm anti-T o anti-B y del hecho de haber fracasado un trasplante previo.

Material y métodos

Desde marzo de 1983 a marzo de 1988 hemos trasplantado un total de 395 enfermos, 65 con riñón de emparentado y los restantes con riñón de cadáver. No se excluye ningún injerto perdido cualquiera que sea la causa.

La investigación de anticuerpos linfocitotóxicos se

hizo regularmente en los pacientes en lista de espera siguiendo la técnica habitual de microlinfocitotoxicidad frente a un panel escogido de células, intentando la representación equilibrada de todos los antígenos HLA.

Setenta receptores de los 385 trasplantados presentaron un nivel máximo de anticuerpos entre 50 y 100 % (hiperinmunizados); los restantes tenían un nivel máximo entre 0 y 50 % (no hiperinmunizados). Entre estos dos grupos no existen diferencias significativas en cuanto a otros factores de riesgo, como edad superior a cincuenta años o enfermedad diabética. No existen tampoco diferencias en el porcentaje de trasplantados con riñón emparentado. Lógicamente, las diferencias son significativas ($p < 0,005$) en cuanto al porcentaje de retrasplantes: 34,3 % de los hiperinmunizados frente al 9,8 % de los no hiperinmunizados.

El nivel máximo de anticuerpos era entre 75 y 100 % en 32 receptores y entre 50 y 75 % en los restantes 38 hiperinmunizados.

Se prepararon placas de Terasaki con el último suero disponible de cada receptor hiperinmunizado, agrupándolos según grupo sanguíneo. Se realizó sistemáticamente un «Xm screening» con la placa correspondiente al grupo sanguíneo de cada donante disponible. Si algún hiperinmunizado daba un resultado negativo se realizaba el Xm anti-T y anti-B a 5, 22 ó 37° C con todos los sueros almacenados y el actual. La única condición de exclusión de trasplante fue la existencia de un Xm anti-T positivo con el suero actual. Los pacientes hiperinmunizados fueron introducidos progresivamente en este programa, lo que ha permitido que el 17,7 % de los trasplantes realizados durante este período fueran para hiperinmunizados, cuando en Cataluña sólo el 6,5 % de los trasplantes realizados en 1983 fueron realizados a hiperinmunizados.

Se consideró positivo el Xm anti-T si la reacción era positiva a 22° (independientemente de si lo era o no a 5°). Se consideró positivo el Xm anti-B si la reacción era negativa frente a los linfocitos T y era positiva frente a linfocitos B a 22° (lo fuera o no a 5°).

Se consideró que el Xm B positivo sólo a 5° sería debido a autoanticuerpos y por ello no se incluye en esta revisión dentro de los positivos.

Excepto nueve pacientes, el resto de hiperinmunizados fueron tratados con ciclosporina, bien sea en monoterapia (12-14 mg/kg), bien sea en bajas dosis (6-8 mg/kg), asociada a azatioprina (1-2 mg/kg).

Resultados

La supervivencia actuarial del injerto al año es del 83,27 % entre los 325 no hiperinmunizados y del 67,11 % entre los 70 hiperinmunizados, $p < 0,005$ (fig. 1). En la figura 2 se presentan las curvas de supervivencia actuarial del injerto en función del nivel de anticuerpos. Las diferencias son estadísticamente muy significativas entre los no hiperinmunizados y los hiperinmunizados, con un nivel de anticuerpos superior al 75 %, pero no son significativas cuando los anticuerpos están comprendidos entre el 50 y el 75 % ($p = 0,12$ entre los dos grupos de hiperinmunizados).

La supervivencia del injerto (tabla I) es igual entre los 24 hiperinmunizados que habían sido previamente trasplantados (68,51 %) y los 46 que no habían sido trasplantados (66,43 %). La evolución del injerto no es mejor en los que reducen sus anticuerpos a un nivel inferior al 50 % y tampoco alcanza valor significativo la mejor evolución del grupo que llega a negativizar totalmente sus anticuerpos (74,51 %) frente a los que no los negativizan (63,24 %) (tabla II), y ello tanto si se considera globalmente el grupo de hiperinmunizados como si sólo se considera el grupo con un nivel de anticuerpos superior al 75 %.

En 10 de los 325 receptores no hiperinmunizados

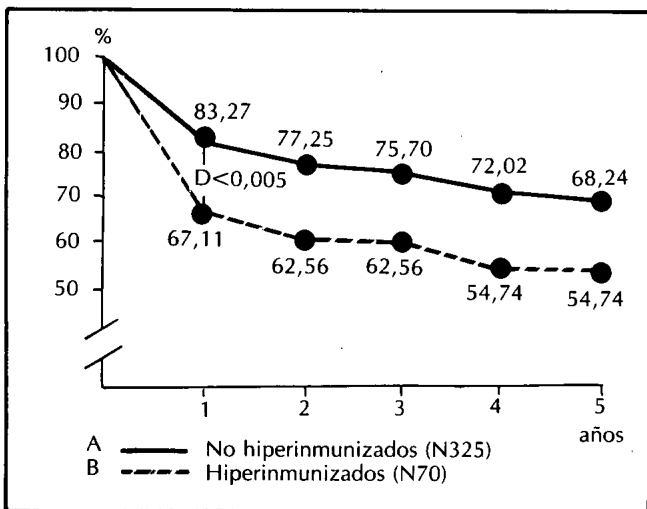


Fig. 1.—Supervivencia actuarial del injerto renal en receptores no hiperinmunizados e hiperinmunizados.

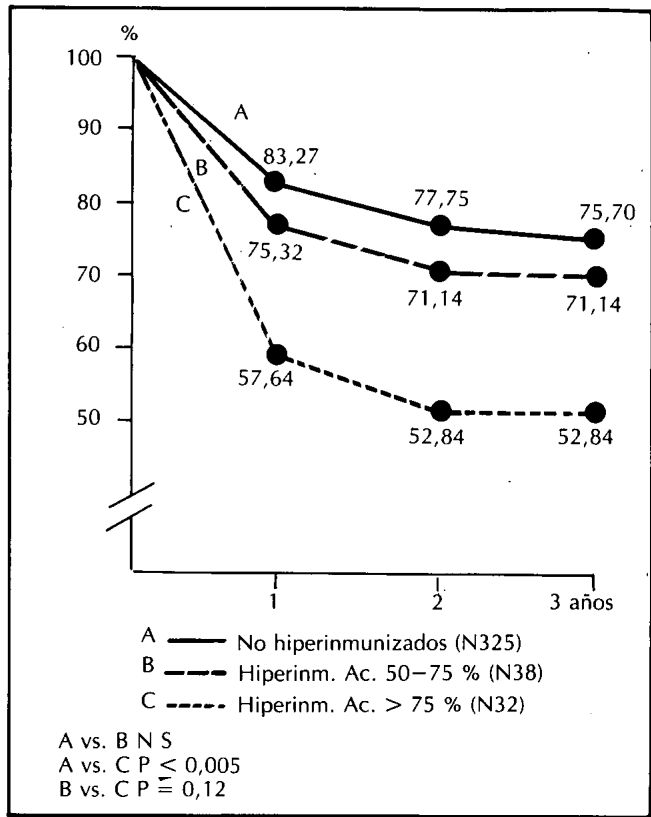


Fig. 2.—Supervivencia actuarial del injerto renal en receptores no hiperinmunizados, hiperinmunizados con un nivel de anticuerpos entre 50/75 % e hiperinmunizados con un nivel de anticuerpos superior al 75 %.

Tabla I. Influencia de trasplantes previos en hiperinmunizados. Supervivencia del injerto al año

Retrasplantados (N:24)	68,51 %	NS
No retrasplantados (N:46)	66,43 %	

Tabla II. Influencia de la evolución de AC en hiperinmunizados. Supervivencia del injerto al año

Reducción de antic. a < 50 %	(N:53)	68,42 %	NS
Persistencia de antic. a > 50 %	(N:17)	64,70 %	
Negativización de antic.	(N:24)	74,51 %	NS
No negativización de antic.	(N:46)	63,24 %	

se encontró un Xm anti-T positivo con uno o varios sueros previos, y lo mismo sucedió en 18 de los 70 hiperinmunizados.

Entre los 10 no hiperinmunizados con Xm anti-T positivo previo, sólo un receptor pierde su injerto dentro del primer año, mientras que de los 18 hiperinmunizados con Xm positivo previo, nueve perdie-

ron el injerto ($p < 0,05$). En los trasplantados con un nivel de anticuerpos superior al 75 %, la pérdida de injertos es mucho más elevada (ocho de 13), y excepto uno se pierden antes de transcurridos tres meses del trasplante. En los hiperinmunizados con un nivel de anticuerpos entre 50 y 75 %, el Xm anti-T positivo previo no significa una pérdida de injertos estadísticamente superior (uno de cinco) al que se produce en los no hiperinmunizados (tabla III).

Veinte receptores presentaron un *cross-match* anti-B positivo; 12 de éstos no eran hiperinmunizados; los ocho restantes lo eran (cinco con un nivel de anticuerpos entre 50 y 75 % y tres con nivel superior a 75 %). Sólo tres de estos injertos han fracasado: dos no hiperinmunizados (a los 11 días y a los 14 meses del trasplante) y uno hiperinmunizado (a los 39 meses del trasplante). La supervivencia actuarial del injerto al año es del 63,16 % entre los 62 hiperinmunizados con *cross-match* anti-B negativo y del 100 % entre los ocho con Xm anti-B positivo ($p < 0,005$). En los no hiperinmunizados también es superior la supervivencia del injerto al año cuando existe un Xm anti-B positivo, pero esta diferencia no alcanza un valor significativo (tabla IV).

La supervivencia del injerto al año es sensiblemente igual entre los hiperinmunizados que no tienen incompatibilidad DR y los que tienen una-dos incompatibilidades DR. Se observa mejor evolución en los que tienen cero-una incompatibilidad A-B frente a los que tienen dos-cuatro incompatibilidades (supervivencia al año del 74,43 % y del 61,81 %, respectivamente), pero la diferencia no es estadísticamente significativa (tabla V).

Discusión

Nuestra casuística confirma los datos de la práctica totalidad de revisiones, que demuestran una peor evolución del injerto en los receptores hiperinmunizados^{6, 7}, si bien con niveles de anticuerpos entre 50 y 75 % los resultados son muy cercanos a los conseguidos en los no hiperinmunizados. Estos resultados justifican la opinión de quienes consideran hiperinmunizados sólo a los receptores con nivel de anticuerpos superior al 75 %^{6, 8}, aunque en la mayoría de revisiones sigue considerándose hiperinmunizado el paciente con anticuerpos activos contra más del 50 % de células del panel^{1, 3}.

No se observa mejor evolución en los que reducen el nivel de sus anticuerpos por debajo del 50 % antes del trasplante, a no ser que se hagan negativos, y en este caso la diferencia no es estadísticamente significativa. Otros autores han llegado a las mismas conclusiones^{8, 9}. Este hecho, junto a los pobres resultados en los hiperinmunizados con más del 75 % de anticuerpos y un Xm previo anti-T positivo, apoyan

Tala III. Influencia del Xm anti-T positivo previo. Supervivencia del injerto al año

No hiperinmunizados	(N:10)	90 %	a
Hiperinmunizados	(N:18)	49,38 %	b
Antic. > 75 %	(N:13)	38,46 %	c
Antic. 50-75 %	(N:5)	80 %	d

a vs.b $p < 0,05$, a vs.c $p < 0,05$, a vs.d NS

Tabla IV. Influencia del Xm anti-B positivo. Supervivencia actuarial del injerto

No hiperinmunizados	Xm B + (N:12)	91,66 %	NS
	Xm B - (N:13)	82,93 %	
Hiperinmunizados	Xm B + (N:8)	100 %	$p < 0,05$
	Xm B - (N:6)	63,16 %	

Tabla V. Influencia de la compatibilidad HLA en hiperinmunizados. Supervivencia del injerto al año

0 incompatibilidades DR	67,76 %	NS
1-2 incompatibilidades DR	67,74 %	
0-1 incompatibilidades AB	74,43 %	NS
2-4 incompatibilidades AB	61,81 %	

la existencia de cierta «memoria inmunológica» en la sensibilización HLA, memoria que parece poco importante en los que presentan un grado de sensibilización menor, pero que es importante en los más intensamente inmunizados. Parece lógico admitir esta conclusión, ya que la memoria inmunitaria es una realidad demostrada en otras situaciones clínicas y parecería extraño que no existiera en el trasplante renal.

Estos hechos nos indican el fracaso parcial del planteamiento que nos hicimos: facilitar el trasplante en los hiperinmunizados, suponiendo que no eran precisas tan exigentes condiciones inmunológicas. Nuestra suposición se ha confirmado en los que tienen un nivel de sensibilización no muy elevado (nivel máximo de anticuerpos inferior al 75 %), pero no se ha confirmado en los que tienen el nivel de anticuerpos más alto. Estos últimos son el grupo más problemático y la exigencia de un Xm negativo previo y actual para su trasplante implica en la práctica exigir una muy elevada compatibilidad HLA, que dificulta en gran manera su trasplante. Poder trasplantar sin grandes exigencias a los hiperinmunizados con nivel de anticuerpos entre 50 y 75 % es ya un dato muy importante.

Muchos estudios^{4, 5} han insistido en la inocuidad del Xm positivo previo, pero no se ha investigado

cuál es el resultado del trasplante en estos receptores según el nivel de sensibilización.

Es posible que entre los trasplantados con Xm previo anti-T positivo, una mayoría tuviera un nivel de anticuerpos no muy elevado (inferior al 75 %), que luego habría descendido, mientras que los más altamente inmunizados estarían poco representados en estas casuísticas.

Nuestro análisis demuestra que pueden trasplantarse con excelentes resultados, aunque el Xm previo sea positivo, los no hiperinmunizados o hiperinmunizados con nivel de anticuerpos máximo entre 50 y 75 %, pero que los más altamente hiperinmunizados son un grupo de alto riesgo por su mayor memoria inmunológica.

Mucho se ha discutido sobre el significado de un Xm anti-B positivo. Por lo general, se acepta que los anticuerpos dirigidos contra el linfocito B activos sólo en frío (autoanticuerpos) no son perjudiciales y probablemente resultan beneficiosos para la evolución del trasplante^{10, 11}, pero es mucho más discutible la importancia de los aloanticuerpos anti-B¹²⁻¹⁴. Nuestros datos apoyan a los que aseguran que los aloanticuerpos anti-B también son beneficiosos para el trasplante.

Sin embargo, no pensamos que pueda afirmarse sin reservas el papel beneficioso de estos anticuerpos. Dada la mayor concentración de antígenos HLA de clase I en la membrana del linfocito B que del linfocito T, puede aparecer un Xm anti-B positivo con Xm anti-T negativo, simplemente porque el nivel de anticuerpos circulantes sea bajo (antes o después de aparecer un nivel suficiente para dar un Xm anti-T positivo). Por ello desaconsejamos considerar beneficioso el Xm anti-B positivo que aparezca poco después (v. gr., seis meses) de negativizarse un Xm anti-T previo positivo o poco antes de positivizarse un Xm hasta entonces negativo. Distinto significado es el del Xm anti-B que no va ni precedido ni seguido de un anti-T positivo, y esto es lo que acontece en los hipersensibilizados de nuestra casuística. También podría ser ésta la explicación de la disparidad de criterios en la valoración del efecto del Xm positivo anti-B por aloanticuerpos en el trasplante renal.

En cuanto al valor de la compatibilidad HLA en los hiperinmunizados, nuestros resultados apoyan la mejor evolución en los más altamente compatibles HLA-A,B^{15, 16}, si bien el análisis de sólo 70 hiperinmunizados no nos permite encontrar valor estadísticamente significativo. Por contra, no apoyamos algunas revisiones que dan un mayor valor a la compatibilidad DR en estos receptores^{17, 18}.

De acuerdo con nuestros datos, sólo debería considerarse hiperinmunizado el portador de un nivel de anticuerpos superior al 75 %, único grupo de sensibilizados en el que el trasplante ofrece un resultado claramente peor.

No ofrecen mejores resultados los hiperinmunizados, que pierden esta condición antes del trasplante. Tampoco alcanza significación estadística la mejor evolución de los que negativizan todos sus anticuerpos antes del trasplante. La existencia de un Xm anti-B positivo sin relación a un anti-T positivo.

Un Xm anti-T positivo previo es un factor de muy mal pronóstico en los receptores con un nivel de anticuerpos superior al 75 %, careciendo de este significado en los no hiperinmunizados o en los hiperinmunizados con un nivel de anticuerpos inferior al 75 %.

La alta compatibilidad HLA-A, B mejora los resultados del trasplante en estos receptores, no observándose el efecto de la compatibilidad DR.

Bibliografía

1. Goeken NE: Hyperimmunized patients, a group at risk in kidney transplantation. En *Transplantation and Clinical Immunology*, XVIII. Touraine JL, Traeger J, Bétuel H, Dubernad JM, Revillard JP, Triau R eds., pp. 203-212. Excerpta Medica. Amsterdam, 1986.
2. Catalunya Transplantament. Informe 1987. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalidad de Cataluña.
3. Opelz G: Priority allocation of cadaver kidneys to highly presensitized transplant recipients. *Transplant Int* 1:2-5, 1988.
4. Cardella CJ, Falk JA, Nicholson MJ, Harding MJ y Cook GT: Successful renal transplantation in patients with T-cell reactivity to donor. *Lancet* II:1240-1242, 1982.
5. Falk JA, Cardella CJ, Halloran P, Robinette M, Arbus G y Bear R: Transplantation can be performed with positive (non-current) crossmatch. *Transplant Proc* XVII:1530-1532, 1985.
6. Opelz G: Kidney transplantation in sensitized patients. *Transplant Proc* XIX:3737-3741, 1987.
7. Sinclair NRSTC, Stiller CR, Jeffery JR y Keown PA: Multivariate analysis of risk factors leading to kidney graft loss in cyclosporine-treated patients. *Transplant Proc* XX, suppl. 1:350-352, 1988.
8. Lamm LU, Madsen M y Fjeldborg D: Outcome of kidney transplantation in highly sensitized patients in Scandiatransplant. *Transplant Proc* XIX:729-730, 1987.
9. Sanfilippo F, Vaughn WK, Spees EK y Bollinger RR: Influence of changes in pretransplant sensitization on patient and graft survival in cadaver renal transplantation. *Transplantation* 38:124-129, 1984.
10. Ettinger RB y Terasaki PI: Successful renal allografts across a positive cross-match for donor B lymphocyte alloantigens. *Lancet* II:56-58, 1976.
11. Iwaki Y, Terasaki PI, Park MS y Billing R: Enhancement of human kidney allografts by cold B-lymphocyte cytotoxins. *Lancet* I:1228-1229, 1978.
12. D'Aprice AJF y Tait BD: Improved survival and function of renal transplants with positive B cell crossmatches. *Transplantation* 27:324-328, 1979.
13. Fauchet R, Campion JP, Genetet B, Merdrignac JP, Cartier F y Launois B: B cell-positive crossmatch has no influence on cadaveric kidney graft survival. *Transplant Proc* XVII:2474-2476, 1985.
14. Noreen HJ, Van der Hagen E, Bach FH, Fryd D, Ascher N, Simmons RL y Najarian JS: Renal allograft survival in patients with positive donor-specific B lymphocyte crossmatches. *Transplant Proc* XIX:780-781, 1987.
15. Festenstein H, Sachs JA, Paris AMI, Pegrum GD y Moorhead

- JF: Influence of HLA matching and blood-transfusion on outcome of 502 London transplant group renal-graft recipients. *Lancet* I:158-161, 1976.
16. Pfaff WW, Vaughn WK y Sanfilippo F: Effect of class I HLA matching on graft survival in sensitized patients. *Transplant Proc* XIX:716-719, 1987.
 17. Hendriks GFJ, Lange P, Persijn GG y Van Rood JJ: Cyclosporine A, hyperimmunized patients and renal retransplantation. *Transplant Proc* XIX:733-734, 1987.
 18. Klouda PT, Ray TC, Kirkpatrick J y Bradley BA: Graft survival in highly sensitized patients. *Transplant Proc* XIX:3744-3745, 1987.