

Original breve

Trasplante renal de donante vivo entre gemelos monocigotos sin inmunosupresión de mantenimiento

Ana Sánchez-Escuredo^{a,*}, Alberto Barajas^b, Ignacio Revuelta^a, Miquel Blasco^a, Federic Cofan^a, Núria Esforzado^a, María José Ricart^a, Vicens Torregrosa^a, Josep Maria Campistol^a, Federic Oppenheimer^a y Fritz Diekmann^a

^a Sección de Nefrología, Hospital Clinic Barcelona, Barcelona, España

^b Sección de Nefrología, Hospital de Guadalajara, Guadalajara, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de noviembre de 2014

Aceptado el 1 de febrero de 2015

On-line el 8 de julio de 2015

Palabras clave:

Trasplante renal de donante vivo

Inmunosupresión

Monocigotos

RESUMEN

Los pacientes trasplantados de riñón de gemelo monocigótico reciben en un 60% de los casos algún tipo de inmunosupresión estándar a pesar de la imposibilidad teórica para generar una respuesta aloinmune. El objetivo de este estudio es evaluar la respuesta clínica de los receptores renales de donante vivo de gemelo monocigoto sin tratamiento inmunosupresor. **Método:** Estudio observacional retrospectivo entre 1969 y 2013 de pacientes trasplantados renales de donante vivo entre gemelos monocigotos. Se ha recogido edad y enfermedad primaria del receptor, función renal, supervivencia renal y global. El protocolo inmunosupresor consistía en la administración de una dosis única intraoperatoria de 500 mg de metilprednisolona sin otra inmunosupresión de mantenimiento.

Resultados: Se identificó a 5 receptores renales de gemelos idénticos en nuestro centro. Edad media en el momento del trasplante 33 años (27-39). La supervivencia a un año de los pacientes y el injerto fue del 100%. La creatinina media al año fue de $0,96 \pm 0,2$ y al último seguimiento de $1,2 \pm 0,37$ mg/dl. Dos pacientes fallecieron con injerto funcional más de 15 años después del trasplante (uno debido a melanoma y otro debido a un evento cardiovascular). Se perdió el seguimiento de un paciente al año del trasplante. Los 2 pacientes restantes están vivos 18 meses y 42,5 años después del trasplante, respectivamente, con injerto funcionante.

Conclusión: El trasplante renal entre gemelos monocigotos ofrece excelentes resultados clínicos. Probablemente el tratamiento inmunosupresor para inhibir la respuesta aloinmune es innecesario en estos casos cuando se haya comprobado la cigosidad.

© 2015 The Authors. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: asanchee@clinic.ub.es, asanchezescoredo@gmail.com (A. Sánchez-Escuredo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.06.006>

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

Kidney transplant from a monozygotic twin living donor with no maintenance immunosuppression

ABSTRACT

Keywords:

Kidney transplant from living donor
Immunosuppression
Monozygotes

Standard immunosuppression is used in about 60% of patients receiving kidney grafts from their monozygotic twins living donor although an alloimmune response can not take place. The aim of the study was to assess the clinical response in patients receiving renal grafts from a monozygotic twin living donor when no immunosuppressive therapy is used.

Methods: This is a retrospective observational study of patients receiving kidney grafts from their monozygotic twins from 1969 to 2013. The following data were recorded: age, renal graft recipient's primary disease, renal function, renal survival and overall survival. Immunosuppressive therapy included a single intraoperative dose of methylprednisolone 500 mg and no maintenance immunosuppression.

Results: Five patients with kidney grafts from their monozygotic twins were identified in our centre. Mean age at transplantation was 33 years (27-39). One-year overall survival and graft survival were 100%. Mean creatinine level was 0.96 ± 0.2 one year after transplantation, and 1.2 ± 0.37 mg/dl at most recent follow-up. Two patients died with a functional graft more than 15 years after kidney transplantation (causes were melanoma and cardiovascular event respectively). Follow-up was lost in a patient one year after transplantation. Two patients are alive with a functioning graft at 18 months and 42.5 years after transplantation respectively.

Conclusion: Kidney transplantation from a monozygotic twin living donor is associated with excellent clinical outcomes. Immunosuppressive therapy to suppress alloimmune response is probably unnecessary if zygosity has been confirmed.

© 2015 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Nefrología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El trasplante renal de donante vivo entre gemelos monocigotos, aunque es un evento poco frecuente, puede ser considerado como el trasplante renal ideal, dada la buena supervivencia renal y global que presentan. Además, representan una oportunidad para minimizar o eliminar el tratamiento inmunosupresor.

En 1954, Murray et al. llevaron a cabo el primer trasplante renal exitoso entre 2 gemelos monocigotos sin tratamiento inmunosupresor¹. Después del éxito de este trasplante, se reportaron en la década de los 50 y 60 diferentes series de casos en todo el mundo con buena supervivencia renal²⁻⁵. Posteriormente, con la introducción de la inmunosupresión moderna en la década de los 70, con tal de evitar el rechazo agudo y la recurrencia de la enfermedad primaria, los pacientes trasplantados de donante gemelo monocigoto empezaron a recibir tratamiento inmunosupresor de mantenimiento, a pesar de la supuesta ausencia de respuesta aloinmune al tratarse de gemelos monocigotos^{6,7}. Actualmente, no existen estudios aleatorizados ni guías clínicas que evalúen qué tipo o dosis de inmunosupresión se tiene que administrar en trasplantes renales de gemelos monocigotos. Existen revisiones en las que se recomienda el uso de metilprednisolona en dosis única y la utilización de otros inmunosupresores durante un período corto⁸. También hay series de casos de trasplantes renales entre gemelos monocigotos que minimizan el

tratamiento inmunosupresor, o no realizan tratamiento, con buena evolución renal⁹⁻¹².

Para evaluar la necesidad de realizar o de interrumpir la terapia inmunosupresora de mantenimiento, se ha propuesto en este tipo de trasplantes realizar análisis de cigocidad mediante el análisis de ADN para conocer las diferencias entre gemelos monocigotos (aquellos que comparten el 100% de los genes) y los gemelos dicigotos (aquellos que comparten aproximadamente el 50% de los genes)¹³.

El objetivo de este estudio es evaluar la respuesta clínica de los receptores renales de donante vivo de gemelo monocigoto realizados en nuestro centro sin tratamiento inmunosupresor de mantenimiento.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo de los trasplantes renales de donante vivo entre gemelos monocigotos realizados en el Servicio de Nefrología y Trasplante Renal del Hospital Clínic de Barcelona, entre 1969 (primer trasplante renal realizado en el hospital) y 2013.

Se identificó a 5 pacientes trasplantados renales de donante vivo entre gemelos monocigotos. Se recogieron datos clínicos y analíticos a un año y en el último seguimiento. No se analizó la monocigocidad mediante técnicas de ADN, asumiéndose cigocidad por tipaje HLA.

Los 5 pacientes recibieron como tratamiento inmunosupresor el día del trasplante una dosis única de 500 mg de metilprednisolona en quirófano. No se inició ningún otro tratamiento inmunosupresor. No recibieron profilaxis contra citomegalovirus.

Resultados

La edad media de los 5 receptores de trasplante renal de gemelos idénticos fue en el momento del trasplante de 27 años (rango 20-39). Todos los pacientes compartían grupo sanguíneo y 6 identidades HLA. Un paciente fue trasplantado preventivamente. La causa de la enfermedad renal terminal no se logró identificar en 3 pacientes. Un paciente presentaba glomerulonefritis membranoproliferativa y un paciente (trasplantado preventivamente) presentaba nefropatía intersticial.

La supervivencia de los pacientes y de los injertos a un año fue del 100%. La creatinina media al año fue de $0,96 \pm 0,2$ mg/dl. A los 5 años la supervivencia del paciente y la renal fue del 100%. La creatinina media fue de $1,2 \pm 0,37$ mg/dl. Un paciente falleció con injerto funcional (última creatinina 0,8 mg/dl) 16 años después del trasplante debido a un melanoma maligno con metástasis multiviscerales, a la edad de 41 años. Otro paciente falleció a la edad de 65 años a causa de un evento cardiovascular, 22,5 años después del trasplante (última creatinina 1,5 mg/dl). Se perdió el seguimiento de un paciente al año con injerto funcional con creatinina de 1,2 mg/dl. Los 2 pacientes restantes están vivos 18 meses y 42,5 años después del trasplante, con riñón funcional con creatinina sérica de 1,2 y 1,1 mg/dl respectivamente (tabla 1). El último paciente trasplantado presenta biopsias de protocolo a los 3 meses y al año, sin signos de rechazo celular ni humoral. A los demás pacientes no se les hizo biopsia por presentar función renal normal y no realizarse biopsias de protocolo en aquel momento. Ninguno de los 5 pacientes ha presentado rechazo

agudo clínico y no han recibido durante todo el seguimiento ningún otro tratamiento inmunosupresor.

Discusión

Nuestra serie de 5 casos de trasplante renal entre gemelos monocigotos tratados con una dosis única intraoperatoria de metilprednisolona sin otra inmunosupresión de mantenimiento presenta buena supervivencia renal y global sin riesgo de desarrollar rechazo agudo ni rechazo humoral crónico.

El trasplante de donante vivo representa una opción para incrementar los trasplantes renales en forma preventiva o en pacientes en lista de espera, dado que ofrece una mayor supervivencia renal y mayor calidad de vida, y que este tratamiento es coste efectivo¹⁴. Actualmente el trasplante renal de donante vivo comprende cerca del 50% de todos los trasplantes renales en algunos países y este porcentaje aumenta en países como el nuestro que hasta ahora realizaban principalmente trasplante de donante cadáver¹⁵.

En el caso de los gemelos monocigotos, diferentes estudios muestran como la donación entre ellos es la mejor opción de tratamiento con excelente supervivencia renal y global, pero existe controversia sobre el tratamiento inmunosupresor que tienen que recibir^{6,12}. Kessar et al. mostraron que en el Reino Unido más del 50% y en los Estados Unidos más de 2/3 de los pacientes que recibieron un trasplante renal de su gemelo idéntico se encontraban bajo tratamiento inmunosupresor crónico⁶. Los autores justifican que en algunos pacientes la inmunosupresión se administraba para prevenir la recurrencia de la enfermedad primaria, a pesar de que la mayoría de los pacientes no presentasen una enfermedad renal primaria con riesgo de recurrencia. En el análisis de supervivencia no encontraron mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad primaria en aquellos pacientes con un riesgo teórico elevado de recurrencia que no recibieron tratamiento inmunosupresor. Krishnan et al. muestran en su revisión de

Tabla 1 – Características de la población

Año del trasplante	Edad al TR	Enfermedad renal primaria	Creatinina un año (mg/dl)	Proteinuria un año (mg/24 h)	Creatinina del último control	Proteinuria del último control (mg/24 h)	Estado actual 2014
1969	30	No filiada	0,8	131	1,1	121	Injerto funcional
1975	20	No filiada	1,5	102	1,5	130	Fallecimiento (22,5 años pos-TR con injerto funcional)
1977	25	GNMP	1	255	0,8	247	Fallecimiento (16 años pos-TR con injerto funcional)
1981	23	No filiada	1,1	78	1,2	103	Seguimiento en otro centro (injerto funcional)
2011	39	Intersticial	1,3	230	1,2	126	Injerto funcional

GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; TR: trasplante renal.

la base de datos de la Organ Procurement Transplant Network de 1987 al 2006 como el 71% de los pacientes trasplantados de gemelo idéntico interrumpieron el tratamiento inmunosupresor al año, el 33% persistían con algún tipo de tratamiento y el 13% continuaban con triple terapia estándar. En el análisis de supervivencia el grupo que interrumpió el tratamiento presentaba mejor supervivencia renal al año¹².

Dados los resultados obtenidos por los diferentes grupos y los nuestros, parece razonable proponer una reducción de la inmunosupresión al mínimo absoluto en los trasplantes renales de donantes vivos entre gemelos idénticos. En el caso ideal de gemelos monocigotos, proponemos administrar esteroides intraoperatorios en dosis única con el fin de prevenir el daño por isquemia-reperusión. El daño por isquemia-reperusión durante la cirugía activa diferentes citocinas que pueden activar la respuesta inmune a pesar de presentar identidad HLA completa entre donante y receptor. También se ha descrito cómo la isquemia puede modificar el ADN del donante y la expresión genética postrasplante¹⁶. Por todo ello, indicamos el uso de esteroides intraoperatorios para bloquear la respuesta inmune en varios niveles y reducir el riesgo de rechazo agudo. Los posibles beneficios de un tratamiento inmunosupresor posterior deberán ser evaluados cuidadosamente en pacientes con riesgo de recurrencia de la enfermedad primaria, ya que la terapia inmunosupresora, especialmente con esteroides e inhibidores de calcineurina, se asocia a complicaciones serias de tipo infeccioso, cardiovascular y oncológico, así como al efecto deletéreo de los inhibidores de la calcineurina sobre el injerto^{17,18}. En nuestra serie, destacamos que no hemos observado rechazo agudo ni crónico como causa de pérdida de injertos a largo plazo con la pauta inmunosupresora propuesta, pero sí un caso de neoplasia, a pesar de no estar bajo tratamiento inmunosupresor. Creemos que este hallazgo, 16 años postrasplante, fue una intercurencia no relacionada con el trasplante, ya que es uno de los tumores que está aumentando más la incidencia en nuestro país¹⁹.

Para determinar la monocigotidad, el análisis de ADN ha sido usado históricamente^{20,21}. Hoy en día las pruebas de monocigotidad mediante el análisis de ADN están disponibles y pueden ser utilizadas para evaluar la necesidad de administrar tratamiento inmunosupresor y prevenir el rechazo del injerto o cuando exista riesgo elevado de padecer recurrencia de la enfermedad primaria. Khrisnan et al. recomiendan realizar, pretrasplante, el análisis de monocigotidad mediante el análisis de ADN en saliva¹². En una reciente revisión se propone realizar siempre el estudio de cigotidad entre gemelos debido a que el 25% de gemelos dicigotos pueden presentar identidad completa HLA y se estaría preasumiendo identidad monocigota sin serlo²². Proponen mediante pruebas multilocus (analizar diferentes locus de diversos cromosomas) la identificación de una serie de fragmentos de ADN que presentan todos los individuos, pero que son altamente variables, y que nos permitiría identificar los gemelos monocigotos. Esta técnica se conoce como huella genética multilocus o *DNA fingerprint*.

La mayor limitación de nuestra serie es que no hemos determinado la monocigotidad entre donantes y receptores, simplemente hemos analizado el grupo sanguíneo y las identidades HLA estimando la posibilidad de monocigotidad, puesto que en los trasplantes realizados antes de 2000 no se tuvo

en cuenta la posible variabilidad genética y en el último trasplante la técnica de *DNA fingerprint* no se realizaba de rutina en nuestro laboratorio.

En resumen, el trasplante renal de donante vivo entre gemelos monocigotos, aunque es un evento poco frecuente, puede ser considerado como el trasplante renal ideal, ya que no precisa tratamiento inmunosupresor de mantenimiento. Debido a la potencial activación del sistema inmune, recomendamos una dosis única intraoperatoria de esteroides para prevenir el rechazo agudo, una vez se haya demostrado la monocigotidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Kidney transplantation between 7 pairs of identical twins. *Ann Surg.* 1958;148:343.
- Dossetor JB, Mackinnon KJ, Luke JC, Mogen RO, Beck JC. Renal transplantation between identical twins. *Lancet.* 1960;2:572.
- Menville JG, Schlegel JU, Pratt AM II, Creecho Jr. Kidney transplantation in identical twins. *J La State Med Soc.* 1961;113:173.
- Hodges CV, Pickering DE, Murray JE, Goodwin WE. Kidney transplant between identical twins. *J Urol.* 1963;89:115.
- Woodruff MF, Robson JS, Ross JA, Nolan B, Lambie AT. Transplantation of a kidney from an identical twin. *Lancet.* 1961;10:1245.
- Kessarar N, Mukherjee D, Chandak P, Mamode N. Renal transplantation in identical twins in United States and United Kingdom. *Transplantation.* 2008;86:1572-7.
- Murray JE, Tilney NL, Wilson RE. Renal transplantation: A twenty-five year experience. *Ann Surg.* 1976;184:565.
- Pascual J, Hernández Marrero D. Immunosuppression of the living-donor recipient. *Nefrologia.* 2010;30 Suppl. 2:80-4.
- Weil R 3rd, Starzl TE, Porter KA, Kershaw M, Schroter GP, Corp. LJ. Renal isotransplantation without immunosuppression. *Ann Surg.* 1980;192:108-10.
- Hall JG, Lopez-Rangel E. En: Emery AEH, Rimoin DL, editores. *Twins and twinning.* New York: Churchill Livingstone; 1966. p. 395-404.
- Gumprich M, Woeste G, Kohlhaw K, Epplen JT, Bechstein WO. Living related kidney transplantation between identical twins. *Transplant Proc.* 2002;34:2205-6.
- Krishnan N, Buchanan PM, Dzebisashvili N, Xiao H, Schinitzler MA, Brennan DC. Monozygotic transplantation: Concerns and opportunities. *Am J Transplant.* 2008;8:2343-51.
- Gringras P, Chen W. Mechanisms for differences in monozygous twins. *Early Hum Dev.* 2001;64(2):105-17.
- Haller M, Gutjahr G, Kramar R, Harnoncourt F, Oberbauer R. Cost-effectiveness analysis of renal replacement therapy in Austria. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:2988-95.
- Disponible en: www.unos.org
- Matzinger P. The danger model: A renewed sense of self. *Science.* 2002;296:301-5.
- Curtis JJ. Hypertensinogenic mechanism of the calcineurin inhibitors. *Curr Hypertens Rep.* 2002;4(5):377-80.

18. Guba M, Graeb C, Jauch KW, Geissler EK. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation*. 2004;77:1777-82.
19. Berrocal A, Cabañas L, Esinosa E, Fernández-de-Misa R, Martín-Algarra S, Martínez-Cedres JC, et al. Melanoma: Diagnosis, staging and treatment. Consensus group recommendations. *Adv Ther*. 2014;31(9):945-60.
20. Clair DM, Clair JB, Swainson CP, Bamforth F, Machin GA. Twin zygosity testing for medical purposes. *Am J Med Genet*. 1998;77:412.
21. Machin G. Non-identical monozygotic twins, intermediate twin types, zygosity testing and the non-random nature of monozygotic twinning: A review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2009;151C:110.
22. Day E, Kearns PK, Taylor CJ, Bradley JA. Transplantation between monozygotic twins: How identical are they? *Transplantation*. 2014;98:485-9.