Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

CASOS CLÍNICOS

ID CA-054

Rechazo Agudo mediado por Anticuerpos en Pediatría

Mireia Aguirre Meñica[1], Ángel Alonso Melgar[2], Yolanda Calzada Baños[3], Julia Fijo López-Viota[4], Santiago Mendizabal Oteiz[5], Javier Martín Benlloch[5], Ramón Vilalta[6]

[1] Servicio Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo
[2] Médico Adjunto de la Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid, Madrid
[3] Servicio Nefrología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona
[4] Servicio Nefrología Pediátrica. Hospital Virgen del Rocío. Sevill
[5] Servicio Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia
[6] Servicio Nefrología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Actualizado el **19 de julio de 2019**

Colección: **Grupo Prometeo 2019**

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Mireia Aguirre Meñica, Ángel Alonso Melgar, Yolanda Calzada Baños, Julia Fijo López-Viota, Santiago Mendizabal Oteiz, Javier Martín Benlloch, Ramón Vilalta. Rechazo Agudo mediado por Anticuerpos en Pediatría. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2019 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/rechazo-agudo-mediado-por-anticuerpos-en-pediatria/

CONTENIDO

Introducción 1
Diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos 2
Rmac activo 3
Rmac crónico activo 3
Factores de riesgo de rmac 4
Anticuerpos anti-HLA de novo donante específicos 4
Inmunosupresión de mantenimiento y rmac 5
Estrategias terapéuticas 6
Estrategias de prevención 6
Conclusiones y recomendaciones 7
Referencias bibliográficas 8

Introducción

La lesión mediada por anticuerpos (humoral) forma parte de la respuesta inmune que se pone en marcha tras el trasplante renal y, aunque fue olvidada durante décadas, con la llegada de nuevas técnicas para su determinación se ha podido caracterizar su papel en la disfunción aguda y crónica del injerto. En diversas series se ha demostrado que la presencia de anticuerpos donante especifícos (DSA, donor specific antibodies) dirigidos contra el sistema HLA u otros se asocia con un incremento significativo del riesgo de rechazo agudo y crónico y

pérdida acelerada de la función renal [1][2][3][4][5]. Los escasos estudios existentes en población pediátrica relativos a la incidencia de rechazo mediado por anticuerpos (RMAC) crónico activo en los receptores de un trasplante renal demuestran la aparición de DSA más a menudo durante los dos primeros años post trasplante renal, en un porcentaje que varía entre el 2 y el 35% de los pacientes no sensibilizados previamente [3]. En estudios con seguimientos más prolongados presentan DSA de novo hasta un 45% de los pacientes en algún momento de su evolución.

Entre los factores de riesgo que conducen a aparición de DSA se incluyen las infecciones, la falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor y la presencia de episodios de rechazo celular [1][2][3][4]. La mayoría de los pacientes que presentan rechazo humoral crónico tienen DSA múltiples dirigidos a diferentes alelos; del 62 al 89% frente a clase II, del 19 al 44% frente a clase I y del 19 al 33% frente a clase I y II [1][2][3][4] [5].

En el rechazo crónico mediado por anticuerpos (RMAC), la activación del complemento al unirse el anticuerpo anti-HLA al endotelio del injerto parece ser el primer mecanismo. Sin embargo, el papel del complemento no está del todo claro ya que podría iniciar la inflamación pero no ser necesario para mantenerla, progresando el daño endotelial a arteriosclerosis del injerto y glomerulopatía del trasplante.

Cuando se excluyen otras causas como la toxicidad por inhibidores de la calcineurina (ICN) o la recurrencia de la enfermedad renal primaria, las manifestaciones clínicas de reducción del filtrado glomerular y proteinuria son posiblemente marcadores tardíos de daño mediado por anticuerpos [1][2][3][4].

Al igual que en la población adulta, la prevención y tratamiento del RMAC constituye uno de los retos del trasplante renal y el nivel de sensibilización HLA, la monitorización de los anticuerpos y la adherencia al tratamiento inmunosupresor de mantenimiento van a ser los factores más importantes. Sin embargo, en la población pediátrica debe tenerse en cuenta la inmadurez del sistema inmune [4] y que estos pacientes van a necesitar en muchas ocasiones más de un trasplante a lo largo de su vida.

Diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos

El diagnóstico de RMAC se basa en criterios que ponen de manifiesto la interacción entre los DSA adquiridos por parte del receptor contra las células del donante provocando daño endotelial mediante citotoxicidad inducida o activando la cascada del complemento [6]. El diagnóstico de RMAC se basa por tanto en:

- Demostrar la interacción entre anticuerpos del donante y células del receptor.
- Demostrar lesiones histológicas compatibles con RMAC.
- Demostrar la presencia de anticuerpos donante específicos.

Los criterios diagnósticos del RMAC han sido establecidos en las distintas reuniones del grupo de Banff y la última actualización se produjo en la reunión de 2017; según esta clasificación se definen dos tipos de RMAC: activo y crónico activo [7].

Rmac activo

El diagnóstico se establece en base a cumplir los siguientes criterios:

1. Confirmación anatomo-patológica de lesión tisular AGUDA. (al menos un criterio de los siguientes:

a. Inflamación microvascular

b. Arteritis transmural o de la íntima

c. Microangiopatía trombótica aguda no explicada por otras causas.

d. Lesión tubular aguda no explicada por otras causas.

2. Demostración de la interacción entre anticuerpos del receptor y el endotelio vascular, que se efectuaría por la presencia de depósitos de C4d en los capilares peritubulares (tinción lineal) o bien por una inflamación microvascular moderada.

3. Estudio serológico que demuestre la presencia de anticuerpos donante específicos (DSA). Estos anticuerpos casi siempre van dirigidos frente a antígenos HLA aunque en ocasiones pueden ir dirigidos a otros antígenos: receptor de angiotensina II o anti MICA (Cadena A relacionada con el complejo mayor de histocompatibilidad de clase I).

Rmac crónico activo

El diagnóstico se establece en base a cumplir los siguientes criterios:

1. Se necesita siempre al menos un criterio de lesión tisular CRÓNICA, es decir:

a. Glomerulopatía de trasplante.

b. Fibrosis de la íntima arterial

c. Alteraciones en la membrana basal de los capilares peri-tubulares demostrada por microscopía electrónica.

2. Interacción demostrada entre anticuerpos del receptor y el endotelio vascular (presencia de C4d).

3. Estudio serológico que demuestre la presencia de anticuerpos donante específicos (DSA).

Las publicaciones basadas en estudios histológicos seriados mediante biopsias de protocolo han puesto de manifiesto que el empeoramiento de la función renal, antes indispensable en el diagnóstico de RMAC, puede ser posterior al daño histológico; así la detección a través de la monitorización de los anticuerpos antiHLA constituye actualmente la base diagnóstica del RMAC [1] [2] [3] [4]. Los estudios de anticuerpos en fase sólida y en especial la tecnología Luminex® que detecta anticuerpos anti HLA mediante señales de fluorescencia (MFI) se han consolidado como marcadores de la detección y de la progresión del daño renal a través de la determinación y seguimiento de dichos anticuerpos. La posibilidad de determinar la capacidad de fijación del complemento (C1q y C3d), y la determinación de las subclases de inmunoglobulina pueden aportar una información pronostica añadida [8] [9] [10] [11] [12] [13]. Al ser cortos los periodos de seguimiento en niños, no es posible estimar qué porcentaje de

los pacientes con DSA de novo en los dos primeros años perderá el injerto. La pérdida del injerto está relacionada con la no adherencia al tratamiento y con el desarrollo de RMAC. La misma no adherencia es especialmente importante desde los 12 años y durante toda la adolescencia adquiriendo un pico máximo alrededor de los 20 años coincidiendo en muchos casos con la transferencia a unidades de adultos.

El RMAC es una sola entidad, pero se han descrito distintos fenotipos con varios grados de severidad y potencialmente diferentes tratamientos, siendo importante su diagnóstico correcto para un tratamiento más efectivo (6). Aunque el diagnóstico definitivo se basa en el diagnóstico histológico según la clasificación de Banff, que resalta el RMAC activo y el RMAC crónico activo, ya definidos, podemos encontrarnos además con fenotipos como son:

1. RMAC subclínico: ninguna o leve disfunción renal, con lesiones histológicas agudas y/o crónicas y presencia de DSA.

2. RMAC C4d-negativo: con inflamación microvascular o aumento de la expresión de transcriptores / clasificadores de genes en el tejido de biopsia.

3. RMAC sin Ac anti-HLA pero con DSA de otro origen.

4. Rechazos mixtos por células T y mediado por anticuerpos.

Factores de riesgo de rmac

La respuesta humoral es actualmente reconocida como la causa más importante de pérdida crónica del injerto. Los predictores más potentes RMAC en la población pediátrica son [1][2][3][4][14][15]:

• Incompatibilidad HLA, especialmente de clase II

• Episodios de rechazo mediado por células T

• Aparición de DSA de novo

• Minimización de los inhibidores de la calcineurina

• Suspensión del ICN y cambio a inhibidor de mTOR

• En pacientes con RMAC, la persistencia de depósitos de C4d en biopsias de seguimiento parece asociarse a un peor pronóstico.

• Mala adherencia terapéutica.

• Variabilidad de los niveles de tacrolimus.

Anticuerpos anti-HLA de novo donante específicos

Los hallazgos más relevantes en población pediátrica en esta área se pueden resumir como sigue [1][2][3][5][8][9][10][11][12][13][14][15][16][17]:

• Durante el seguimiento los niveles de DSA pueden fluctuar y llegar a desparecer entre el 17% y el 47% de los casos, siendo más frecuente en pacientes con detección precoz de DSA y valores bajos de MFI (mean fluorescence intensity).

• En la mayor parte de las ocasiones los DSA son detectados durante una determinación rutinaria de seguimiento (47% a 58%) y, en menor proporción, como parte del estudio de disfunción del injerto (34% a 44%).

• Los DSA pueden detectarse antes del episodio de rechazo agudo en el 25 a 85% de los casos.

• Los DSA se acompañan de alteraciones histológicas subclínicas en un 23 a 29 % de los pacientes.

• La determinación seriada de DSA después del trasplante podría distinguir a pacientes de alto y bajo riesgo inmunológico y permitir una aproximación individualizada al tratamiento inmunosupresor [15].

• Estudios pediátricos que incluyen biopsia renal a los 6, 12 y 24 meses post-trasplante, muestran una asociación entre la aparición de DSA de novo y peor función del injerto, mayor riesgo de rechazo agudo, de RAMC precoz y tardío y de pérdida del injerto.

• En estudios multicéntricos en población pediátrica trasplantados renales el rango de incidencia acumulativa de anticuerpos antiHLA de novo es entre el 20 y 30 % a los 6-10 años del trasplante.

• Hasta un 6 % de estos anticuerpos anti HLA de novo son DSA.

• No obstante, no todos los anticuerpos son iguales en patogenicidad:

1. Hay estudios pediátricos que encuentran una mayor relación con DSA de subclase IgG3 y disfunción del injerto.

2. En otros, los DSA encontrados eran dirigidos contra los antígenos de clase DQ.

3. Parece demostrada (distintos estudios y metaanálisis) una alta correlación entre la existencia de anticuerpos anti-HLA fijadores de complemento y pérdida del injerto.

Inmunosupresión de mantenimiento y rmac

• Esteroides. Minimización y retirada: Los protocolos libres de esteroides en pacientes de bajo riesgo inmunológico no parecen influir en la aparición de DSA post-trasplante [3]. En los pacientes que reciben minimización de esteroides, la exposición a niveles infra-terapéuticos de ICN o la reducción de MMF son factores de riesgo para el desarrollo de RMAC [19].

• Tacrolimus. Los protocolos de minimización y retirada de tacrolimus se asocian con riesgo de rechazo humoral, de pérdida de la función renal y pérdida del injerto.

• Micofenolato mofetil. Existen pocos estudios que asocien la reducción de MMF con la aparición de rechazo agudo humoral, no obstante, se aconseja no reducir dosis por niveles plasmáticos, excepto si hay toxicidad atribuible al MMF.

• Inhibidores de mTOR. La sustitución de un ICN por un inhibidor de mTOR se asocia a la aparición de DSA y RMAC tanto activo como crónico activo. En un ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado, realizado en población pediátrica, se ha demostrado que la utilización de inhibidores

de mTOR (everolimus) con dosis de reducidas de ICN permite alcanzar resultados similares al tratamiento con ICN a dosis plenas y MMF, siendo la prevalencia de anticuerpos anti-HLA de novo similar bajo ambos tratamientos [20].

• Belatacept. Aunque la administración de belatacept asegura el tratamiento en pacientes no adherentes, no existen estudios comparativos amplios en niños que aseguren que es mejor opción terapéutica. El riesgo de infección por VEB dificulta su utilización en estos pacientes pediátricos.

Estrategias terapéuticas

Las evidencias disponibles sobre la eficacia del tratamiento del RMAC derivan de estudios en población adulta debido a los escasos estudios pediátricos. Esto puede suponer un inconveniente dado los distintos mecanismos inmunológicos que rigen en la edad infantil respecto a la edad adulta. El tratamiento del rechazo activo mediado por anticuerpos tiene como objetivos [2]:

1. Eliminación de anticuerpos circulantes (recambios plasmáticos o inmunoadsorción).

2. Inmunomodulación (inmunoglobulinas a altas dosis).

3. Inhibición de la respuesta humoral mediante depleción celular (Rituximab).

4. Disminución de la respuesta inflamatoria (corticoterapia).

Aunque se han utilizado otros fármacos en pacientes resistentes a las estrategias habituales, los casos reportados en población pediátrica con inhibidores del complemento (eculizumab) o inhibidores del proteasoma (bortezomib) son escasos [21][22][23].

En el tratamiento del RMAC crónico activo no existe un tratamiento de eficacia comprobada. La optimización (incremento de niveles sin incurrir en toxicidad) de la pauta de inmunosupresión basal es recomendable. Hay estudios en población pediátrica en los que el tratamiento con rituximab e inmunoglobulinas intravenosas puede reducir o estabilizar temporalmente de forma significativa la pérdida de la función del injerto [24]. De todas formas, el RMAC crónico activo se asocia a una mala supervivencia del injerto a medio plazo [1][2][3][4].

Estrategias de prevención

El grado de compatibilidad HLA se ha correlacionado en numerosos estudios con una mayor supervivencia del injerto renal, siendo un dato fundamental en la selección de receptores del injerto renal. Este hecho es especialmente importante en la población pediátrica atendiendo a la inevitable necesidad de trasplantes sucesivos y al inherente riesgo de sensibilización al seleccionar injertos poco compatibles [1][2]. Parece ser que una mejor caracterización del polimorfismo HLA mediante el tipaje de alta resolución y la evaluación de la incompatibilidad a nivel de epleto podrían mejorar la probabilidad de recibir un injerto renal en pacientes sensibilizados, minimizar el riesgo de desarrollar DSA y mejorar la supervivencia del injerto [1].

En términos de eficiencia, el trasplante renal de donante vivo es la mejor opción terapéutica para el paciente pediátrico con insuficiencia renal terminal [4]. Cuando no es posible la donación de vivo, la priorización del trasplante pediátrico puede ayudar a mejorar esta compatibilidad HLA.

Las acciones preventivas del rechazo humoral crónico y la inflamación subyacente deben ir dirigidas a:

• Utilizar la inmunosupresión adecuada y evitar la minimización del ICN siempre que sea posible. La supresión de esteroides no parece influir en la presencia de lesiones inflamatorias.

• Detectar y prevenir la falta de adherencia terapéutica, hecho especialmente importante en pacientes adolescentes y/o con riesgo de exclusión social.

• La monitorización de los anticuerpos anti-HLA es una herramienta esencial para su diagnóstico precoz.

• La biopsia renal la prueba diagnóstica en la que se basa el diagnóstico del rechazo humoral crónico activo.

En la población pediátrica que habrá de recibir varios trasplantes a lo largo de su vida, es de gran importancia aumentar la vida del primer injerto, prevenir el rechazo mediado por anticuerpos y disminuir el grado de sensibilización frente a injertos posteriores. El aumento de del grado de compatibilidad HLA puede mejorar no solo el pronóstico del primer injerto, sino también disminuir el riesgo inmunológico en trasplantes futuros.

Conclusiones y recomendaciones

• El reducido número de pacientes en los estudios pediátricos y el hecho de que los periodos de seguimiento sean breves, no permite estimar con fiabilidad qué porcentaje de los pacientes con DSA de novo perderá el injerto.

• La pérdida de filtrado glomerular es un marcador indirecto y la aparición de DSA en los dos primeros años está ligada a deterioro de la función renal (nivel de evidencia alto).

• La pérdida del injerto en la población pediátrica está relacionada con frecuencia con la no adherencia al tratamiento; este hecho favorece la presencia de RMAC y ocurre generalmente a partir de los 12 años y durante toda la adolescencia, adquiriendo un pico máximo en torno a los veinte años; coincidiendo, en muchos casos, con la transferencia a unidades de adultos (nivel de evidencia alto).

• La monitorización de anticuerpos antiHLA postrasplante permite una mejor aproximación a la inmunosupresión individualizada y puede ser usada para identificar pacientes con riesgo de RMAC y peor pronóstico del injerto a largo plazo (nivel de evidencia alto).

• Los protocolos libres de esteroides en pacientes de bajo riesgo inmunológico no parecen influir en la aparición de DSA post-trasplante (nivel de evidencia alto).

• El tratamiento de mantenimiento con inhibidores de mTOR y dosis reducidas de ICN es tan útil como el tratamiento con dosis plenas de ICN y MMF para controlar la respuesta humoral (nivel de evidencia alto).

• El RMAC crónico activo se asocia con una disminución la supervivencia del injerto a medio plazo, incluso bajo los protocolos de tratamiento inmunosupresor actuales (nivel de evidencia alto).

• En la población pediátrica que habrá de recibir varios trasplantes a lo largo de su vida, es de gran importancia aumentar la vida del primer injerto, prevenir el RMAC y disminuir el grado de sensibilización frente a injertos posteriores.

Referencias bibliográficas

1. Fernandez H. Application and interpretation of histocompatibility data in pediatric kidney transplantation Curr Opin Organ Transplant 2017; 22 (4): 426-432.

2. Ng YW, Singh M, Sarwal MM. Antibody-Mediated Rejection in Pediatric Kidney transplantation: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Drugs 2015; 75 (5): 455-472.

3. Chaudhuri A, Ozawa M, Everly MJ et al. The clinical impact of humoral immunity in pediatric renal transplantation. J Am Soc Nephrol. 2013; 24 (4): 655-64.

4. Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children. N Engl J Med 2014; 371 (6): 549-58.

5. Kim JJ, Balasubramanian R, Michaelides G et al. The clinical spectrum of de novo donor-specific antibodies in pediatric renal transplant recipients. Am J Transplant 2014; 14 (10): 2350-8.

6. Haas M. The relationship between pathologic lesions of active and chronic antibody-mediated rejection in renal allografts. Am J Transplant 2018; 18 (12): 2849-2856.

7. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C et al. The Banff 2017 Kidney meeting report: revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. Am J Transplant 2018; 18 (2): 293-307.

8. Santilli V, Cagigi A, Guzzo I et al. Cellular immune profile of kidney transplant patients developing anti-HLA antibodies during childhood. Pediatr Nephrol. 2016; 31 (6): 1001-10.

9. Sicard A, Ducreux S, Rabeyrin M et al. Detection of C3d-binding donor-specific anti-HLA antibodies at diagnosis of humoral rejection predicts renal graft loss. J Am Soc Nephrol. 2015; 26 (2): 457-67.

10. Viglietti D, Bouatou Y, Kheav Vd et al. Complement-binding anti-HLA antibodies are independent predictors of response to treatment in kidney recipients with antibody-mediated rejection. Kidney Int 2018; 94 (4): 773-787.

11. Kim JJ, Shaw O, Martin C et al. Clinical risk stratification of paediatric renal transplant recipients using C1q and C3d fixing of de novo donor-specific antibodies. Pediatr Nephrol 2018; 33 (1): 167-174.

12. Couchonnal E, Rivet C, Ducreux S et al. Deleterious impact of C3d-binding donor-specific anti-HLA antibodies after pediatric liver transplantation. Transpl Immunol 2017; 45: 8-14.

13. Hamdani G, Goebel JW, Brailey P, Portwood EA, Hooper DK, Girnita AL. IGG3 anti-HLA donor-specific antibodies and graft function in pediatric kidney transplant recipients. Pediatr Transplant 2018; 22(5):e13219. doi: 10.1111/petr.13219.

14. Bouquegneau A, Loheac C, Aubert O et al. Complement-activating donor-specific anti-HLA antibodies and solid organ transplant survival: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2018; 15 (5): e1002572. doi: 10.1371/journal.pmed.1002572.

15. Chemouny JM, Suberbielle C, Rabant M, Zuber J, Alyanakian MA, Lebreton X, et al. De novo donor-specific human leukocyte antigen antibodies in nonsensitized kidney transplant recipients after T cell-mediated rejection. Transplantation. 2015; 99 (5): 965-72.

16. Charnaya O, Tuchman S, Moudgil A. Results of early treatment for de novo donor-specific antibodies in pediatric kidney transplant recipients in a cross-sectional and longitudinal cohort. Pediatr Transplant 2018; 22 (2). doi: 10.1111/petr.13108.

17. Aubert O, Loupy A, Hidalgo L et al. Antibody-mediated rejection due to preexisting versus de novo donor-specific antibodies in kidney allograft recipients. J Am Soc Nephrol. 2017; 28 (6): 1912-1923.

18. de Castro MCR, Barbosa EA, Souza RP et al. The Kinetics of Anti-HLA Antibodies in the First Year after Kidney Transplantation: In Whom and When Should They Be Monitored? J Transplant 2018; 2018: 8316860. doi: 10.1155/2018/8316860.

19. Butani L, Gallay BJ. Acute humoral rejection in pediatric renal transplant recipients receiving steroid minimization immunosuppression. Pediatr Transplant. 2012; 16 (3): 269-73.

20. Ferraresso M, Belingheri M, Ginevri F et al. Three-yr safety and efficacy of everolimus and low-dose cyclosporine in de novo pediatric kidney transplant patients. Pediatr Transplant 2014; 18 (4): 350-6.

21. Chehade H, Rotman S, Matter M, Girardin E, Aubert V, Pascual M. Eculizumab to treat antibody-mediated rejection in a 7-year-old kidney transplant recipient. Pediatrics 2015; 135 (2):e551-5.

22. Nguyen S, Gallay B, Butani L. Efficacy of bortezomib for reducing donor-specific antibodies in children and adolescents on a steroid minimization regimen. Pediatr Transplant 2014; 18 (5): 463-8.

23. Morrow WR, Frazier EA, Mahle WT et al. Rapid reduction in donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies and reversal of antibody-mediated rejection with bortezomib in pediatric heart transplant patients. Transplantation 2012; 93 (3): 319-24.

24. Billing H, Rieger S, Süsal C et al. IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up. Transpl Int 2012; 25 (11): 1165-73.

Nefrología al día · Sociedad Española de Nefrología · ISSN 2659-2606
https://nefrologiaaldia.org/articulo/rechazo-agudo-mediado-por-anticuerpos-en-pediatria/