

Carácter de la sensibilización en pacientes politransfundidos en espera de trasplante renal con alelos hla a1, b8 y dr3

Character of sensitization in renal petransplantation blood transfused patients with HLA; B8 and DR3 allelomorphs

Dra. Aymé Debesa Padilla; Dr. George Stewart Lemes; Dra. Eloisa Casas Morell

Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech. Camagüey.Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo para determinar el rango de transfusiones involucrado en el carácter de la respuesta de sensibilización en receptores con alelos A1, B8, DR3 y combinaciones. La muestra fue de 71 pacientes con IRCt con alelos A1, B8, DR3, A1B8 o xDR3 (A1DR3, B8DR3 o A1B8DR3), correspondientes a la lista de espera del Programa Nacional de Trasplante Renal en Cuba, en los meses de octubre y noviembre de 2005 en el Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech" .Se calculó porcentaje de sensibilización medio actual (PSM) en cada grupo de alelos, para intervalos de 1-10, 11-20 y más de 20 transfusiones. Se consideró no respondedor al PSM de hasta 10 % y respondedor de 11-100 %. En el intervalo de 11-20 transfusiones coincidieron los dos extremos de la respuesta, se halló PSM tipo no respondedor en pacientes con alelos A1B8 (6,1%) y xDR3 (0,0 %), mientras que aquellos con alelos B8 o DR3, mostraron PSM tipo respondedor y significativamente más altos (52,5 % y 56,9 %, respectivamente), que para menores cantidades de transfusiones. Los pacientes menos respondedores se correspondieron con las combinaciones alélicas A1B8 y xDR3, fundamentalmente con 11-20 transfusiones. El carácter respondedor se asocia a los alelos B8 y DR3, generalmente cuando el rango

de transfusiones es menor a 10. Estos resultados son útiles para trazar protocolo transfusional en los pacientes en espera de trasplante según su tipaje HLA.

DeCS: TRASPLANTE DE RIÑÓN; ALELOS; TRANSFUSIÓN DE COMPONENTES SANGUÍNEOS.

ABSTRACT

A descriptive study was conducted from October to November 2005 at the Manuel Ascunce Domenech Provincial Hospital to assess the range of transfusions involved in the character of the sensitization response in receptors whit A1, B8, DR3 allelomorphs and combinations. For the sample were enrolled 71 patients with IRct with A1, B8, DR3, A1B8 or xDR3 (A1DR3, B8DR3) who had been wait-listed for the Cuban National Renal Transplant program. The current average sensitization percentages for each group of allelomorphs and for intervals of 1-10, 11-20, and more than 20 transfusions were calculated. A current average sensitization percent age of up to 10 % was considered to be responsive. Both extreme responses matched within the interval of 11-20 transfusions, that is, non responsive values were found in patients whit A1B8(6,1 %) and xDR3 (0,0 %) allelomorphs, whereas those patients withB8 or DR3 allelomorphs showed significantly higher responsive values (52,5 % and 56,9 % respectively) for a lesser amount of transfusions. Less responsive patients corresponded, fundamentally, to those with allelomorphic combinations A1B8 and xDR3, with 11 to 20 transfusions. Responsiveness is generally associated to B8 and DR3 allelomorphs when the transfusion rate is less than 10. These results are in framing a transfusion protocol for patients waitlisted for transplantation by HLA type.

DeCS: KIDNEY TRASPLANTATION; ALLELES; BLOOD COMPONENT TRANSFUSION.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal crónica terminal (IRct) constituye un problema de salud mundial. En Cuba la incidencia es de 3,5 x 1000 habitantes ¹. El trasplante renal representa un logro científico técnico que da solución a la ICRT y ofrece un modo de rehabilitación adecuado al enfermo para su reincorporación social.

En la inmunología del trasplante renal existen varios aspectos controversiales, pero la mayoría de los investigadores concuerdan que el factor más importante en la supervivencia a largo plazo del injerto y del paciente es la histocompatibilidad HLA (del inglés Human Leucocyte Antigen) entre el donante y el receptor.¹⁻³ No obstante, existen otros factores relevantes que se oponen al éxito del implante como son el tipo de respuesta inmune del receptor regulada especialmente por el HLA y el grado de presensibilización anti HLA del receptor.^{4,5}

Los estudios sobre la inmunología del trasplante renal revelan que aunque la capacidad de hiperrespuesta contra el injerto, no queda necesariamente reflejada en la producción de anticuerpos linfocitotóxicos anti HLA,^{6,7} la presensibilización del receptor debido a estos anticuerpos constituye un riesgo porque intervienen en las reacciones de rechazo hiperagudas irreversibles.⁸

La síntesis de anticuerpos como consecuencia de las aloinmunizaciones, es inconstante y aunque algunos individuos presentan propensión a la inmunización (respondedores), otros parecen protegidos (no respondedores).⁹⁻¹² Las transfusiones sanguíneas constituyen estímulos antigénicos para la producción de estos anticuerpos.^{12,13}

Se han relacionado los antígenos HLA A1, B8 y DR3 con la supervivencia del injerto renal. Se señalan como marcadores de mala evolución a B8 y DR3 y marcador protector A1 cuando se combina con B8.^{3, 14,15} Estos hallazgos han sido en poblaciones caucásicas en la cual el haplotipo A1, B8 y DR3 es frecuente ^{16,17}. En la población cubana, con alto grado de mestizaje y condiciones ambientales diferentes, es posible que el comportamiento sea diferente.¹

Actualmente el país enfrenta el problema de contar con un gran número de pacientes en espera de trasplante renal de donante cadáver, clasificados como respondedores por presentar anticuerpos linfocitotóxicos anti HLA séricos. Esto reduce las posibilidades del paciente para recibir el injerto. ^{9, 18}

En el orden práctico, determinar el papel de algunos antígenos HLA como posibles marcadores de hiperrespuesta o factor protector inmune, constituye un elemento importante para realizar una mejor selección de la pareja donante-receptor; en aquellos pacientes que existan varios receptores disponibles. Además de la utilidad de conocer el papel que desempeñan las transfusiones en la sensibilización de los

pacientes en espera de un injerto renal, para tomar conductas respecto al número de transfusiones a administrar o decidir por un tratamiento más novedoso que constituye el uso de la eritropoyetina recombinante.

Es por eso, que nuestro objetivo es determinar el rango de transfusiones involucrado en el carácter de la respuesta de sensibilización en receptores con alelos A1, B8, DR3 y combinaciones de éstos, incluidos en la lista de espera del Programa Nacional de Trasplante Renal.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo para determinar el rango de transfusiones involucrado en el carácter de la respuesta de sensibilización en receptores con alelos A1, B8, DR3 y combinaciones. La muestra fue de 71 pacientes con IRCt con alelos A1, B8, DR3, A1B8 o xDR3 (A1DR3, B8DR3 o A1B8DR3), correspondientes a la lista de espera del Programa Nacional de Trasplante Renal en Cuba en los meses de octubre y noviembre de 2005., Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech .Se calculó porcentaje de sensibilización medio actual (PSM) en cada grupo de alelos, para intervalos de 1-10, 11-20 y más de 20 transfusiones. Se consideró no respondedor al PSM de hasta 10 % y respondedor de 11-100 %.

RESULTADOS

En relación con la presencia de ciertos alelos más asociados a la sensibilización resultó que el número de pacientes respondedores con alotipo A1 fue similar a los no respondedores, sin embargo, el promedio medio de sensibilización (PMS) fue superior a los A1 respondedores ($37,42 \pm 5,73$). Los pacientes con HLA B8 se distribuyeron de igual forma en ambos grupos, pero al comparar los respondedores A1 y B8, se observó que el PMS de los A1 fue inferior a los B8 ($63,44 \pm 7,06$) (Tabla 1).

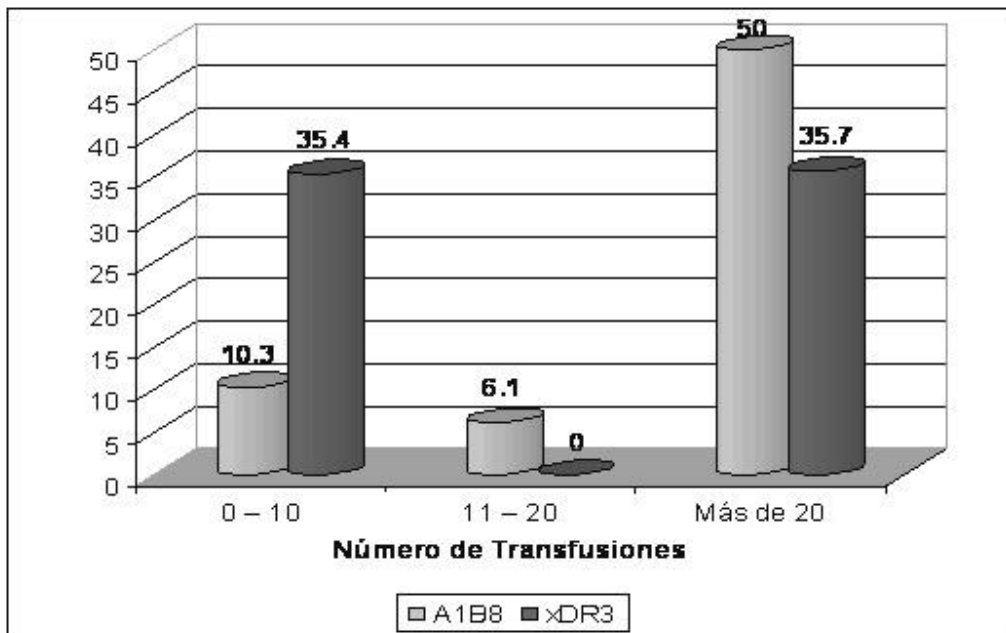
Tabla 1. Carácter y comportamiento de la sensibilización según alotipo HLA

Alotipos	No respondedores			Respondedores		
	No.	%	PSM \pm IC	No.	%	PSM \pm IC
A1, B8 o DR3 (n = 54)						
A1	15	27,8	3,09 \pm 0,97	17	31,5	37,42 \pm 5,73
B8	6	11,1	4,88 \pm 1,09	6	11,1	63,44 \pm 7,06
DR3	2	3,7	7,50 \pm 0,94	8	14,8	51,01 \pm 6,39
A1B8 o xDR3 (n = 17)						
A1B8	8	47,1	1,52 \pm 1,36	5	29,4	46,42 \pm 9,29
xDR3	2	11,8	0,00	2	11,8	42,85 \pm 4,81

p<0,05 PSM: Por ciento de sensibilización medio IC: Intervalo de confianza

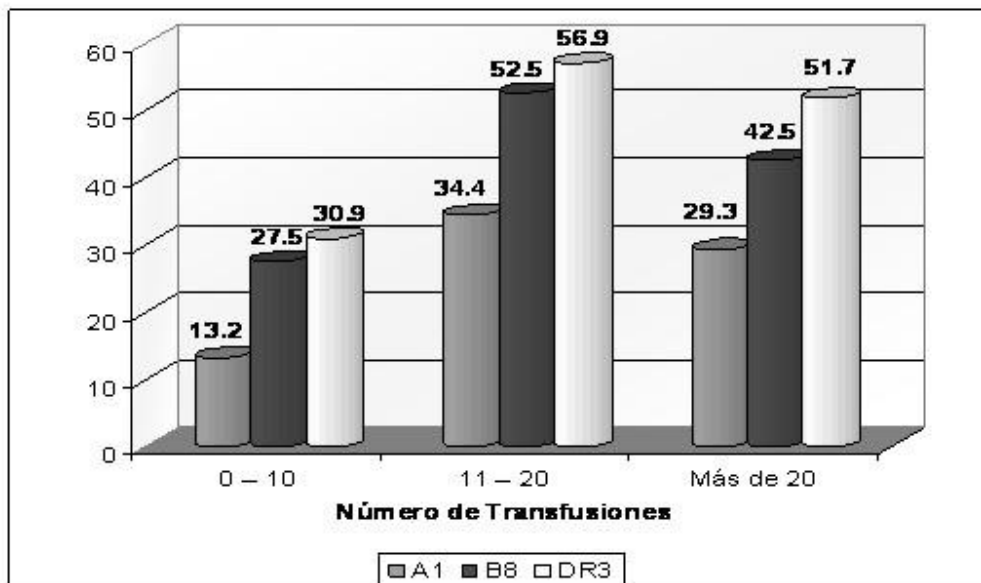
La distribución de los pacientes DR3 refleja un desequilibrio a favor de los respondedores con ocho pacientes, cuyo PMS fue 51,01 \pm 6,39. Al analizar las asociaciones de los alotipos con el objetivo de describir el posible efecto negativo que ejerce el HLA A1, se observó que predominaron los pacientes A1B8 no respondedores con respecto a los respondedores. La asociación del DR3 con otros antígenos se comportó de manera igual en ambos grupos de pacientes.

En el intervalo de 11-20 transfusiones coincidieron los dos extremos de la respuesta, se halló PSM no respondedor en pacientes con alelos A1B8 (6,1) y xDR3 (0,0) (Gráfico 1).



Gráf. 1. Comportamiento de la sensibilización según cantidad de transfusiones y combinaciones alotipo HLA A1B8 y xDR3.

Los pacientes con alelos B8 o DR3, mostraron PSM tipo respondedor y significativamente más altos (52,5 y 56,9, respectivamente) (Gráfico 2).



Gráf. 2. Comportamiento de la sensibilización según cantidad de transfusiones alotipo HLA

DISCUSIÓN

El carácter de la respuesta inmune en los pacientes con IRCt en espera de trasplante está asociada al sistema HLA y al número de transfusiones pretrasplante, ambos influyen en el carácter de la sensibilización anti HLA de estos pacientes, considerados respondedores por la presencia de los anticuerpos anti-HLA.⁸⁻¹²

A pesar de que la distribución de los pacientes con HLA B8 fue equitativa en ambos grupos, sin embargo, al comparar los respondedores A1 y B8, se observó que el PMS de los A1 fue inferior a los B8 ($63,44 \pm 7,06$), hecho que concuerda con la literatura, que señala al B8 como alotipo relacionado con la autoinmunidad y la producción de anticuerpos anti HLA.^{9,10} La distribución de los pacientes DR3 refleja un desequilibrio a favor de los respondedores, este también se considera un fuerte marcador asociado a la autoinmunidad y la sensibilización anti HLA.

Al analizar las asociaciones de los alotipos con el objetivo de describir el posible efecto negativo que ejerce el HLA A1, observamos que los pacientes A1B8 no respondedores son más frecuentes con respecto a los respondedores, esto concuerda con lo planteado anteriormente del efecto que ejerce el HLA A1.^{3, 10,14} La asociación del DR3 con otros antígenos se comportó de manera igual en ambos grupos de pacientes, por lo que no se puede plantear su efecto potenciador de la respuesta inmune en la producción de anticuerpos anti HLA.

Los pacientes menos respondedores se correspondieron con las combinaciones alélicas A1B8 y xDR3, fundamentalmente con 11-20 transfusiones. El carácter respondedor se asocia a los alelos B8 y DR3, generalmente cuando el rango de transfusiones es menor a 10. Estos resultados son útiles para trazar protocolo transfusional en los pacientes en espera de trasplante según su tipaje HLA

CONCLUSIONES

1. El carácter respondedor de los pacientes se asocia a los alelos B8 y DR3, generalmente cuando el rango de transfusiones es 11-20.
2. Los pacientes de alelo HLA A1 son menos respondedores al compararlo con los alelos B8 y DR3 independientemente del número de transfusiones recibidas.

3. Las combinaciones alélicas A1B8 y xDR3 en pacientes con el rango de 11-20 transfusiones se asocia con el carácter de menos respondedores, que cuando han recibidos menos de 10 o más de 20 transfusiones.
4. Estos resultados son útiles para trazar un protocolo transfusional en los pacientes en espera de trasplante según su tipaje HLA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arce Bustabad S. Avances en el trasplante de órganos y tejidos. Ciudad de la Habana: Editorial Ecimed; 1989.
2. Terasaki PI. HLA epitope matching .*Transfusion*. 1992;32(8):775-86.
3. Guttman P. Long term problems of renal transplantation. *J Trans. Proceed*. 1992; 24(5):1741-43.
4. Kirkpatrick CH, Rowlands DT. HLA epitope matching . *Trans Immunology*. 1992; 268(20):2951-8.
5. Iniotaki TA T. Humoral sensitization against rejected grafts: Specific antibodies to graft immunogenic amino acid triplets. *J Trans Proceed*. 2004; 36(6):1728-31.
6. Daniel V. Predictive indicators of rejection or infection in renal transplant patients *Human Immunology*. 2004; 61(9): 884-97.
7. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tokoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long- term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med*. 2002;346:580-90.
8. Pour-Reza-Gholi F. Potential Risk Factors for Hypersensitization Reflected by panel-reactive antibodies in dialysis patients. *J Trans Proceed*. 2005; 8(2):341-5.
9. Süsal C. Advances in pre- and posttransplant immunologic testing in kidney transplantation. *J Trans Proceed*. 2003; 11(2):1234-7.
10. Van Rood W. Matching patient survival and immune response genes in renal transplantation .*J Trans Proceed*. 1985; 17(1):681- 6.
11. Van Twuyver E. Pretransplantation blood transfusion revisited. *N.Engl J.Med*. 1981; 325:1210-20.
12. Mahmoud K.Effect of high-dose intravenous immunoglobulin on suppression of alloantibodies against HLA in highly sensitized transplant candidates. *J Trans Proceed*. 2004;36(6):1850-2.
13. Cicciarelli L, Terasaki P. Sensitization patterns in transfused transplant patients and possible role in kidney graft survival. *J Trans Proceed*. 1983;15(1):1208-11.

14. Nakagawa K, Matsuno T, Iwagaki H, Fujiwara T, Tanaka N. Analysis of the immune status in the recipients with long-term well- functioning kidneys allografts. Acta Med Okayama. 2001; 55:31-9.
15. Lazda VA, Mozes MF. An Evaluation of HLA Cross-Reactive Group Matching on Graft Survival in Deceased Donor Kidney Recipients. J Trans Proceed. 2004;12(1):110-2.
16. Marapia AD. Ancestral haplotypes reveal the role of control MHC in the immunogenetics of IDDM. Immunopathol. 2000;36(4):345-56.
17. Arias M. Impact of the delayed graft function in hypersensitized kidney transplant patients. J Trans Proceed. 2003; 35 (5):1655-7.
18. Scornic JC. Alloimmuniati6n, memory and the interpretation of cross match results for renal transplantation. Transplantation. 1992;54(3): 389-94.

Recibido: 17 de marzo de 2006

Aceptado: 9 de mayo de 2006

Dr. Roberto Álvarez Hidalgo Especialista de II Grado en Inmunología Hospital Provincial
Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech. Camagüey.
ralvarez@finlay.cmw.sld.cu