

Anticuerpos antiplaquetarios en pacientes cubanos en espera de trasplante renal

Platelet antibodies in cuban patients waiting for renal transplantation

Gilberto Soler Noda^{1*}

Yisenia Romero Díaz¹

Antonio Bencomo Hernández¹

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*MSc. Gilberto Soler Noda. (rchematologia@infomed.sld.cu)

RESUMEN

Introducción: Los antígenos específicos de plaquetas, conocidos como antígenos de plaquetas humanas (HPA, del inglés *human platelet antigens*), se incluyen dentro del espectro de antígenos de histocompatibilidad no-HLA, debido a que los anticuerpos anti-HPA participan en el rechazo del trasplante, además de ser causa del fenómeno de refractariedad plaquetaria.

Objetivo: Caracterizar los anticuerpos contra antígenos específicos de plaquetas en pacientes cubanos en espera de trasplante renal.

Métodos: Se investigaron muestras de sangre de 901 pacientes mediante la técnica de inmovilización de antígenos plaquetarios con anticuerpos monoclonales.

Resultados: En 78 pacientes se detectaron anticuerpos anti-HPA, que en el 87,17 % reconocían los antígenos presentes en el complejo GP-IIb/IIIa. Estos anticuerpos fueron del tipo IgG en el 78,2 %, IgA en el 11,53 % e IgM en el 46,15 %.

Conclusiones: En pacientes cubanos en espera de trasplante renal son frecuentes los Ac anti-HPA, en su mayoría del tipo IgG dirigidos contra antígenos presentes en el complejo GP-IIb/IIIa.

Palabras clave: antígenos de plaquetas humanas; HPA; anticuerpos anti-HPA; aloinmunización; refractariedad plaquetaria; trasplante renal.

ABSTRACT

Introduction: Platelet-specific antigens, known as human platelet antigens (HPA), are included within the spectrum of non-HLA histocompatibility antigens, because HPA antibodies participate in the rejection of transplantation, besides being a cause of the phenomenon of platelet refractoriness.

Objective: To characterize antibodies against platelet-specific antigens in Cuban patients awaiting kidney transplantation.

Methods: The technique "monoclonal antibodies immobilized platelets antigens" was applied to blood samples from 901 patients.

Results: HPA antibodies were detected in 78 patients, which in 87.17 % recognized the antigens present in the GP-IIb / IIIa complex. These antibodies were in 78.2 % of the IgG class, in 11.53 % IgA and IgM in 46.15 %.

Conclusions: HPA antibodies, mostly of the IgG class and directed to antigens present in the GP-IIb/IIIa complex, are common in Cuban patients awaiting kidney transplantation.

Keywords: human platelet antigens; HPA; anti-HPA antibodies; alloimmunization; platelet refractoriness; kidney transplantation.

Recibido: 10/01/2018

Aceptado: 30/10/2018

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedad renal crónica constituyen un grupo de riesgo de aloinmunización al ser receptores potenciales de transfusiones y trasplantes. Específicamente, las transfusiones múltiples pueden inducir la producción de anticuerpos (Ac) dirigidos contra las dos grandes categorías de antígenos (Ag) de las plaquetas: los específicos conocidos como antígenos de plaquetas humanas (HPA, del inglés *human platelet antigens*) y los compartidos como los ABO y los HLA.^(1,2)

Los Ac contra los HPA pueden intervenir en el rechazo del trasplante renal y se consideran dentro del espectro de Ag de histocompatibilidad no HLA.⁽³⁾ También son causa de refractariedad plaquetaria, un fenómeno que se traduce en una falta de respuesta a la transfusión de concentrado de plaquetas y como consecuencia, en una incapacidad para

obtener una homeostasia normal que puede llevar al fracaso del tratamiento transfusional del paciente.⁽⁴⁾

Los Ac contra los Ag HLA clase I, que se encuentran en el 70 - 80 % de los pacientes politransfundidos; son la principal causa inmunológica de la refractariedad plaquetaria.^(5,6)

La incidencia de los Ac anti-HPA es menos conocida y fue considerada rara, pero con el desarrollo de técnicas de detección más sensibles y específicas, se reportan cada vez con más frecuencia.⁽⁷⁾

Teniendo en cuenta que el trasplante de riñón es la opción más adecuada de tratamiento para los pacientes con enfermedad renal crónica con alto riesgo de aloinmunización por transfusión; que la presencia de Ac antiplaquetarios puede también mediar rechazo del injerto; que no se han realizado investigaciones en Cuba en este campo y que la detección de estos Ac previo al trasplante aportaría una nueva herramienta para la evaluación clínica postrasplante; se realizó la presente investigación con el objetivo de determinar la presencia de Ac dirigidos contra los Ag específicos de plaquetas en pacientes en espera de trasplante renal.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal que incluyó 901 pacientes de todo el país incluidos en el Programa Nacional de Trasplante Renal, 570 masculinos y 331 femeninos, con edades comprendidas entre los 39 y 53 años; cuyas muestras fueron recibidas entre abril y diciembre de 2013 para los estudios pretrasplante en el laboratorio de histocompatibilidad del Instituto de Hematología e Inmunología, de La Habana, Cuba.

La recolección de las muestras de sangre se realizó en 49 centros de diálisis renal de todo el país, antes de que el paciente recibiera heparina y fuera conectado al riñón artificial, de acuerdo con los protocolos de establecidos. La transportación se hizo en recipientes adecuados para garantizar la calidad de las muestras. Se respetaron los principios éticos relacionados con las investigaciones médicas.⁽⁸⁾

Los datos demográficos e inmunológicos fueron recogidos en sus respectivos lugares de atención previo consentimiento informado del paciente y toda la información se digitalizó en una base de datos de Microsoft Access.

La detección de los Ac, así como la especificidad e isotipo se realizó por la técnica de inmovilización de antígenos plaquetarios con anticuerpos monoclonales (MAIPA, del inglés,

monoclonal antibodies immobilized platelets antigens) de acuerdo con el método propuesto por Hayashi y Hirayama.⁽⁹⁾

RESULTADOS

Del total de pacientes estudiados, se detectaron Ac anti-HPA en 78, para el 8,6 %; de ellos 24 fueron femeninos y 54, masculinos. La mayoría de los Ac reconocieron a Ag presentes en la glucoproteína IIb/IIIa y en menor medida a CD36 (Fig.).

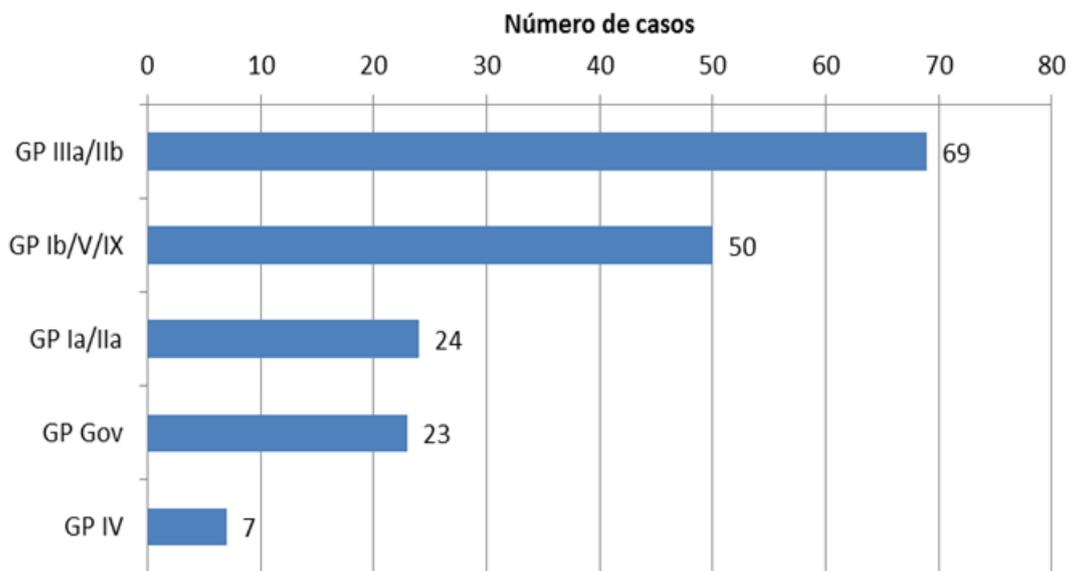


Fig. 1- Especificidad de los anticuerpos anti-HPA contra las glucoproteínas plaquetarias. (GP: complejo glucoproteico).

De acuerdo con la distribución de los HPA en las diferentes glucoproteínas plaquetarias los Ac preferentemente estuvieron dirigidos contra los sistemas antigénicos ubicados en GP IIb/IIIa (Tabla 1).

La mayoría de los Ac anti-HPA fueron de la clase IgG y en menor IgA e IgM, excepto para los Ac dirigidos contra los complejos Ia/IIa y Ib/V/IX donde se observó una alta frecuencia de Ac de la clase IgA (Fig. 2).

Tabla 1- Localización de algunos HPA en las glucoproteínas plaquetarias

Glucoproteínas	Antígenos HPA*
GP-IIb/IIIa	HPA-1a/b, HPA-3a/b, HPA-4a/b, HPA-6bw, 7bw, 8bw, 9bw, 10bw, 11bw, 14bw, 16bw, 17bw, 19bw, 20bw, 21bw, 22bw, 23bw, 24bw, 26bw, 27bw
GP-Ia/IIa	HPA-5a/b, 13bw, 18bw, 25bw
GPIb/V/IX	HPA-2a/b, 12bw
GP Gov	HPA-15a/b

* Se denotan con la letra "a" los antígenos de alta incidencia y "b" de baja incidencia; con la letra "w" en los que solo se ha demostrado anticuerpos contra un solo antígeno.⁽¹⁰⁾

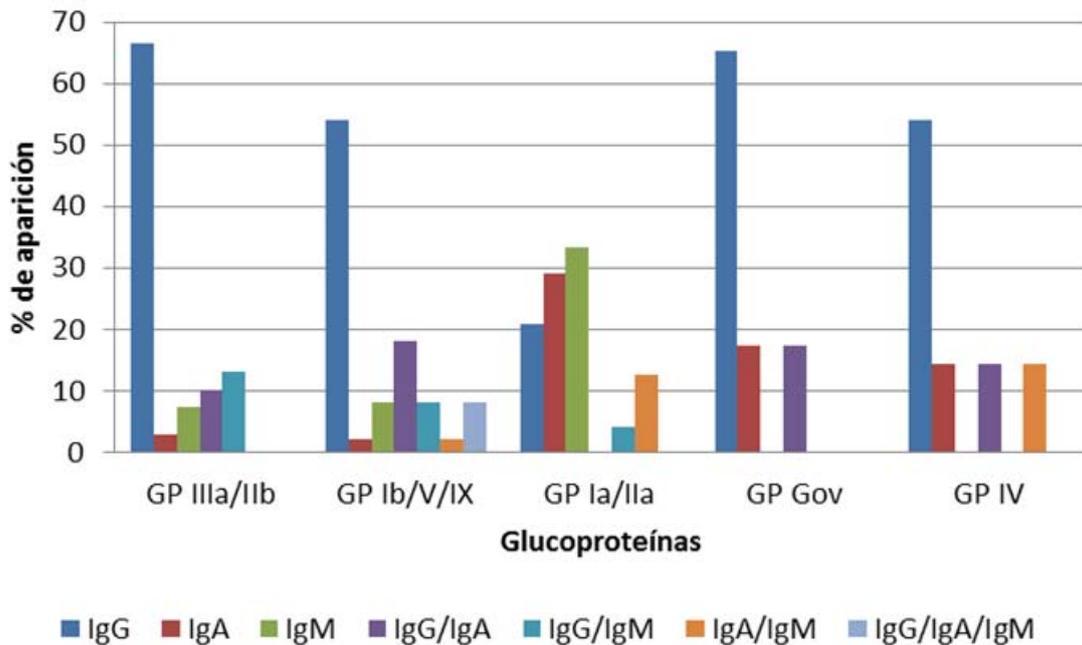


Fig. 2- Caracterización en isotipos de los anticuerpos anti-HPA.

DISCUSIÓN

Las plaquetas comparten Ag del sistema HLA de la clase I (*loci* HLA-A, B y C) y también poseen Ag específicos de las glucoproteínas de membrana.⁽¹¹⁾ La técnica de MAIPA, aunque es un método muy laborioso para analizar un gran número de casos, permitió eliminar la interferencia de los Ac anti-HLA y, detectar y determinar el isotipo y la especificidad solamente de los Ac anti-HPA.⁽¹²⁾

La aloinmunización anti-HPA se consideraba infrecuente; sin embargo, recientemente se han demostrado anticuerpos anti-HPA entre el 5 y el 8 % de los pacientes politransfundidos, similar a lo obtenido en el grupo que se analizó en esta investigación. No se encontraron estudios de identificación de Ac anti-HPA en pacientes en espera de trasplante renal para comparar los presentes resultados.

Varios estudios en pacientes politransfundidos revelaron resultados similares en relación con una mayor frecuencia de Ac anti-HPA específicos contra el complejo GP-IIb/IIIa,^(13,14) aunque también Maslanka y colaboradores encontraron, una alta prevalencia de anti-HPA-15 dependiente de GP Gov.⁽¹⁵⁾ El complejo IIb/IIIa parece ser el más inmunogénico de las glucoproteínas plaquetarias, quizás relacionado con la alta densidad antigénica en la superficie plaquetaria de aproximadamente 80 000 moléculas por plaqueta. De los 33 HPA reconocidos actualmente, 23 se expresan en este complejo donde sus epítopes son la diana más frecuente de los anticuerpos detectados en todas las alteraciones plaquetarias de naturaleza inmune. Por otra parte, individuos deficientes de la GP IV expuestos a plaquetas normales producen anticuerpos contra este complejo y causan trombocitopenia neonatal aloinmune, púrpura postransfusional y refractariedad plaquetaria.⁽²⁾

Los Ac de la clase IgG son predominantes en la aloinmunización contra células sanguíneas y la presencia de la clase IgA era considerada infrecuente hasta que se demostró en casi el 14 % de los pacientes aloinmunizados.⁽¹⁶⁾

La presencia de Ac IgA en estos casos podría explicarse por la naturaleza glúcida de los Ag que favorece el cambio a este isotipo. Se han identificado linfocitos B capaces de generar respuestas T independientes contra determinantes altamente conservados tipo carbohidrato y glucolipídico con respuesta de Ac IgA determinadas por las citocinas IL-10 y TGF- β .^(17,18)

Las altas frecuencias de Ac IgM que supera la respuesta de IgG contra Ag dependientes de GP Ia/IIa podrían explicarse por una respuesta inmune reciente que se caracteriza por una respuesta primaria de IgM y bajas concentraciones de IgG hasta que se invierta el patrón de la respuesta inmune con el cambio a isotipo IgG y maduración de la afinidad.⁽¹⁹⁾

Se puede concluir que en pacientes cubanos en espera de trasplante renal son frecuentes los Ac anti-HPA, en su mayoría dirigidos contra los Ag presentes en el complejo GP-IIb/IIIa y del isotipo IgG.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tsuno NH, Matsushashi M, Lino J, Nagura Y, Okazaki H, Santoso S. The importance of platelet antigens and antibodies in immune-mediated thrombocytopenia. *Vox Sang.* 2014;9:104-11.
2. Curtis BR and McFarland JG. Human platelet antigens- 2013. *Vox Sang.* 2014;106:93-102. DOI: 10.1111/vox.12085.
3. Gorgi YI, Sfar T, Ben Abdallah H, Aouadi E, Abderrahim R, Bardi S, et al. Human platelet antigens: HPA-1, -2, -3, -4, and -5 polymorphisms in kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(8):2568-70. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.08.032
4. Murphy MF. Managing the platelet refractory patient. *ISBT Science Series.* 2014;9:234-8.
5. Lee C, Ayob Y. Approach to managing platelet refractory patients. *ISBT Science Series.* 2015;10(S1):1751-2824.
6. Aquino Rojas S, Soler Noda G, Bencomo Hernández A. Refractoriedad plaquetaria: acercamiento al diagnóstico. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]; 2017 [citado: 19/12/2017];33(4):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/519>
7. Jia Y, Li W, Liu N, Zhang K, Gong Z, Li D, et al. Prevalence of platelet-specific antibodies and efficacy of crossmatch-compatible platelet transfusions in refractory patients. *Transfus Med.* 2014;24:406-410. DOI:10.1111/tme.12157.
8. Hayashi T, Hirayama F. Advances in alloimmune thrombocytopenia: perspectives on current concepts of human platelet antigens, antibody detection strategies, and genotyping. *Blood Transfus.* 2015;13(3):380-90. DOI: 10.2450/2015.0275-14
9. Millum J, Wnedler D, Emanuel EJ. The 50th anniversary of the Declaration of Helsinki. Progress but many remaining challenges. *Jama.* 2013;310(20):2.143.
10. Peterson J, Pechauer S, Gitter M, Kanack A, Curtis B, Reese J, et al. New platelet glycoprotein polymorphisms causing maternal immunization and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion.* 2012;52:1117-24. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03428.x
11. Klein HG, Anstee DJ. *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine.* 2014:12th ed. Chichester: The Atrium;2014.p. 610.
12. Sareban N, Macher S, Drexler C, Posch U, Lanzer G, Schallmoser K. Platelet antibody analysis by three different tests. *J Clin Lab Anal.* 2015;29(3):198-202. DOI: 10.1002/jcla.21750

13. Jia Y, Li W, Liu N, Zhang K, Gong Z, Li D, et al. Prevalence of platelet-specific antibodies and efficacy of crossmatch-compatible platelet transfusions in refractory patients. *Transfus Med.* 2014;24(6):406-10. DOI: 10.1111/tme.12157
14. Younesi MR, Louni S, Bigdeli R, Lashgari M, Mazaheri H, Asgary V. Alloimmunization against platelets, granulocytes and erythrocytes in multi-transfused patients in Iranian population. *Transfus Apher Sci.* 2016;14(16):64-7. DOI: 10.1016/j.transci.2016.06.003
15. Maslanka K, Michur H, Guz K, Wróbel A, Uhrynowska M, Misiak A, et al. The relevance of HPA-15 antigen expression for anti-HPA-15 antibody detection. *Int J Lab Hematol.* 2012;34(1):65-9. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2011.01358.x
16. Sarkar RS, Philip J, Jain N. Detection and Identification of Platelet-Associated Alloantibodies by a Solid-Phase Modified Antigen Capture Elisa (MACE) Technique and Its Correlation to Platelet Refractoriness in Multi platelet Concentrate Transfused Patients. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2015;31(1):77-84. DOI: 10.1007/s12288-014-0374-4.
17. Rich RR. The human immune response. En: Rich RR, Fleisher TA, William T, Shearer WT, Schroeder HW, Anthony J. *Clinical immunology. Principles and practice.* 4th. Ed. London:Elsevier;2013. p. 3-15.
18. Puga I, Cerutti A, Montserrat C. Modulación del cambio de isotipo de las inmunoglobulinas por señales del sistema inmunitario innato. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2013. DOI:10.1016/j.semreu.2013.09.003.
19. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and molecular immunology.* 9th ed. San London:Elsevier;2017.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.