

ASPECTES IMMUNOLÒGICS DE LA SELECCIÓ DE DONANT I RECEPTOR EN EL TRASPLANTAMENT RENAL

LLUÍS M. PALLARDÓ i MATEU

Servei de Nefrologia.
Hospital General La Fe. València

L'interès de la medicina pel trasplantament renal data de principis de segle. Diversos equips de cirurgians a Viena, Lió i Berlín efectuaren una sèrie de trasplantaments renals entre animals de la mateixa espècie (al·lotrasplantaments) i de ronyons d'animals a l'home (xenotrasplantaments) sense resultats positius, encara que les sutures vasculars restaren permeables en un percentatge elevat de casos (Hamilton, 1984).

El 1933, Voronoy efectuà a Ucraïna el primer al·lotrasplantament en l'home, que no arribà a funcionar perquè el receptor tenia grup sanguini O i el donant, mort a conseqüència d'un traumatisme cranial, tenia grup sanguini B. D'altres intents de trasplantament per part de Voronoy, Kuss a París (1951) i Hume a Boston (1951) se seguiren de rebuig, llevat el cas d'un malalt on el ronyó funcionà durant quasi sis mesos, la qual cosa li va permetre recuperar-se d'un fracàs renal agut que havia tingut en un dels seus propis ronyons.

El 1954, es va efectuar a Boston el primer trasplantament renal entre germans bessons univitel·lins que va funcionar sense administrar cap medicació immunosupressora. Quan el trasplantament es va intentar fora d'aquesta situació immunològica privilegiada, el rebuig del ronyó constituí la norma, la qual cosa va obligar a la introducció de diversos tractaments immunosupressors. Al llarg dels darrers trenta anys l'experiència acumulada, així com els avenços, fonamentalment en el terreny de la immunologia, ens han permès conèixer millor la resposta immunitària davant del trasplantament renal i quins són aquells aspectes immunològics rellevants en la selecció dels donants i receptors.

Compatibilitat de grup sanguini ABO

La compatibilitat ABO entre donant i receptor ha constituït un requisit per al trasplantament renal. Els antígens AB, encara que tipificats als eritròcits, són presents a les cèl·lules de l'endoteli vascular dels òrgans vascularitzats.

Donat que la majoria d'individus tenen anticossos naturals contra els antígens AB dels quals manquen, el trasplantament en presència d'incompatibilitat ABO es segueix d'un immediat rebuig i fracàs de l'empelt. Darrerament, tanmateix, s'ha assenyalat que el tras-

plantament en presència d'incompatibilitat ABO podria seguir-se d'uns resultats satisfactoris (Alexandre 1987). En aquests casos el receptor ha d'ésser sotmès a una eliminació prèvia de les isohemaglutinines mitjançant la plasmafèresi o la immunoabsorció. Així mateix, una vigilància molt estreta del malalt i un tractament enèrgic antirebuig pot ser necessari per a mantenir el funcionament de l'empelt. La possibilitat de trasplantament amb èxit en presència d'incompatibilitat ABO obrí noves perspectives fonamentalment per als malalts del grup O, encara que avui els resultats són inferiors als obtinguts si hi ha compatibilitat ABO (Opelz 1988).

D'altres sistemes antigènics representats també als eritròcits, com és el sistema Lewis, actuarien com un al·loantigen dèbil i per tant immunosuprimible (Smith, 1987). La compatibilitat Rh entre donant i receptor no és necessària donat que els antigens Rh no són representats al ronyó.

Compatibilitat del sistema HLA

En general s'accepta que el sistema HLA constitueix el sistema més gran d'histocompatibilitat en l'home. El sistema HLA es localitza a nivell del braç curt del cromosoma sis i integra dos tipus d'antígens anomenats de la classe I i de la classe II. Els antigens de la classe I són aquells inicialment descrits i són codificats als loci HLA-A,B i C. Aquests antigens són presents a tots els òrgans trasplantables, així com a la pràctica totalitat de cèl·lules nucleades, i mitjançant anticossos monoclonals i tinció amb immunoperoxidasa s'ha demostrat que al ronyó es localitzen a l'endoteli vascular, als túbuls, al mesangi i a les cèl·lules dendrítiques de l'interstici renal (Ting, 1984).

Els antigens de la classe II (HLA-D) són els responsables de l'inici de la resposta al Cultiu Mixt de Limfòcits (CML). Aquests antigens són presents a la superfície dels limfòcits B, però no a la dels limfòcits T. Aquests antigens estimularien la resposta immunitària d'individus que no porten els mateixos determinants antigènics. Es va pensar que els antigens HLA-DR, determinats serològicament, eren els mateixos definits pel locus HLA-D, però s'ha demostrat que són dos sistemes antigènics distints determinats per al·lels situats en dos loci del cromosoma sis molt a prop l'un de l'altre. Els antigens de la classe II estarien confinats fonamentalment a l'endoteli vascular i a les cèl·lules dendrítiques de la majoria d'òrgans no limfoides.

La importància del sistema HLA en el trasplantament renal ha estat fonamentada en les distintes supervivències observades segons el grau de compatibilitat existent entre donants vius emparentats i receptor. Una excel·lent correlació entre el nombre d'haplotips compartits i la supervivència de l'empelt ha estat unànimament assenyalada per diverses unitats de trasplantament. Així, mentre la supervivència de l'empelt al cap d'un any del trasplantament, en malalts immunosuprimits amb azatioprina i prednisona, ha estat superior al 90% entre germans HLA idèntics, descendeix al 70-80% quan solament hi ha compatibilitat d'un haplotip (Opelz, 1974).

En el trasplantament de donant viu, la majoria de laboratoris de tipificació HLA efectuen el CML com a part del procediment de selecció del donant. Entre germans HLA idèntics quasi mai hi ha resposta al CML, mentre que entre germans amb els dos haplotips diferents s'hi troba una elevada resposta. Entre pares i fills, o entre germans que comparteixen un haplotip, la reactivitat al CML tendeix a ser d'intensitat mitjana. En general, una baixa resposta al CML es segueix d'un millor pronòstic del trasplantament.

A diferència del trasplantament de donant viu, els beneficis derivats de la tipificació HLA en el trasplantament de donant cadàver han estat menys uniformes, particularment des-

prés de la introducció de la ciclosporina (Lundgren, 1986). En general, als estudis multicèntrics, on un nombre de malalts més elevat ha estat inclòs, i per tant, pot apreciar-se millor l'efecte positiu o no de la tipificació, s'ha assenyalat una correlació entre grau d'histocompatibilitat HLA i la supervivència de l'empelt (Opelz, 1987).

Donat que el sistema HLA és el sistema genètic més polimòrfic que es coneix, és molt difícil, amb l'excepció dels esmentats trasplantaments renals entre germans, trobar donants sense incompatibilitats HLA amb el receptor. En conseqüència, ha estat molt important comprendre que la compatibilitat dels antígens HLA-DR té un impacte més gran que la dels antígens HLA-A i C, mentre que la compatibilitat HLA-B tindria un efecte intermedi en la supervivència de l'empelt. Estudis recents han indicat que la compatibilitat HLA-A i C no influïrien en la supervivència de l'empelt, mentre que la compatibilitat HLA-B i HLA-DR tindrien un efecte independent i additiu (Strom, 1987).

En conseqüència, podem concloure que a pesar de la millora progressiva de resultats obtinguts en el trasplantament renal, particularment amb la introducció de la ciclosporina, continua essent justificat procurar el màxim de compatibilitat, particularment al locus HLA-DR, a fi d'obtenir la millora addicional derivada de l'esmentada compatibilitat HLA.

Estat de sensibilització pretrasplantament. La prova encreuada

El malalt candidat a trasplantament renal pot presentar, a més dels anticossos naturals com són les isohemoaglutinines lligades al sistema antigènic ABO, anticossos circulants contra els sistemes antigènics HLA o no HLA que poden ser importants en la selecció de receptors. La presència d'anticossos contra els antígens HLA-A, B del donant constitueix una contraindicació absoluta per al trasplantament, donat que el rebuig del ronyó a la mateixa taula de quiròfan és garantit. Des que aquest tipus de reacció es va reconèixer, per dur a terme el trasplantament és condició *sine qua non* que la prova encreuada, o *cross match*, resultat de l'enfrontament de sèrum del receptor i limfòcits T del donant, en presència de complement, siga negativa (Kissmeyer-Nielsen, 1966).

La utilització de limfòcits T es basa en el fet que aquestes cèl·lules tenen representats a la seva membrana els antígens HLA-A,B, considerats els antígens diana de la resposta immunitària del rebuig. Mitjançant la prova encreuada es detectaria una possible sensibilització HLA del receptor contra el donant.

Una prova encreuada positiva amb els limfòcits B del donant, però negativa amb limfòcits T, es considera que no constitueix contraindicació per al trasplantament, donat que en aquests casos els anticossos no tindrien una especificitat antiHLA-A,B . A pesar d'aquesta idea generalment acceptada, no és menys cert que alguns grups han trobat que una prova encreuada positiva amb limfòcits B en malalts que han rebutjat prèviament un ronyó es segueix d'un risc més elevat de rebuig del segon trasplantament.

En els darrers anys, arran de l'observació del grup de trasplantament de Toronto (Falk, 1985), s'accepta que fins i tot una prova encreuada positiva contra els limfòcits T del donant amb sèrums antics (diversos mesos) del receptor i negativa amb sèrum actual no constitueix una contraindicació per al trasplantament. Si bé aquesta observació ha estat generalment confirmada, l'antecedent de rebuig d'un ronyó en aquest grup de malalts constituïria un factor de risc que en l'opinió d'alguns autors desaconsellaria dur a terme el trasplantament per l'elevat risc de rebuig del segon trasplantament (Opelz 1986a). El grup d'Oxford ha caracteritzat els tipus d'anticossos causants de la prova encreuada positiva amb sèrums antics contra els limfòcits T, i ha trobat que si la positivitat es devia a anticossos de la classe IgM, els resultats eren superposables als obtinguts en malalts amb la prova encreuada

negativa, però si es devia a anticossos IgG, el rebuig del ronyó era la norma. (Chapman, 1987).

La sensibilització dels malalts renals contra els antígens HLA pot produir-se mitjançant el trasplantament, els embarassos i les transfusions. El grau de sensibilització anti-HLA d'un futur receptor condiona per una part trobar un ronyó compatible (a més limfocitotoxicitat, més temps d'espera fins al trasplantament) i per altra part pot condicionar el pronòstic funcional de l'empelt.

El percentatge de limfocitotoxicitat contra el pannel, detectats amb els escritinis d'anticossos que periòdicament s'efectuen als malalts en diàlisi, es correlaciona amb el pronòstic de l'empelt. Així, Opelz ha mostrat, analitzant més de 15.000 malalts sensibilitzats de l'Estudi Col·laboratiu de Trasplantament, que una limfocitotoxicitat contra més del 50% del pannel s'acompanya d'una supervivència significativament inferior a aquella amb limfocitotoxicitat inferior al 50% (Opelz, 1985). Donat que els percentatges de limfocitotoxicitat no són estables, sinó que oscil·len de manera esporàdica o de resultes d'estímuls immunitaris (en el malalt en diàlisi a conseqüència de les transfusions), s'estima que resulta més rellevant per al pronòstic del trasplantament la taxa última o més recent de limfocitotoxicitat que les taxes màximes detectades contra el pannel. Un descens de la limfocitotoxicitat en presència d'estímuls immunitaris continuats, com poden ésser les transfusions de sang, podria indicar l'activació de mecanismes supressors (Leivestad, 1984).

Encara que amb resultats no sempre coincidents entre les distintes unitats de trasplantament, estudis multicèntrics, com l'abans esmentat Estudi Col·laboratiu de Trasplantament, indiquen una influència positiva de la compatibilitat HLA-A,B,DR en la supervivència dels primers trasplantaments en malalts sensibilitzats. L'efecte de la compatibilitat HLA sembla especialment rellevant en els malalts hipersensibilitzats, és a dir amb una limfocitotoxicitat superior al 85%, tant si han estat immunosuprimits amb ciclosporina com si no.

En conseqüència, cal procurar, en la mesura del possible, un ronyó de la màxima compatibilitat als malalts sensibilitzats que reben el primer trasplantament, particularment a aquells amb limfocitotoxicitat superior al 50% a fi de reduir el risc de rebuig.

Les transfusions de sang

Fins a la segona meitat dels anys setanta, en què l'observació d'Opelz que les transfusions de sang milloraven el pronòstic del trasplantament renal va ser confirmada per nombrosos estudis retrospectius i prospectius, les transfusions de sang als malalts en diàlisi eren administrades amb criteris molt restrictius, solament per necessitats clíniques, a fi d'evitar la immunització contra els antígens HLA, cosa que aniria en detriment de les expectatives i del pronòstic d'un eventual trasplantament (Opelz, 1973).

A finals dels anys setanta i principis dels vuitanta, la bibliografia mèdica relativa a les transfusions de sang i al trasplantament renal ha estat nombrosa. L'objectiu comú a la majoria de protocols ha estat obtenir l'efecte beneficiós transfusional amb el mínim risc de sensibilització anti-HLA, així com de transmetre l'hepatitis i més recentment la SIDA. Persijn va publicar que l'efecte transfusional seria evident amb la transfusió d'una sola unitat de sang (Persijn, 1981). La majoria d'estudis han trobat una relació dosi-efecte, la qual cosa en la pràctica suposa l'administració d'entre 5 i 10 unitats de sang abans del trasplantament.

La sensibilització deguda a les transfusions ha estat analitzada per diversos grups. Opelz (1982) trobà que les transfusions de sang rarament provoquen immunització contra la majoria del pannel. De 331 malalts en diàlisi sotmesos a transfusió prèviament al tras-

plantament, solament el 3% desenvoluparen anticossos que reaccionaven contra més del 90% del pannel. En general les dones formaven anticossos més ràpidament que els homes, cosa que es relacionava amb l'antecedent d'embarassos previs. Aproximadament una tercera part de les dones amb més de tres embarassos formaren anticossos d'àmplia reactivitat després de rebre cinc transfusions. En canvi, més del 80% dels homes romanien lliures d'anticossos i cap d'ells desenvolupà anticossos contra més del 90% del pannel.

Ocasionalment alguns malalts produeixen anticossos de forta reactivitat després de rebre una o dues transfusions. No obstant això, àdhuc els malalts que formen anticossos secundàriament a les transfusions, quan reben el trasplantament tenen millor pronòstic que els malalts no sotmesos a transfusió (Opelz, 1980).

La introducció de la ciclosporina i la millora de resultats consegüent, al costat del risc de sensibilització i de transmissió d'hepatitis i SIDA lligats als protocols transfusionals, animà algunes unitats de trasplantament a reiniciar la política de trasplantar sense transfusions prèvies. Els resultats han mostrat majoritàriament que l'efecte transfusional en l'era de la ciclosporina no seria significatiu (Lundgren, 1987).

Una modalitat de protocol transfusional han estat les transfusions donants específiques, que han permès en trasplantaments efectuats amb ronyó de donant viu compartint un haplotip obtenir uns resultats semblants als de donant HLA idèntic (Salvatierra, 1981). El risc de sensibilització, però, contra el presumpte donant que acompanya les transfusions donants específiques (20-30%), juntament amb l'eficàcia de la ciclosporina, pressagien un abandonament progressiu d'aquesta modalitat transfusional.

Retrasplantaments

El fracàs d'un empelt renal, que en la majoria de casos sol obeir a rebuig, pot condicionar el pronòstic funcional d'un segon trasplantament. Com a grup, els retrasplantaments tenen una supervivència inferior als primers trasplantaments.

El trasplantament renal constitueix el major estímul immunològic a què sol sotmetre's un malalt insuficient renal. Quan el tractament immunosupressor és inefectiu en la prevenció del rebuig, l'empelt fracassa i la resposta immunitària resta testimoniada amb una sensibilització, generalment acusada contra el pannel limfocitari. Aquests anticossos limfocitotòxics faran difícil trobar un segon ronyó compatible i al mateix temps poden condicionar el pronòstic d'un eventual trasplantament.

L'anàlisi de més de 3000 segons trasplantaments pertanyents a l'Estudi Col·laboratiu de Trasplantament ha evidenciat que la duració del primer trasplantament té un significat pronòstic (Opelz, 1986b): si el ronyó funciona durant més d'un any, la supervivència de l'empelt és un 15-20% superior a si el fracàs ocorre dins el primer any. Aquesta diferència era evident tant si els malalts havien estat tractats amb ciclosporina com si no. A més, el grau de compatibilitat HLA- B+DR entre donant i receptor va guardar correlació amb la supervivència del ronyó, que va ésser màxima en absència d'incompatibilitat i mínima amb quatre incompatibilitats HLA B+DR.

Esplenectomia

L'esplenectomia prèvia al trasplantament ha estat motiu de controvèrsia. Sovint les anàlisis han estat retrospectives i les diferències en els resultats podrien ser degudes més a les poblacions de malalts comparades que a la mateixa extirpació de la melsa. Alguns

grups que han defensat l'esplenectomia en treballs més recents han assenyalat que no s'acompanyaria d'una millora de la supervivència de l'empelt (Sutherland, 1985). Tenint en compte la morbiditat no despreciable de la intervenció, així com el risc d'infeccions greus en el malalt esplenectomitzat i immunosuprimit, en l'actualitat no sembla justificada l'esplenectomia prèvia al trasplantament renal.

La nefropatia original

Les glomerulonefritis constitueixen la causa principal d'insuficiència renal terminal. Amb una base patògena immunitària, la majoria de glomerulonefritis poden recidivar en l'empelt. El diagnòstic de la recidiva pot ser dificultat per la possibilitat de presentar glomerulonefritis *de novo* i la dificultat de diferenciar entre rebuig crònic i glomerulonefritis. L'evolució lenta de les glomerulonefritis en el ronyó trasplantat, que podria ser deguda a tractament immunosupressor, fa que en la pràctica cap tipus de glomerulonefritis constitueixi contraindicació per al trasplantament.

D'altres malalties de base immunològica, com el lupus eritematós sistèmic i les vasculitis, poden causar insuficiència renal. La recidiva de la nefropatia lúpica ha estat excepcional i la curta experiència de trasplantament en les vasculitis sembla satisfactòria en termes de supervivència de l'empelt i de remissió de la simptomatologia extrarenal.

En resum, els aspectes immunològics rellevants en la selecció de receptor-donant en el trasplantament renal s'han modificat en la mesura que l'experiència acumulada i els avenços de la immunologia, particularment amb la introducció de nous tractaments immunosupressors, incrementen l'eficàcia en la prevenció del rebuig. Una reducció de les pèrdues de l'empelt renal a causa de rebuig i l'eliminació dels protocols transfusionals han de seguir-se d'una disminució de la sensibilització dels malalts en llista d'espera, circumstància que constitueix el condicionant fonamental de la trasplantabilitat del malalt renal.

Bibliografia

1. ALEXANDRE GPJ, SQUIFFLET JP, DE BRUYÈRE M, LATINNE D, REDING R, GIANELLO P, CARLIER M, PIRSON Y. (1987). Present experiences in a series of 26 ABO incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc* 19: 4538-42.
2. CHAPMAN JR, TAYLOR CJ, TING A, MORRIS PJ. (1987). The positive cross-match antibody class and specificities correlate with graft outcome. *Transplant Proc* 19: 725-26.
3. FALK JA, CARDELLA CJ, HALLORAN P, ROBINETTE M, ARBUS G, BEAR R. (1985). Transplantation can be performed with positive (noncurrent) sera. *Transplant Proc* 17: 1530-32.
4. KISSMEYER-NIELSEN F, OLSEN S, PETERSEN VP, FJELDBORG O. (1966). Hyperacute rejection of kidney allograft associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet* 2: 662-65.
5. HAMILTON D. (1984). Kidney transplantation: A history. En PJ Morris, *Kidney transplantation. Principles and practice*. Grune and Stratton Ed. pag. 1-13.
6. LEIVESTAD T, THORSBY E. (1984). Effect of HLA-haploidentical blood transfusions in donor specific immune responsiveness. *Transplantation* 37: 175-81.
7. LUNDGREN G, GROTH CG, ALBRECHTSEN D, BRYNGER H, FLATMARK A, THORSBY E. (1986). HLA-matching and pretransplant blood transfusions in cadaveric renal transplantation. A changing picture with cyclosporin. *Lancet* 2: 66-69.
8. OPELZ G, SENGAR DPS, MICKEY MR, TERASAKI PI. (1973). Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 5 : 253-59.
9. OPELZ G, MICKEY MR, TERASAKI PI. (1974). HLA and kidney transplants: Reexamination. *Transplantation* 17: 371-82.

10. OPELZ G, TERASAKI PI. (1980). Dominant effect of transfusion kidney graft survival. *Transplantation* 29: 153-58.
11. OPELZ G, TERASAKI PI. (1982). *International study of histocompatibility in renal transplantation*. *Transplantation* 33: 87-95.
12. OPELZ G for the Collaborative Transplant Study (1985). Newsletter. December.
13. OPELZ G for the Collaborative Transplant Study (1986a). Newsletter 3.
14. OPELZ G for the Collaborative Transplant Study (1986b). Newsletter 6.
15. OPELZ G for the Collaborative Transplant Study (1987). Effect of HLA matching in 10.000 cyclosporine treated cadaver kidney transplants. *Transplant Proc* 19: 641-46.
16. OPELZ G for the Collaborative Transplant Study (1988). Newsletter 2.
17. PERSIJN GG, VAN LEEWUEN A, PARLEVLIT J, COHEN B, LANSBERGEN Q, D'AMARO J, VAN ROOD JJ. (1981) . Two major factors influencing kidney graft survival in Eurotransplant : HLA-DR matching and blood transfusions. *Transplant Proc* 13 : 150-54.
18. SALVATIERRA O, AMEND W, VINCENTI F, POTTER D, OPELZ G, TERASAKI PI, COCHRUM C, HOPPER S, FEDUSKA NJ. (1981). Pretreatment with donor specific blood transfusions in related recipients with high MLC. *Transplant Proc* 13: 142-49.
19. SMITH WI, HOPKINS KA, SCHAEFER KL, WILLIAMS GM. (1987). Failure of Lewis blood group matching to influence renal allograft outcome. *Transplant Proc* 19: 4503-06.
20. STROM TB, TILNEY NL.(1987). *Immunobiology and immunopharmacology of graft rejection*. En Schrier RW and Gottschalk CW, *Diseases of the kidney*, Little, Brown. Pags 3177-210.
21. SUTHERLAND DER, FRYD DS, SO SKS, ASCHER NL, SIMMONS RL, NAJARIAN JS. (1985). The long-term effect of splenectomy versus no splenectomy on renal allograft survival : Reanalysis of a randomized prospective study. *Transplant Proc* 17: 136-37.
22. TING A. (1984). HLA and renal transplantation. En PJ Morris, *kidney transplantation, Principles and practice*. Grune and Stratton. Pags 159-80.