

CASUÍSTICA**UTILIZACIÓN DE ECULIZUMAB EN UN RECEPTOR DE TRASPLANTE RENAL CON ALTOS TÍTULOS DE ANTICUERPOS PREFORMADOS ANTI-HLA DONANTE ESPECÍFICO***USE OF ECULIZUMAB IN A KIDNEY TRANSPLANT RECEPTOR WITH HIGH LEVELS OF DONOR-SPECIFIC ANTI-HLA PREFORMED ANTIBODIES*

Federico Cicora^{1,2}, Javier Roberti², Fernando Mos¹, Marta Paz¹

1-Trasplante renal, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina. 2 - Fundación para la Investigación y Asistencia de la Enfermedad Renal (FINAER), Buenos Aires, Argentina.

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2013; 33 (2) Pag. 92 - 96

RESUMEN

Presentamos un caso en el que, por primera vez en América latina, se utilizó eculizumab, un anticuerpo que inhibe la activación terminal del complemento, para la prevención de rechazo mediado por anticuerpos (RMA) en un receptor de trasplante renal con títulos altos de anticuerpos anti-HLA específico de donante preformados. El paciente, un hombre de 51 años de edad, trasplantado por segunda vez, receptor de un injerto de donante vivo relacionado, recibió, antes del trasplante, cuatro sesiones de plasmaféresis y terapia con tacrolimus y micofenolato sódico hasta el día del trasplante. La terapia de inducción fue con inmunoglobulina antitimocítica e inmunoglobulina intravenosa (IVIg). La administración de eculizumab fue del siguiente modo: 1200 mg. dos horas antes del trasplante; 600mg dentro de las primeras 24 horas posteriores al trasplante; durante un mes, una vez por semana, 600 mg. Al día 30, una dosis de 1200 mg. A un mes del trasplante, el paciente muestra buena función del injerto.

Palabras Claves: trasplante renal, eculizumab, anticuerpo donante específico.

El trasplante renal es el mejor tratamiento para

la enfermedad renal crónica terminal¹, pero la demanda supera la disponibilidad de órganos a nivel mundial.² Los pacientes con una tasa elevada de anticuerpos anti-HLA preformados generalmente esperan más tiempo la aparición de un riñón apto que aquellos no sensibilizados.³ Las causas de sensibilidad a los antígenos HLA pueden ser: trasplante previo, embarazo o transfusión.³ Una dificultad común en estos pacientes es la tasa elevada de rechazo mediado por anticuerpos RMA temprano.⁴ Para prevenirlo, los protocolos de desensibilización incluyen la inmunoglobulina intravenosa (IVIg) para inhibir el complemento, la plasmaféresis, los anticuerpos rituximab o bortezomib y, recientemente, el anticuerpo eculizumab (Soliris®, Alexion, Cheshire, EE.UU.).³⁻⁵ Eculizumab es un anticuerpo monoclonal que reconoce la proteína C5, impide su desdoblamiento en C5a y C5b e inhibe la formación del complejo de ataque de la membrana. Se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna,^{6,7} el síndrome urémico hemolítico⁸⁻¹⁰ y las microangiopatías trombóticas.¹⁰⁻¹² En la literatura, los pocos informes de casos de uso de eculizumab en RMA en pacientes sensibilizados, presentan resultados positivos.^{2,4,13,14}

Presentamos un caso en el que, por primera vez en América latina, se utilizó eculizumab para la prevención de RMA en un receptor de trasplante renal de donante vivo, relacionado con títulos altos de anticuerpos preformados anti-HLA específico de donante.

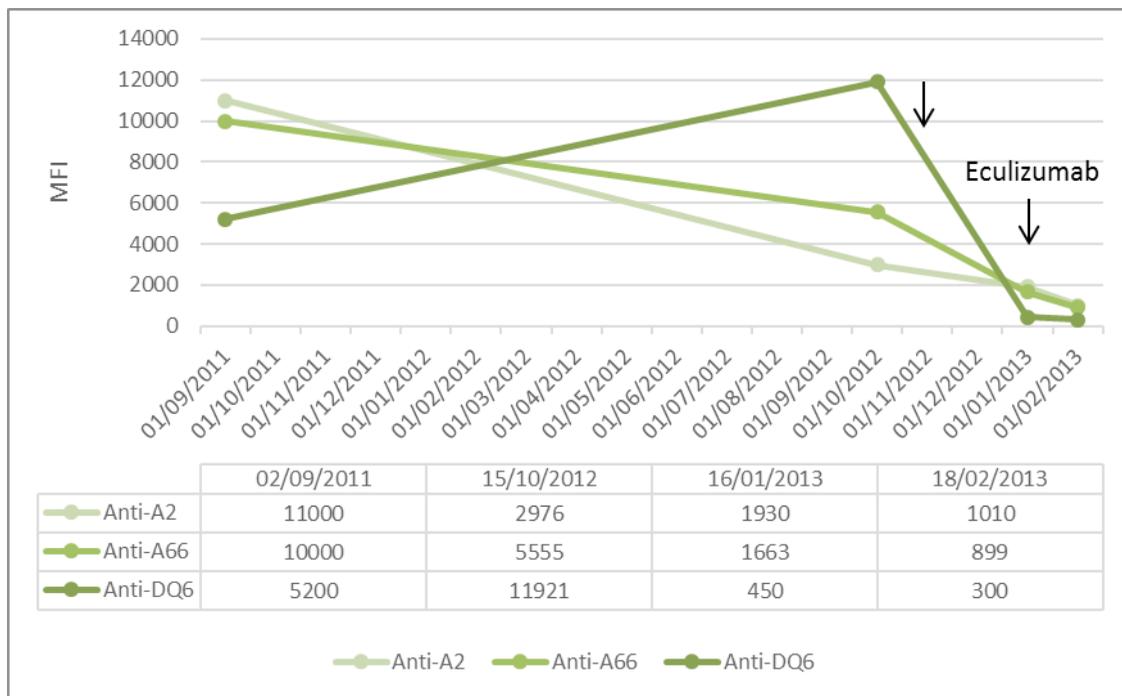
Caso Clínico.

Un hombre de 51 años de edad, con enfermedad renal crónica terminal, de causa desconocida, perdió un primer trasplante con donante cadavérico diez años atrás. Realizó diálisis peritoneal durante siete años y hemodiálisis durante otros tres. En los últimos cuatro años presentó pruebas cruzadas contra panel (PRA) superiores al 70%. La madre y la hija del paciente se habían ofrecido como donantes vivos, pero se descartaron por pruebas

cruzadas por citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) positivos para linfocitos T y B. En seis operativos con donante cadavérico, el paciente presentó CDC positivo para linfocitos T y B contra donante. El paciente manifestó que la espera había deteriorado su calidad de vida. Una prima hermana del paciente, de 49 años de edad, sin antecedentes patológicos de importancia y con grupo sanguíneo AB0 compatible, se ofreció como donante vivo. Tres meses antes del trasplante, una prueba cruzada por citometría de flujo fue negativa para linfocitos T y B. El Luminex detectó anticuerpos anti-HLA clases I y II, y los valores de intensidad media de fluorescencia (MFI) fueron: 2976 para el anticuerpo anti-A2, 5555 para el anti-A66, y 11921 para el anti-DQ6 (Figura 1).

Figura 1:

Intensidad media de fluorescencia (MFI) de anticuerpos anti-HLA dirigidos contra donante (Luminex).



Los antígenos HLA fueron: donante A2, A66, B41, B38, DR4, DR13, DQ4, DQ6; receptor: A23, A26, B44, B38, DR1, DR4. Un mes antes del trasplante, el paciente fue inmunizado contra neumococo y meningococo. El paciente recibió cuatro sesiones de plasmaféresis con reposición de 100 mg/kg de IVIg en los días -11, -9, -7 y -5 y el día -7, comenzó terapia

con tacrolimus con dosis de 0,1 mg/kg/día, y micofenolato sódico con dosis de 1440 mg/día hasta el día del trasplante; ambas drogas en dos dosis diarias, cada 12 horas.

Se realizó terapia de inducción con 6 dosis de inmunoglobulina antitimocítica de 1-1,5 mg/kg, la primera antes de retirar los clamps, y 5 dosis de 400 mg/kg de IVIg. Se administró

metilprednisolona en dosis de 500 mg/día el día 0, 250 mg/día el día 1 y 125 mg/día el día 2. Se utilizó prednisona vía oral en dosis de 1mg/kg/día hasta llegar a 20mg/día hacia fines del primer mes. Se continuó la administración de tacrolimus

para llegar a una concentración en sangre de 8-12 ng/mL y micofenolato sódico, 1440 mg/día. Para la administración de eculizumab, el equipo se basó en Stegall et al.⁴ (Figura 2).

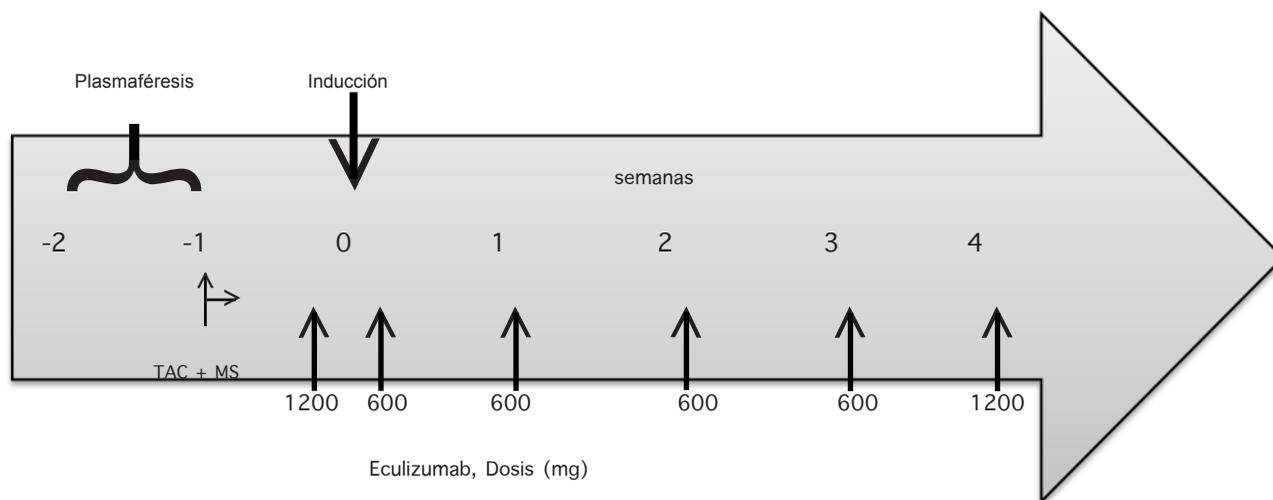


Figura 2: Protocolo. Plasmaféresis: 4 sesiones 100 mg/kg de IVIg días -11, -9, -7 y -5. Día -7 tacrolimus con dosis de 0,1mg/kg/día y micofenolato sódico 1440 mg/día, hasta el día del trasplante. Terapia de inducción: 6 dosis de inmunoglobulina antitimocítica de 1-1,5 mg/kg y 5 dosis de 400 mg/kg de IVIg. Se administró metilprednisolona 500 mg/día el día 0, 250 mg/día el día 1 y 125 mg/día el día 2. Prednisona 1mg/kg/día hasta llegar a 20 mg/día fin mes 1. Se continuó tacrolimus para llegar a una concentración en sangre de 8-12 ng/mL y micofenolato sódico. Eculizumab: 1200 mg dos horas antes del trasplante; 600 mg dentro de las primeras 24 horas pos trasplante; durante un mes, una vez por semana 600 mg. Al día 30, una dosis de 1200 mg.

Al momento del trasplante, la creatinina fue 10,4 mg/dL; día 1: 9,8mg/dL; día 2: 9,6mg/dL; día 3: 9,1 mg/dL; día 4 8,4 mg/dL; día 5: 7,6 mg/dL; día 6: 7,7 mg/dL. Como en el día 6 disminuyó el ritmo diurético y aumentó el nivel de creatinina, se realizó una biopsia renal. No se observó rechazo agudo, aunque se vieron lesiones tubulares compatibles con toxicidad por inhibidores de la calcineurina en el 100% de la muestra, con C4D negativo, sin capilaritis ni glomerulitis. El día 2, el dosaje en sangre de tacrolimus fue >30 ng/mL, por lo que se redujo la dosis. El día 9, la creatinina sérica fue 6,6 mg/dL y continuó descendiendo. El día 14, el paciente recibió el alta, con creatinina 2,28 mg/dL; Un mes después del trasplante, la creatinina fue 1,56 mg/dL; la biopsia de vigilancia no mostró rechazo

celular ni signos de RMA, con C4D negativo.

Discusión

Presentamos el caso de un receptor de un segundo trasplante renal, hipersensibilizado, a quien se le administró eculizumab para la prevención de RMA. A partir de que el paciente manifestara un deterioro en su calidad de vida, nuestro equipo priorizó el trasplante renal. La participación en programas de donación pareada, tal como se informa en la literatura para casos similares, no es posible en Argentina. Por otro lado, era poco probable que apareciera un órgano viable de donante cadavérico, ya que su PRA era elevado y había presentado pruebas cruzadas positivas contra potenciales donantes cadavéricos. Por esto, un porcentaje reducido de pacientes hipersensibilizados reciben finalmente

un trasplante.^{4,14}

El objetivo de la plasmaféresis fue la eliminación de los anticuerpos circulantes en sangre periférica; el del tratamiento de inducción con inmunoglobulina antitimocítica, la depleción los linfocitos T y B, y el de la aplicación de IVIg, la eliminación de anticuerpos anti-HLA dirigidos contra donantes. Por la memoria inmunológica para la generación de anticuerpos anti-HLA contra antígenos del donante, el injerto podía sufrir daños a través de la activación de la vía clásica del complemento. El RMA puede prevenirse con plasmaféresis, IVIg, la aplicación del anticuerpo anti-CD20 rituximab y el inhibidor del proteosoma sobre la base de que la disminución de los linfocitos B o de las células plasmáticas reducirían la generación de novo de los anticuerpos específicos de donante.^{15,16} En los últimos años, se informaron unos pocos casos en los que se utilizó con éxito eculizumab para la prevención o tratamiento de RMA en pacientes sensibilizados.^{2,4,10-14} Más allá del tratamiento para remoción de anticuerpos y depleción linfocitaria, el paciente presentaba el riesgo de RMA por presentar memoria inmunológica (anticuerpos antiHLA donante específico), que incrementa la posibilidad de una respuesta inmune más rápida y amplia hacia antígenos conocidos. Asimismo, a pesar de los títulos bajos pre trasplante, se decidió utilizar eculizumab por sobre otras drogas que también disminuyen la generación de anticuerpos, tales como rituximab o bortezomib, ya que éste bloquea la acción de los anticuerpos, en el caso de que se unieran a la célula endotelial y activaran la vía clásica del complemento.

Al buscar en la literatura casos de pacientes sensibilizados, se vio que eculizumab está asociado a bajas tasas de RMA, y a un menor índice de glomerulopatía del trasplante a largo plazo.^{2,4,5,14} Stegall et al concluyeron que eculizumab reducía la incidencia de RMA en pacientes altamente sensibilizados por la inhibición de la activación terminal del complemento.⁴ Se utilizó el modo de administración de eculizumab publicado en dicho trabajo y reproducido en otros.^{2,4,5,14} Si bien esta droga tiene un precio alto, con estudios de costos comparativos se podría evaluar si al usar eculizumab y prevenir el RMA, disminuyen los costos. En nuestro caso, la droga fue donada por Alexion a través de una asociación de pacientes.

Se realizarán biopsias de vigilancia a los tres meses y al año, y se controlará la aparición de signos de glomerulopatía del trasplante en el largo plazo. En conclusión, en un paciente hipersensibilizado, con anticuerpos preformados anti-HLA específicos de donante, se administró eculizumab como terapia de prevención de RMA, y se obtuvo una buena función del injerto en el corto plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Port FK, Wolfe R, Mauger E a, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA*.1993 270(11):1339-43.
- 2- Lonze BE, Dagher NN, Simpkins CE, Locke JE, Singer a L, Segev DL, et al. Eculizumab, bortezomib and kidney paired donation facilitate transplantation of a highly sensitized patient without vascular access. *Am J Transplant*. 2010 10(9):2154-60.
- 3- Loupy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat Rev Nephrol*. 2012; 8(6):348-57.
- 4- Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, Cornell LD, Burns J, Dean PG, et al. Antibody-Mediated Rejection in Sensitized Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2011; 11:2405-13.
- 5- Yabu JM, Pando MJ, Busque S, Melcher ML. Desensitization combined with paired exchange leads to successful transplantation in highly sensitized kidney transplant recipients: strategy and report of five cases. *Transplant Proc*. 2013; 45(1):82-7.
- 6- Parker C. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet*. 2009; 373(9665):759-67.
- 7- Kim JS, Lee JW, Kim BK, Lee J-H, Chung J. The use of the complement inhibitor eculizumab (Soliris®) for treating Korean patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Korean J Hematol*. 2010; 45(4):269-74.
- 8- Ohanian M, Cable C, Halka K. Eculizumab safely reverses neurologic impairment and eliminates need for dialysis in severe atypical hemolytic uremic syndrome. *J Clin Pharmacol*. 2011; 3:5-12.
- 9- Chatelet V, Frémeaux-Bacchi V, Lobbedez T, Ficheux M, Hurault de Ligny B. Safety and long-term efficacy of eculizumab in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome. *Am J Transplant*. 2009; 9(11):2644-5.
- 10- Schmidtko J, Peine S, El-Housseini Y, Pascual M, Meier P. Treatment of atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic microangiopathies: a focus on eculizumab.

Am J Kidney Dis. 2013; 61(2):289–99.

11- Hadaya K, Ferrari-Lacraz S, Fumeaux D, Boehlen F, Toso C, Moll S, et al. Eculizumab in acute recurrence of thrombotic microangiopathy after renal transplantation.

Am J Transplant. 2011;(11):2523–7.

12- De Latour RP, Xhaard A, Fremeaux-Bacchi V, Coppo P, Fischer AM, Helley D, et al. Successful use of eculizumab in a patient with post-transplant thrombotic microangiopathy. Br J Haematol. 2013;161(2):279-80

13- Noone D, Al-Matrafi J, Tinckam K, Zipfel PF, Herzenberg a M, Thorner PS, et al. Antibody mediated rejection associated with complement factor h-related protein 3/1 deficiency successfully treated with eculizumab.

Am J Transplant. 2012;12(9):2546–53.

14- González-Roncero F, Suñer M, Bernal G, Cabello V, Toro M, Pereira P, et al. Eculizumab treatment of acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: case reports. Transplantation Proc. 2012; 44(9):2690–4.

15- Morath C, Opelz G, Zeier M, Süsal C. Prevention of antibody-mediated kidney transplant rejection. Transplant Int. 2012; 25(6):633–45.

Recibido en su forma original: 26 de Febrero de 2013

En su forma corregida: 07 de Marzo de 2013

Aceptación final: 12 de Abril de 2013

Dr. Federico Cicora

Hospital Alemán. - Fundación para la Investigación y Asistencia de la Enfermedad Renal (FINAER) Buenos Aires – Argentina

E-mail: javierroberti@gmail.com