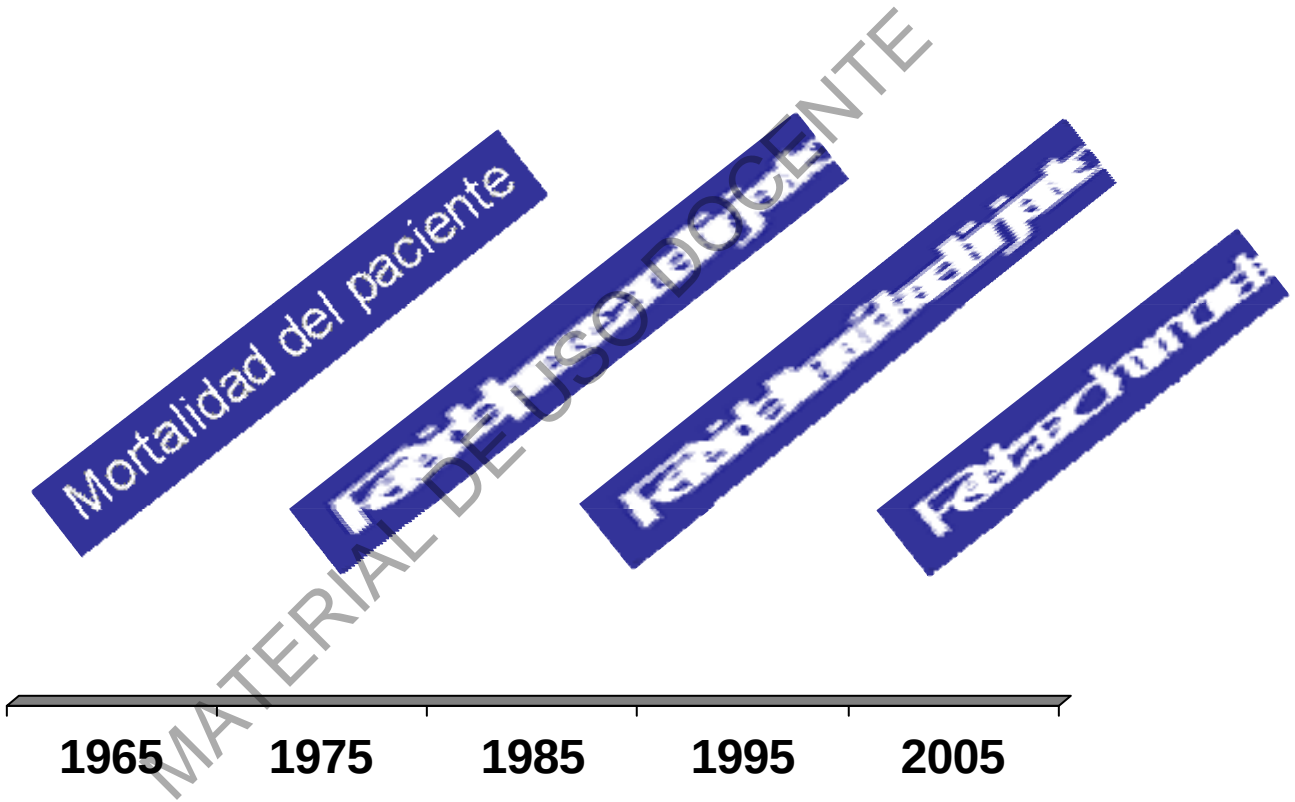
Rechazo agudo mediado por anticuerpos. Diagnóstico, tratamiento y monitorización

MATERIAL DE USO DOCENTE

Federico Oppenheimer
Servicio de Nefrología y Trasplante Renal
Hospital Clínic de Barcelona
oppen@clinic.ub.es

Impacto del rechazo agudo en el trasplante renal



MATERIAL DE USO DOCENTE

Rechazo agudo

MATERIAL DE USO DOCENTE

Factores de riesgo

- Sensibilización HLA
- Histocompatibilidad
- Retrasplante
- Esquema inmunosupresor
- Isquemia
- Función renal retrasada
- Donante cadáver *vs* vivo
- Edad donante
- Edad paciente
- Raza
- Infecciones virales (CMV, BK)
- Polimorfismo de citoquinas

Características

- Tiempo de aparición
- Tipo y severidad histológica
- Manejo clínico y tratamiento
- Recuperación funcional

Consecuencias

- Pérdida precoz injerto
- Nefropatía crónica del injerto
- Morbilidad y mortalidad del paciente

Incidencia de rechazo agudo según esquema inmunosupresor

Tasa de rechazo agudo	Tratamiento	% Rechazo (pacientes)		Referencia
>50 – 75 %	CsA	69%	(114)	Ponticelli, 1997
	CsA	72%	(139)	Oppenheimer, 2004
	CsA – Pred	62%	(229)	Lindholm, 1992
	CsA – Pred – Aza	61%	(234)	Lindholm, 1992
>30 – 50 %	CsA – Pred	50%	(115)	Ponticelli, 1997
	CsA – Pred – Aza	48%	(122)	Ponticelli, 1997
	CsA – Pred – Aza	46%	(207)	Mayer, 1997
	CsA – Pred	45%	(125)	Amenabar, 1998
	Tac – Pred	42%	(124)	Chang, 2001
	Tac – Pred – Aza	41%	(121)	Chang, 2001
	CsA – Pred – Aza/Placebo	41%	(498)	Halloran, 1997
	CsA – Pred – Aza	40%	(125)	Amenabar, 1998
>20 – 30 %	Tac – Pred	33%	(82)	Forsythe, 1999
	Tac – Pred – Aza	33%	(59)	Miller, 2000
	CsA – Pred – Aza	31%	(161)	Kahan, 2000
	Tac – Pred – Aza	26%	(303)	Mayer, 1997
	Tac – Pred – MMF 1gr	32%	(59)	Miller, 2000
	SRL – Pred - MMF	27%	(40)	Kreis, 2000
	CsA (↓)– Pred – Eve 1.5mg	26%	(112)	Magee, ATC 2004
	CsA – Pred – MMF	25%	(248)	Vanrenterghem, 2000
	CsA – Pred – Srl 2 gr	22%	(284)	Kahan, 2000
	CsA –Pred - Myf	22%	(213)	Salvadori, ATC 2004

MATERIAL DE USO DOCENTE

Incidencia de rechazo agudo según esquema inmunosupresor

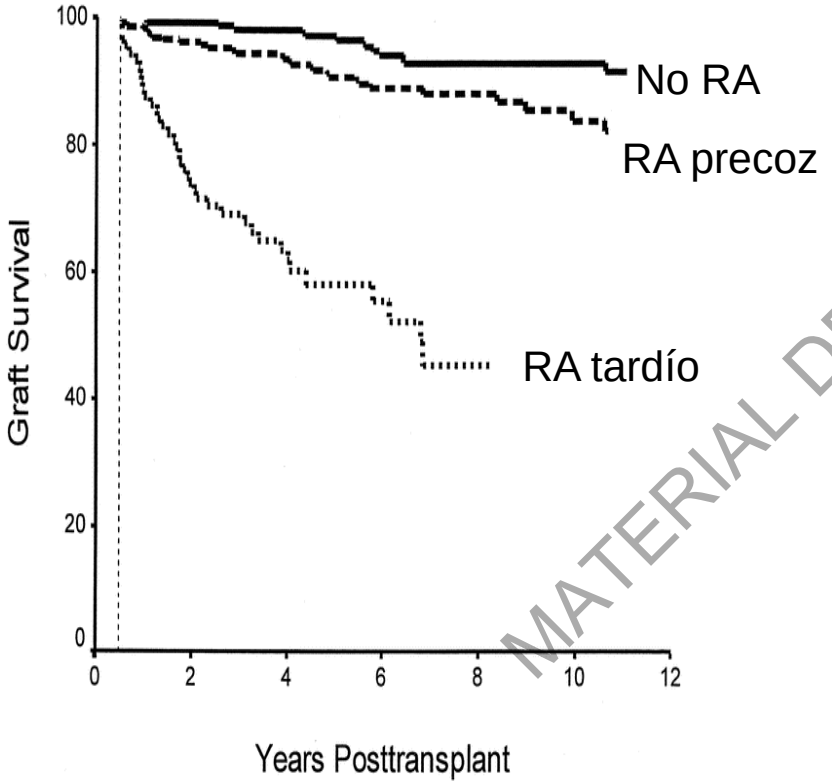
Tasa de rechazo agudo	Tratamiento	% Rechazo (pacientes)	Referencia
>15 – 20 %	CsA – Pred – MMF	20% (75)	Johnson, 2000
	CsA (↓) – Pred – Eve 3 mg	19% (125)	Magee, ATC 2004
	CsA(↓) –- Pred - FTY 5 mg	19% (72)	Ferguson, ATC 2003
	CsA – Pred - MMF	18% (38)	Kreis, 2000
	Tac – Pred – Aza	17% (76)	Johnson, 2000
	Tac – Pred – MMF	15% (72)	Johnson, 2000
	CsA – Pred – Srl 5 gr	15% (274)	Kahan, 2000
	CsA (↓)– Pred – Eve 3 mg – Basili	15% (139)	Whelchel, ATC 2004
>10 – 15 %	Tac – Pred – MMF 1gr	14% (79)	Forsythe, 1999
	CsA (↓)– Pred – Eve 1.5 mg - Basili	14% (117)	Whelchel, ATC 2004
	CsA –- Pred - FTY 2.5 mg	14% (76)	Ferguson, ATC 2003
≤ 10 %	Tac – Pred – MMF 2gr	9.8% (58)	Miller, 2000
	Tac – Pred – MMF 2gr	5.6% (71)	Forsythe, 1999

MATERIAL DE USO DOCENTE

Early versus late acute rejection episodes in renal transplantation

Sijpkens Yvo WJ, Doxiadis Ilias IN, Mallat Marko JK, de Fijter, John W, Bruijn Jan A, Claas Frans HJ, Paul, Leendert C

Transplantation 2003, 75: 204-208



MATERIAL DE USO DOCENTE

TABLE 2. Independent risk factors for transplants with early acute rejection episode

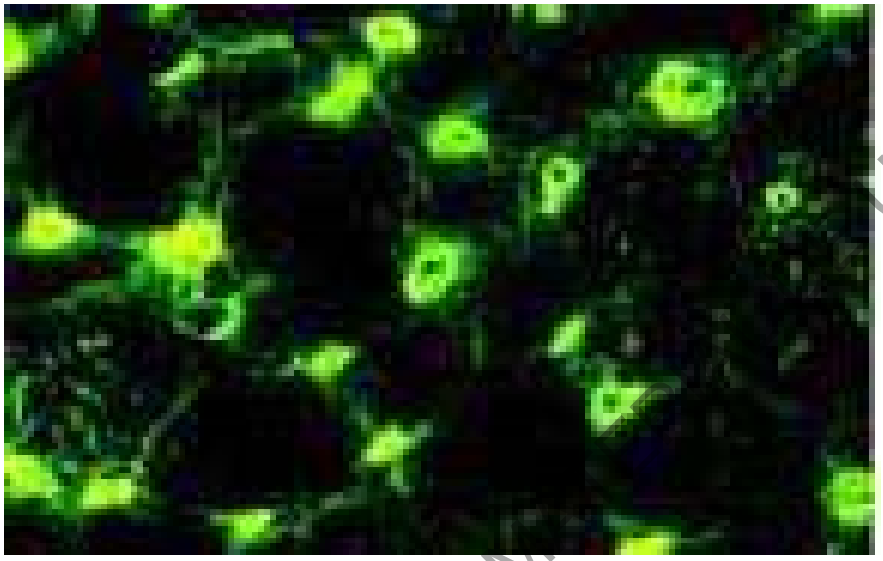
	OR	95% CI
HLA-DR mismatches (per antigen)	2.28	1.62–3.20
Delayed graft function	2.37	1.55–3.62

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

TABLE 3. Independent risk factors for transplants with late acute rejection episode

	OR	95% CI
Recipient age (per 10-yr increase)	0.75	0.61–0.93
Donor age (per 10-yr increase)	1.28	1.07–1.53
Donor gender (female)	1.74	1.03–2.94
CREG mismatches (per CREG)	1.33	1.05–1.68

Rechazo agudo humoral



MATERIAL DE USO DOCENTE

- Afecta al 3-10% de los trasplantes renales y está presente en 20-30% de los rechazos agudos
- Más frecuente en receptores hipersensibilizados, retrasplantes o con incompatibilidad DR
- Peor pronóstico de supervivencia del injerto

M Crespo et al, Transplantation 2001

S Mauiyyedi et al, J Am Soc Nephrol. 2002

B Watschinger y M Pascual, J Am Soc Nephrol. 2002

En los últimos años ha aumentado incidencia de Rechazo Humoral probablemente por varias razones :

- Mejor reconocimiento de la entidad.
- Mejores técnicas de detección de DSA
- Aumento del número de retrasplantes.
- Aumento de trasplantes con incompatibilidad HLA y ABO

MATERIAL DE USO DOCENTE

Antibody Mediated Rejection Criteria- an Addition to the Banff'97 Clasification of Renal Allograft Rejection. *Racussen L.C., Colvin R.B., Solez K. et al. Am. J. Transplant. 2003; 3: 708.*

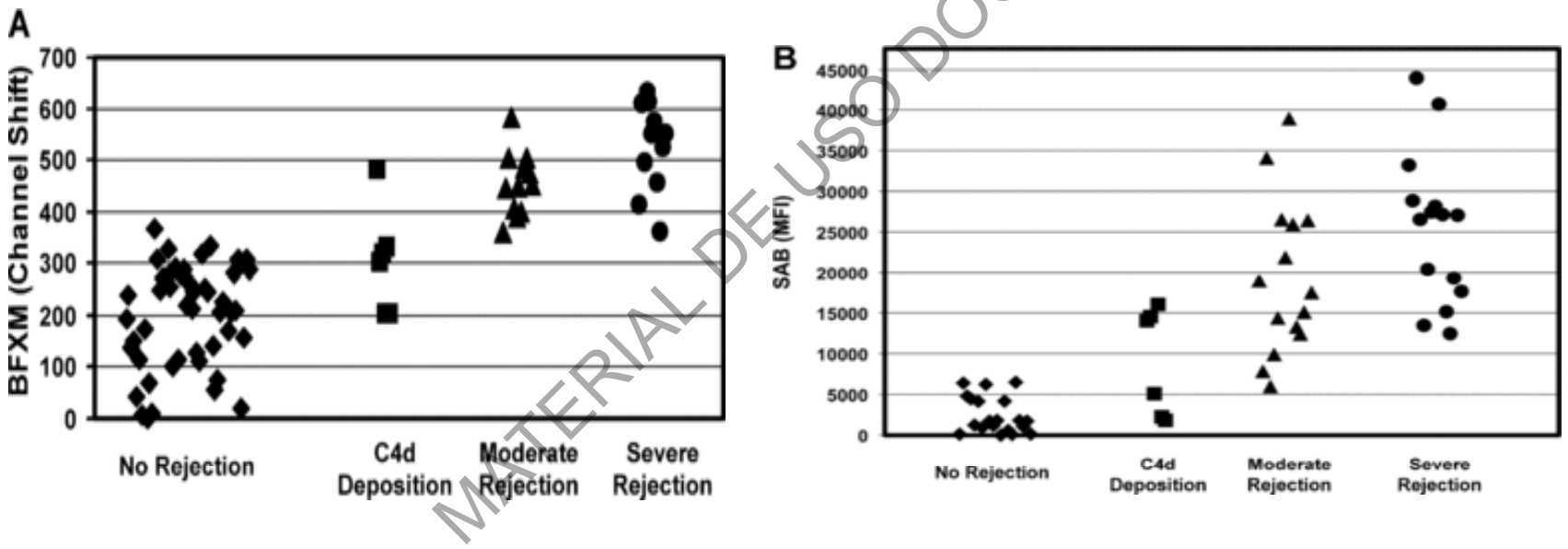
Hospital Clínic antibody screening

- PRA
- Antibody screening CDC
- Luminex class I and II
- Single antigen if Luminex CI I or II positive

MATERIAL DE USO DOCENTE

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

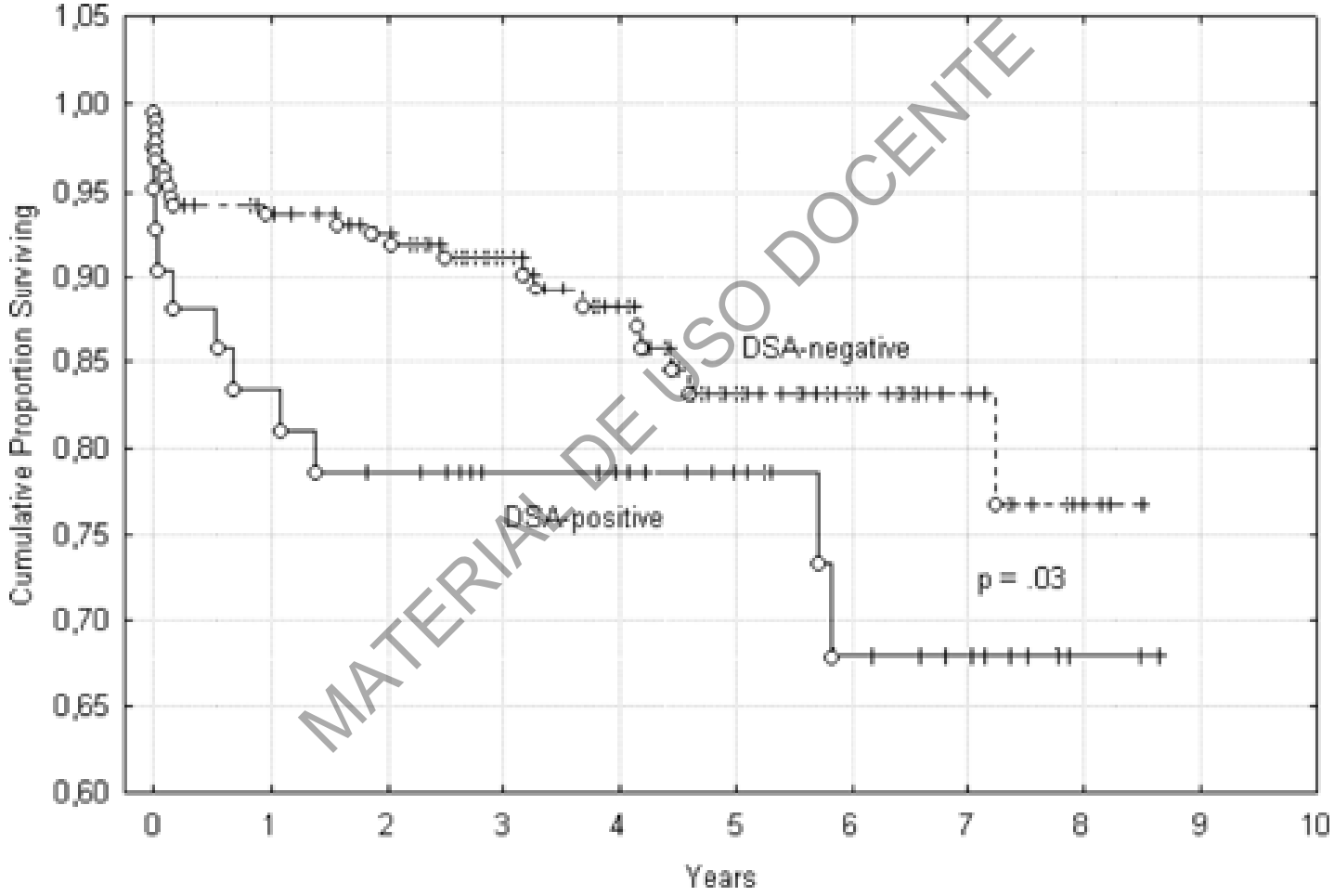
El nivel de anticuerpos donante-específicos (DSA) preformados es el factor más determinante en el desarrollo de RAH



MATERIAL DE USO DOCENTE

Burns J.M. et al. Am J Transplant 2008; 8:2684–2694.

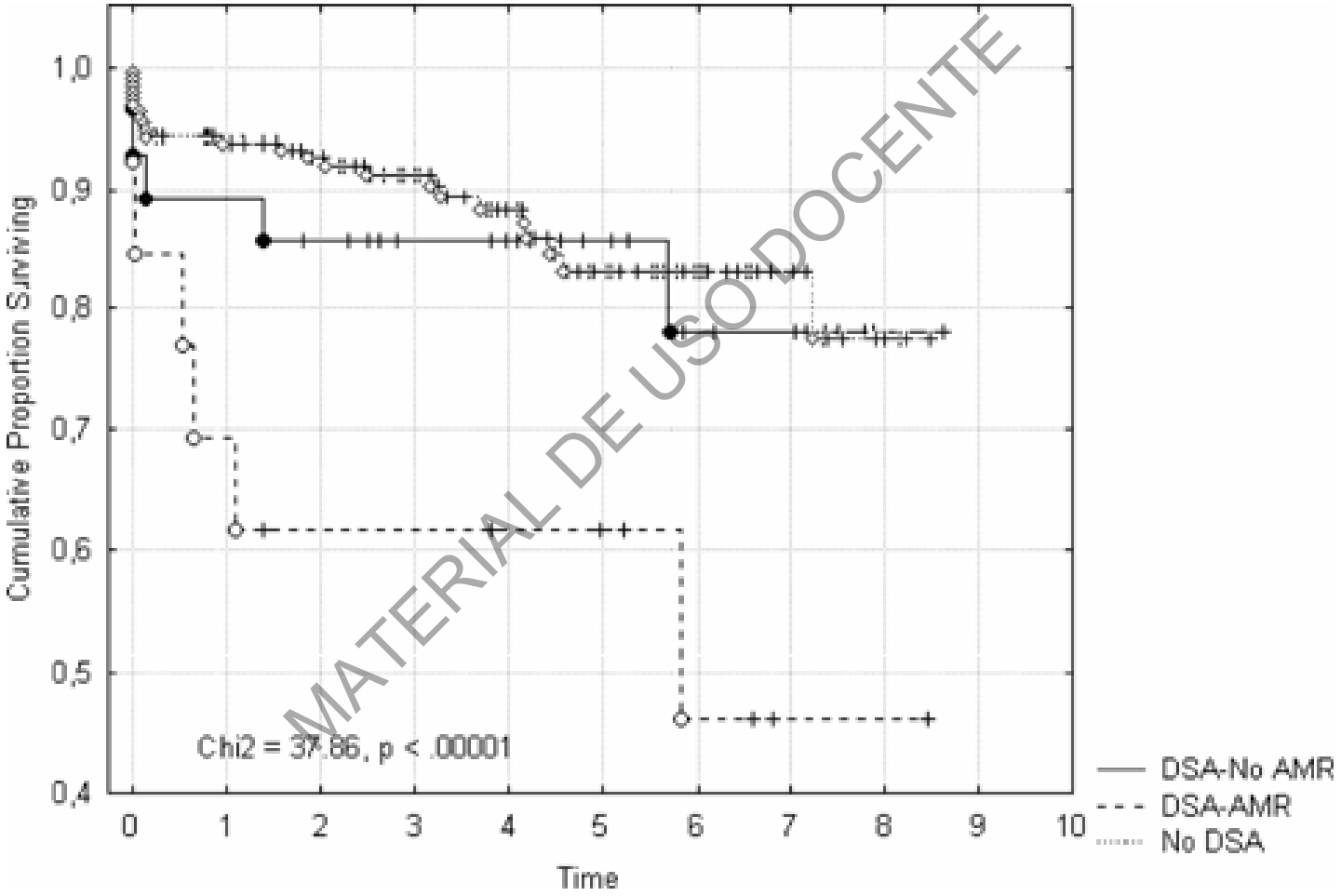
Influencia de DSA (ELISA) pre-trasplante y evolución del injerto



MATERIAL DE USO DOCENTE

Lefaucheur C. et al. Am J Transplant 2008; 8:324–331

Influencia de DSA (ELISA) pre-trasplante, rechazo agudo y evolución del injerto



MATERIAL DE USO DOCENTE

Lefaucheur C. et al. Am J Transplant 2008; 8:324–331

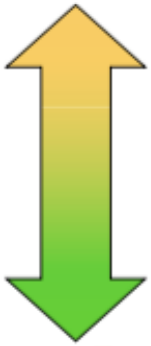
Kidney Tx:

Non Acceptable: - CDC-XM Positive, 20% survival 48h.

- Re-Tx: FC-XM Positive, CDC-XM Neg.

- Risc of Graft Loss 1y increase 27 % (Gebel 2003)

Acceptable: - 1st Tx: FC-XM Positive, CDC-CM Neg.



- Risc of Graft Loss 1y increase 10 %. (Gebel 2003)

- DSA Positive Virtual-XM BSA

- 55 % Risc AMR, -68 % 5y survival (*Amico P 2009*)

Optimal: - DSA Negative Virtual-XM BSA

- 5 % Risc AMR, 89 % 5y survival (*Amico P 2009*)

MATERIAL DE USO DOCENTE

To choose between Acceptable and Optimal the relevant question is:
Which are the alternative options?

Sensitized Recipients
in Catalunya Kidney Tx Waiting List cPRA

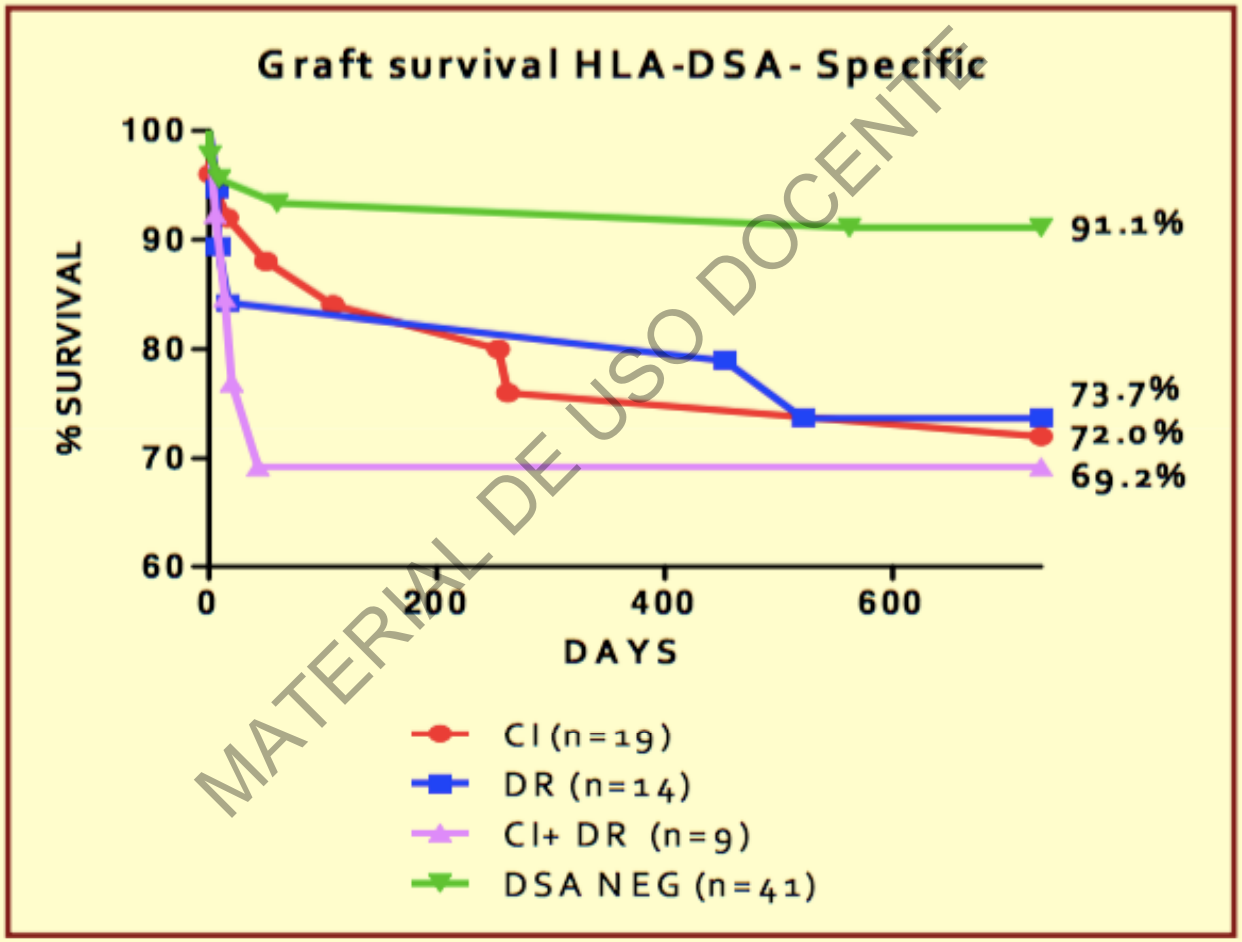
MATERIAL DE USO DOCENTE

Total Receptors year 2015	n = 1080	%
cPRA I+II >= 10 %	386	36
cPRA I+II >= 50 %	348	32
cPRA I+II >= 90 %	235	22
cPRA I+II >= 98 %	163	15

GRAFT SURVIVAL and Pre-Tx HLA-DSA

(Donor Specific Aloantibodies)

in Hihgly Sensitized recipients in Catalunya (n=150) .



MATERIAL DE USO DOCENTE

A. Gonzalez

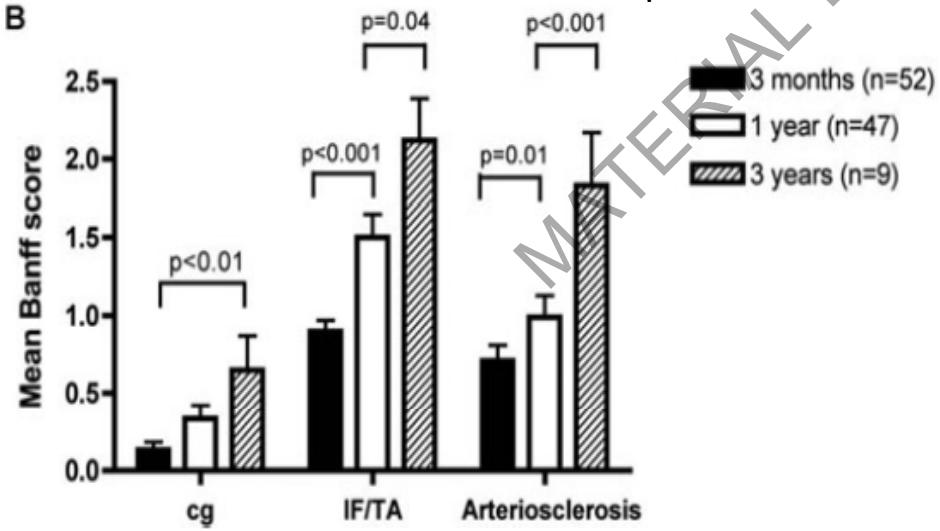
hyper-sensitized patients receiving kidney graft from deceased or living donor with a negative lymphocytotoxic cross-match test (CDC-XM).

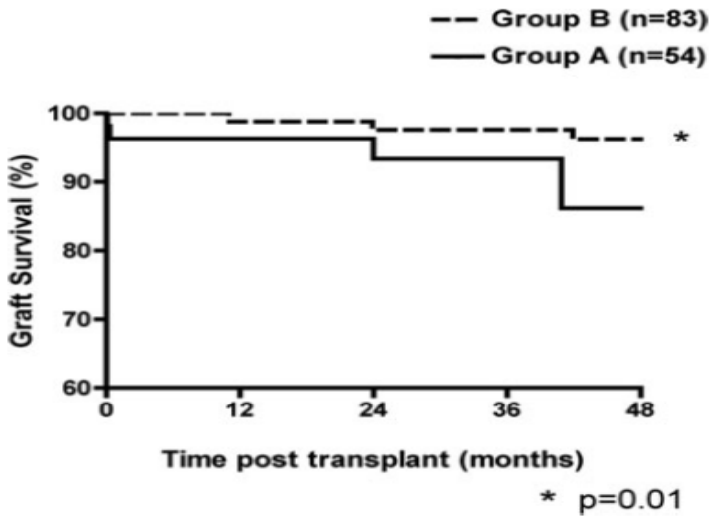
Tx de cadaver en pacientes con DSA

sAMR=g+ptc+C4d+DSA clase II

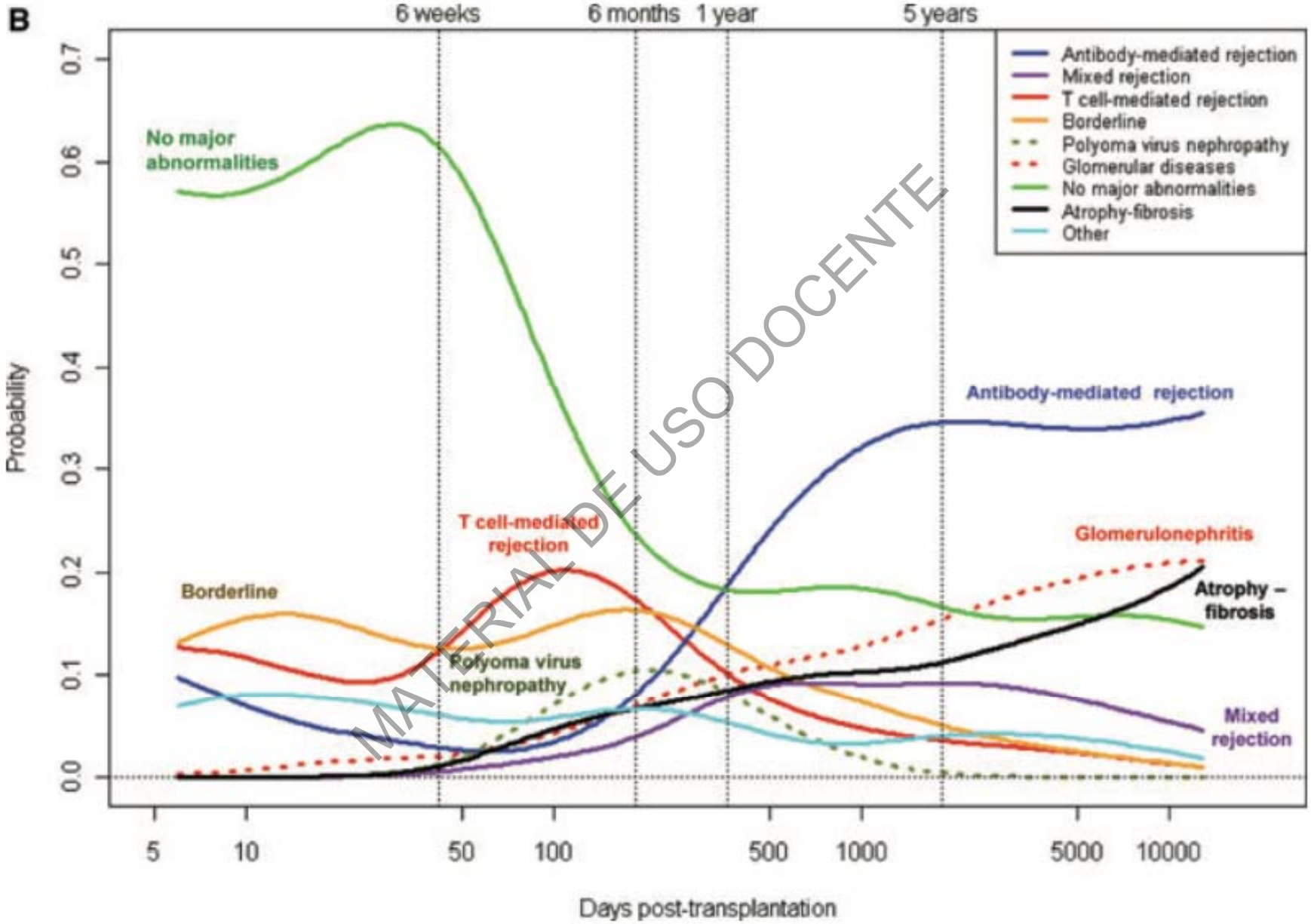
	3-Month screening biopsy			1-Year screening biopsy		
	Group A positive DSA (n = 52)	Group B negative DSA (n = 83)	p-Value	Group A positive DSA (n = 47)	Group B negative DSA (n = 75)	p-Value
Sclerotic glomeruli (%)	7 ± 9	8 ± 14	NS	8.3 ± 13.8	10 ± 12	NS
g	0.8 ± 0.8	0.1 ± 0.4	<0.001	1.0 ± 0.8	0.2 ± 0.6	<0.001
ptc	1.1 ± 0.9	0.1 ± 0.4	<0.001	1.4 ± 0.9	0.1 ± 0.4	<0.001
% g or ptc >0	77.5%	10.8%	<0.01	88.3%	15.0%	<0.01
cg	0.13 ± 0.38	0.02 ± 0.15	0.02	0.33 ± 0.66	0.09 ± 0.41	0.01
% cg >0	13.5%	2.4%	0.02	25.5%	6.8%	0.03

Chronic Banff score in DSA pos



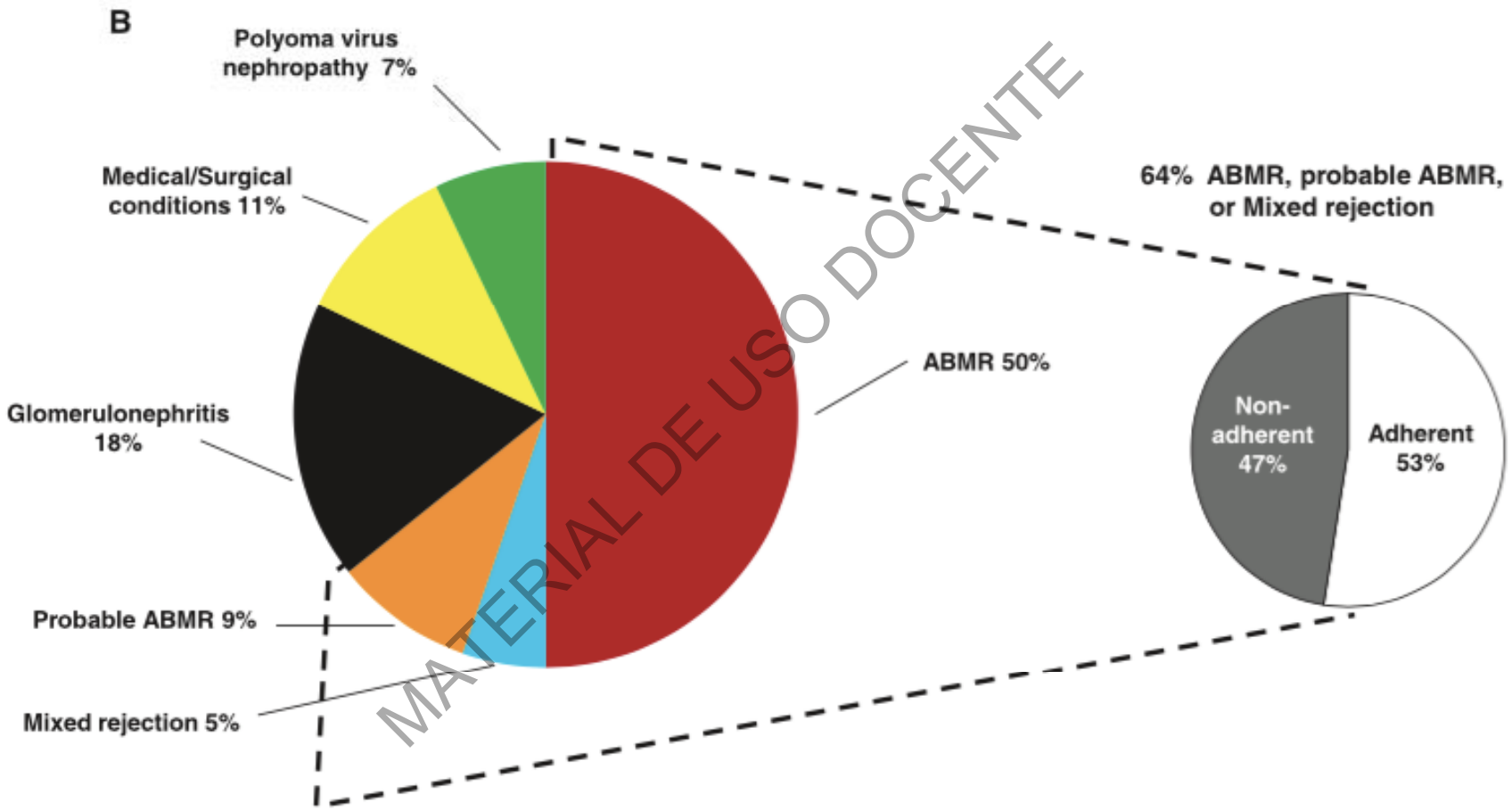


MATERIAL DE USO DOCENTE



MATERIAL DE USO DOCENTE

Sellares JLC et al. Am J Transplant 2012; 12: 388



MATERIAL DE USO DOCENTE

Sellares JLC et al. Am J Transplant 2012; 12: 388

Rechazo humoral agudo:

Lesiones morfológicas sugestivas

- Necrosis tubular aguda
- PMN en capilares glomerulares y peritubulares
- Inflamación arterial transmural y/o necrosis fibrinoide

Evidencia inmunopatológica

- C4d o Ig en capilares peritubulares
- Ig y/o C en zonas de necrosis fibrinoide arterial

Evidendcia de anticuerpos circulantes

- Anti HLA del donante
- Contra otros Ag de la célula endotelialdel donante

MATERIAL DE USO DOCENTE

Racusen LC et al. Am J Transplant 2003; 6: 708

Table 2: Revised (Banff 2013) classification of antibody-mediated rejection (ABMR) in renal allografts

Acute/active ABMR; all three features must be present for diagnosis[1,2]

1. Histologic evidence of acute tissue injury, including one or more of the following:
   Microvascular inflammation ($g > 0$[3] and/or $ptc > 0$)
   Intimal or transmural arteritis ($v > 0$)[4]
   Acute thrombotic microangiopathy, in the absence of any other cause
   Acute tubular injury, in the absence of any other apparent cause
2. Evidence of current/recent antibody interaction with vascular endothelium, including at least one of the following:
   Linear C4d staining in peritubular capillaries (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections, or $C4d > 0$ by IHC on paraffin sections)
   At least moderate microvascular inflammation ($[g + ptc] \geq 2$)[5]
   Increased expression of gene transcripts in the biopsy tissue indicative of endothelial injury, if thoroughly validated[6]
3. Serologic evidence of donor-specific antibodies (DSAs) (HLA or other antigens)

Chronic, active ABMR; all three features must be present for diagnosis[1,7]

1. Morphologic evidence of chronic tissue injury, including one or more of the following:
   Transplant glomerulopathy (TG) ($cg > 0$)[8], if no evidence of chronic thrombotic microangiopathy
   Severe peritubular capillary basement membrane multilayering (requires EM)[9]
   Arterial intimal fibrosis of new onset, excluding other causes[10]
2. Evidence of current/recent antibody interaction with vascular endothelium, including at least one of the following:
   Linear C4d staining in peritubular capillaries (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections, or $C4d > 0$ by IHC on paraffin sections)
   At least moderate microvascular inflammation ($[g + ptc] \geq 2$)[5]
   Increased expression of gene transcripts in the biopsy tissue indicative of endothelial injury, if thoroughly validated[6]
3. Serologic evidence of DSAs (HLA or other antigens)

C4d staining without evidence of rejection; all three features must be present for diagnosis[11]

1. Linear C4d staining in peritubular capillaries (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections, or $C4d > 0$ by IHC on paraffin sections)
2. $g = 0$, $ptc = 0$, $cg = 0$ (by light microscopy and by EM if available), $v = 0$; no TMA, no peritubular capillary basement membrane multilayering, no acute tubular injury (in the absence of another apparent cause for this)
3. No acute cell-mediated rejection (Banff 97 type 1A or greater) or borderline changes

MATERIAL DE USO DOCENTE

Rechazo humoral agudo y crónico

Rechazo humoral subclínico

Rechazo humoral C4d negativo

Significado cg y cv

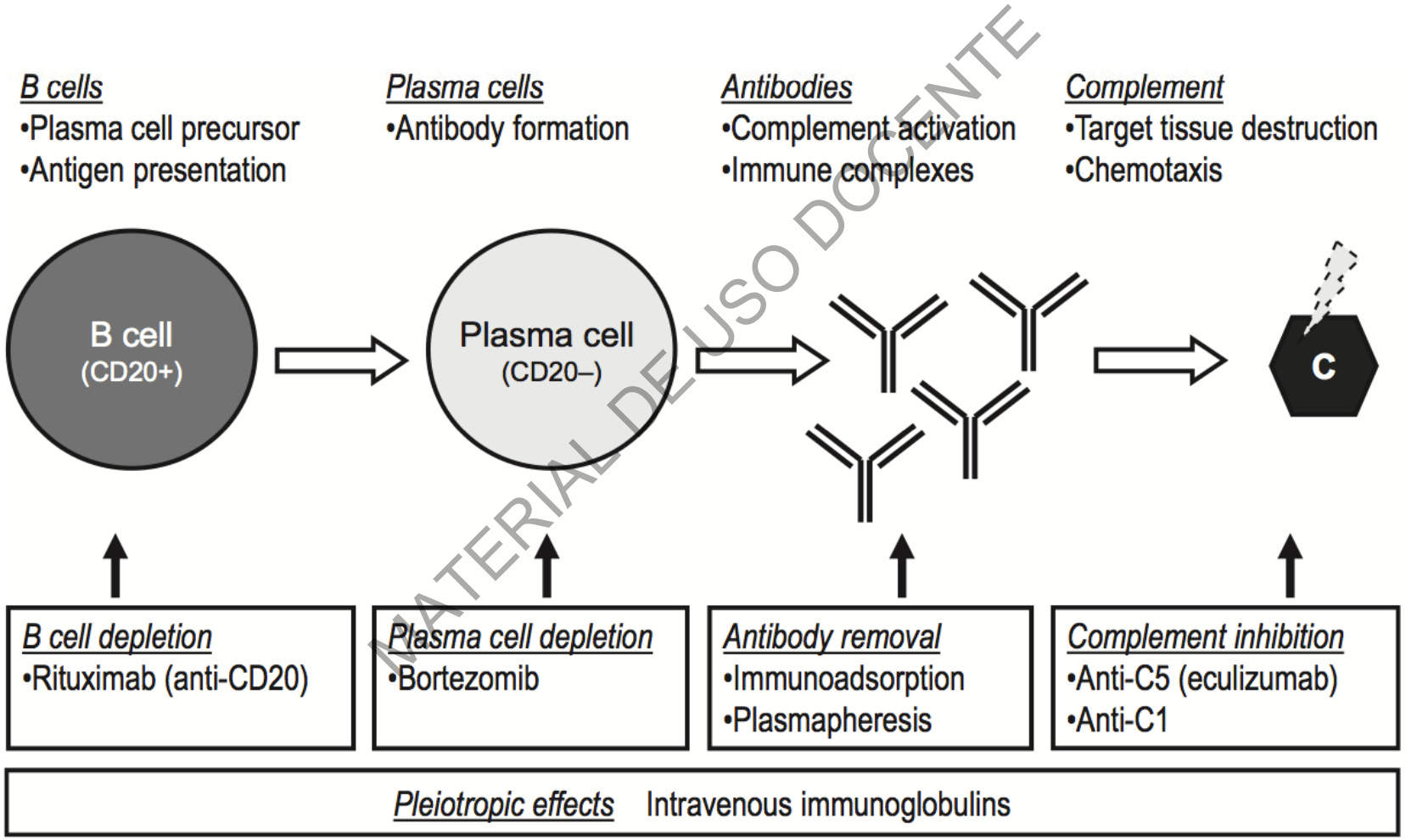
MATERIAL DE USO DOCENTE

Variables clínicas que condicionan el abordaje terapéutico del rechazo humoral

- Diagnóstico adecuado de la forma de rechazo mediado por anticuerpos
- Presencia simultánea o ausencia de rechazo agudo celular
- Factores inmunológicos de riesgo del paciente:
  - sensibilización pre-trasplante
  - presencia de DSA y/o cross-match positivo previo al trasplante
  - grado de histocompatibilidad
- Tiempo de evolución desde el trasplante
- Grado de deterioro de la función renal
- Lesiones histológicas acompañantes
- Factores clínicos asociados (edad, comorbilidad, infecciones intercurrentes)
- Dotación técnica y/o presupuestaria del centro para realizar tratamientos de inmunoadsorción o recambios plasmáticos

MATERIAL DE USO DOCENTE

Maduración inmunológica de las células B y opciones terapéuticas que intervienen en cada nivel



MATERIAL DE USO DOCENTE

Fehr T et al, Transplant International. 2012 Jun;25(6):623–32

Objetivos del tratamiento

MATERIAL DE USO DOCENTE

- Eliminación de anticuerpos circulantes:
  - recambios plasmáticos, inmunoadsorción
- Inhibición de anticuerpos residuales:
  - inmunoglobulinas intravenosas, micofenolato mofetil
- Supresión de la producción de anticuerpos o depleción de linfocitos B:
  - corticosteroides, rituximab, ATG, esplenectomía
- Apoptosis/depleción de células plasmáticas:
  - inhibidores de proteosoma (bortezomib)
- Inhibición de la activación terminal del complemento:
  - anticuerpos anti-C5 (eculizumab)

Lucas JG et al, Expert Opin Pharmacother. 2011 Mar;12(4):579–92.

Corticosteroides

- Se adminsitran siempre que hay rechazo agudo celular acompañando al rechazo humoral
- Previenen los efectos adversos del tratamiento con anticuerpos antilinfocitarios
- Podrían tener un papel en el tratamiento del rechazo humoral[1]:
  - Reducen la inflamación ocasionada por el daño directo de los anticuerpos
  - Contribuyen a a reducir la síntesis de anticuerpos
  - Contribuyen a suprimir las células T

MATERIAL DE USO DOCENTE

Roberts DM et al, Transplantation 2012 Oct;94(8):775–83

Inhibidores de la calcineurina

MATERIAL DE USO DOCENTE

- No actúan de forma directa frente a la respuesta humoral
- La respuesta humoral requiere de la colaboración de las células T: la prevención y tratamiento del rechazo humoral requiere fármacos que inhiban la actividad de células B y T helper
- Parecería recomendable introducir un inhibidor de la calcineurina para el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos en aquellos pacientes que no lo estuvieran recibiendo

[1] Heidt S et al, Clin Experiment Immunol 2010 Feb;159(2):199–207

Ácido micofenólico

- El ácido micofenólico es capaz de inhibir la proliferación de células B y la síntesis de anticuerpos en modelos experimentales pero no hay datos clínicos que avalen su eficacia como fármaco de primera línea en el tratamiento del AMR agudo [1]

- No obstante, la capacidad demostrada del ácido micofenólico en inhibir la síntesis de anticuerpos en comparación con azatioprina y en especial cuando se combina con tacrolimus aconseja la introducción de ácido micofenólico en el tratamiento de pacientes con rechazo humoral agudo [2,3]

- También podría tener un especial interés su empleo en el rechazo humoral crónico activo [3]

MATERIAL DE USO DOCENTE

1 Heidt S et al, Transplantation 2008 Nov;86(9):1292–300
2 Terasaki PI et al, Am J Transplant 2004 Mar;4(3):438–43
3 Crespo M et al, Transplant Rev 2006 Apr;20(2):95–103.

Inhibidores de mTOR

- Estudios experimentales demuestran que rapamicina es capaz de inhibir la proliferación de células B y la síntesis de anticuerpos y disminuir el número de células B productoras de inmunoglobulinas [1]

- No hay datos a nivel clínico que demuestren su eficacia en el tratamiento del rechazo humoral

MATERIAL DE USO DOCENTE

1 Heidt S et al, Transplantation 2008 Nov;86(9):1292–300

Anticuerpos antilinfocitarios policlonales

MATERIAL DE USO DOCENTE

- Se utilizan de forma rutinaria en el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente
- Alguna publicación ha demostrado su eficacia cuando se combina con recambios plasmáticos [1]
- Contienen anticuerpos frente a múltiples especificidades, incluyendo a receptores de membrana exclusivos o predominantes en linfocitos B (CD20) o células plasmáticas (CD38 y CD138) [2]

1 Shah A et al, Transplantation 2004 May;77(9):1399–405
2 Zand MS et al, Transplantation 2005 Jun;79(11):1507–15

Recambios plasmáticos

- Se vienen utilizando desde hace más de treinta años
- En ausencia de otras medidas terapéuticas, la rápida resíntesis de anticuerpos reduce su eficacia [1]
- Gannedahl et al (1992) [2]
  - Tratamiento con éxito de dos pacientes mediante recambios plasmáticos y 15-deoxispergualina
- Lennertz et al (2003) [3]
  - Publican el tratamiento de cuatro pacientes únicamente con recambios plasmáticos, siendo efectivo en tres

MATERIAL DE USO DOCENTE

1 Rocha PN et al, Transplantation 2003 May;75(9):1490–5
2 Gannedahl G et al, Transpl. Int. 1992 Sep;5(4):189–92
3 Lennertz A et al, Ther Apher Dial. 2003 Dec;7(6):529–35

Recambios plasmáticos

- Montgomery et al (2000) [1]
  - Primera serie de pacientes hiperinmunizados que reciben tratamiento de desensibilización y tratamiento de rechazo agudo con recambios plasmáticos a los que se les asoció inmunoglobulinas intravenosas

- Rocha et al (2003) [2]
  - Serie retrospectiva de 16 pacientes con RAH, de los cuales 14 recibieron recambios plasmáticos e IgIv.
  - Obtienen resultados similares a los rechazos agudos celulares

MATERIAL DE USO DOCENTE

1 Montgomery RA et al, Transplantation 2000 Sep 27;70(6):887–95
2 Rocha PN et al, Transplantation 2003 May;75(9):1490–5

Inmunoadsorción

- Mastrangelo et al. (1995) [1]
  - Tratamiento con éxito en 12 de 16 pacientes que presentaron rechazo agudo vascular post-trasplante utilizando inmunoadsorción, dosis altas de corticosteroides y OKT3

- Hickstein et al (1998) [2]
  - Once pacientes que presentaban rechazo vascular fueron tratados con inmunoadsorción con proteína A.
  - Seis alcanzan una función renal satisfactoria

- Böhming et al (2001) [3]
  - Tratamiento con inmunoadsorción con proteína A de 10 pacientes con AMR
  - En ocho de ellos el tratamiento se mostró efectivo

MATERIAL DE USO DOCENTE

1 Mastrangelo F et al, Transplant Proc 1995 Feb;27(1):892–52 Rocha
2 Hickstein H et al Transfus Sci. 1998 Mar;19 Suppl:53–7
3 Böhming GA et al, J Am Soc Nephrol 2001 Nov;12(11):2482–9

Inmunoadsorción vs Recambios plasmáticos

MATERIAL DE USO DOCENTE

- Recambios plasmáticos
  - Eliminan inmunoglobulinas, albúmina, fibrinógeno, antitrombina III y otras sustancias
  - El volumen extraído se suele reponer con albúmina
  - Las técnicas de doble filtrado (uno para separar el plasma y otro para los componentes del plasma fraccionado) intentan minimizar esas pérdidas
- Inmunoadsorción
  - Elimina únicamente inmunoglobulinas (principalmente IgG e inmunocomplejos)
  - Permite tratar grandes volúmenes de plasma sin apenas reducir de forma significativa el contenido de otras proteínas y sin exponer al paciente a una elevada sobrecarga de volumen.

Inmunoglobulinas intravenosas: mecanismo de acción

1. Unión a antígenos: está mediada por la fracción variable de la inmunoglobulina (Fab)
2. Unión a los diversos receptores de la fracción constante (Fc): modulación de la expresión y función de los receptores Fc

De los diversos mecanismos de acción cabría destacar:

- Modificación de los niveles de autoanticuerpos y aloanticuerpos mediante la inducción de circuitos antiidiotípicos
- Inhibición de la activación de genes de citosinas y de la actividad anti-citosina
- Actividad anti-receptor de célula T
- Interacción mediada por receptores Fc de las células presentadoras de antígeno en el bloqueo de la activación de células T
- Actividad anti-CD4
- Estimulación de antagonistas de receptores de citosina
- Inhibición de la actividad del complemento

MATERIAL DE USO DOCENTE

Jordan SC et al, Pediatric Transplantation 2012 Oct 20;9(2):155–61

Inmunoglobulinas intravenosas: Experiencia clínica en el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos

MATERIAL DE USO DOCENTE

- Jordan et al (1998) [1]
  - 10 pacientes receptores de Tx renal o Tx cardíaco, tratados con una dosis de 2gr/kg (un paciente recibe tres dosis)
- Montgomery et al (2000) [2]
  - Tres pacientes con rechazo humoral tratados con éxito mediante 100mg/kg a días alternos hasta conseguir mejoría clinica
- Shehata et al (2010) [3]
  - Revisión de 12 estudios clínicos aleatorizados y controlados
  - La eficacia del tratamiento oscila entre el 60% y 100%
  - Las IgIv se debería usar en combinación con recambios plasmáticos a dosis de 100mg/kg tras cada una de las sesiones o bien una dosis fija de 2gr/kg al finalizar la última sesión

1 Jordan SC et al, Transplantation 1998 Sep 27;66(6):800–5.
2 Montygomery RA et al Transplantation 2000 Sep 27;70(6):887–95
3 Shehata N et al, Transfusion Medicine Reviews. 2010 Jan;24:S7–S27.

Rituximab

- Anticuerpo monoclonal quimérico. Región variable de origen murino y región constante formada por IgG_1 de origen humano
- Dirigido contra el receptor CD20 de las células B
- No se expresa en linfocitos pro-B ni en células plasmáticas
- Rituximab se une al antígeno CD20 y activa la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC).
- También se une a los receptores Fc humanos, actuando como mediador de la muerte celular a través de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC).

MATERIAL DE USO DOCENTE

Rituximab

- La administración de Rituximab produce una rápida y sostenida depleción de células B de la circulación y de los tejidos

- Incrementa la acción supresora de las células T-reguladoras, que produce una atenuación en la respuesta pro-inflamatoria de las células T-CD4+, afectando a la función ADCC de las células NK y disminuyendo la activación de los macrófagos.

MATERIAL DE USO DOCENTE

Rituximab

- Becker et al (2004) [1]
  - Dosis única de 375mg/m^2 a 27 pacientes hiperinmunizados con rechazo agudo refractario: mejoría de la función renal en 24 de ellos

- Mulley et al (2009) [2]
  - Una sola dosis baja (500 mg/kg) en 9 pacientes con rechazo agudo refractario a terapia estándar. Mejora la función renal y ningún de ellos perdió el injerto durante un período de seguimiento de 21 meses

- Kaposztas et al (2009) [3]
  - Estudio retrospectivo del tratamiento de RAH en 54 pacientes
    - 26 reciben recambios plasmáticos y rituximab,
    - 28 pacientes únicamente recambios plasmáticos
    - A los dos años, la supervivencia del injerto fue significativamente mejor en los pacientes que recibieron rituximab (90% vs. 60%).

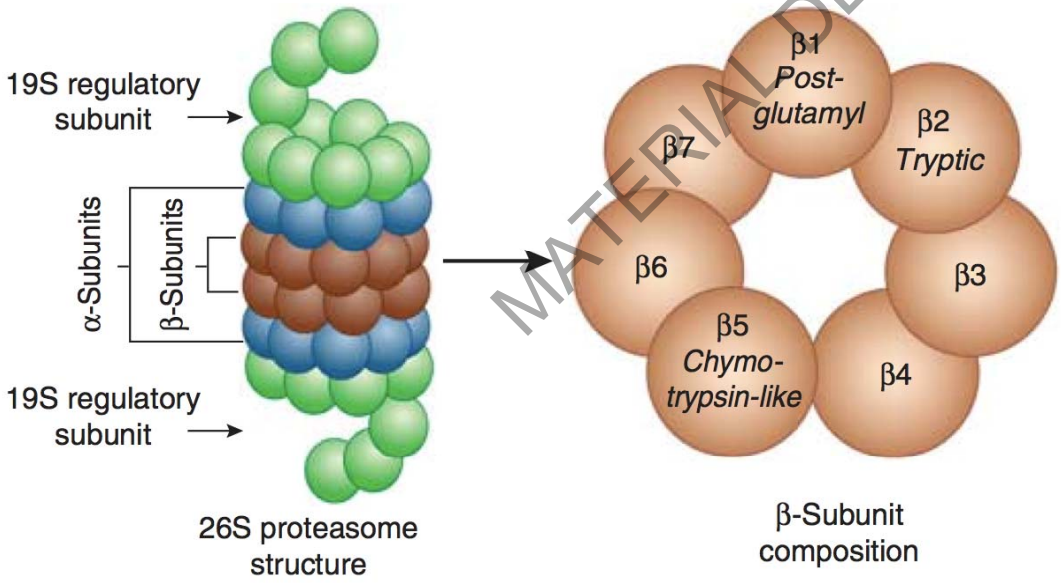
MATERIAL DE USO DOCENTE

1 Becker YT et al, Am J Transplant 2004 Jun 27;4(6):996–1001
2 Mulley WR et al, Transplantation 2009 Jan;87(2):286–9
3 Kaposztas Z, et al Clin Transplant 2009 Jan;23(1):63–73

Bortezomib

- Bortezomib es un inhibidor selectivo y reversible del proteosoma 26S y su uso está aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple
- El proteosoma 26S está formado por un core central 20S, en forma de cilindro, finalizando en ambos extremos por dos subunidades 19S
- El core 20S lo forman seis anillos heptaméricos, con subunidades alfa y beta.
- La actividad proteolítica se produce en el interior del cilindro, que lo protege del citosol.

MATERIAL DE USO DOCENTE



Bortezomib

Bortezomib se une de forma reversible a la subunidad ß5, donde se localiza la acción proteolítica de base quimiotripsina e interrumpe la homeostasis celular

Walsh RC et al, Kidney International. 2012 Jun;81(11):1067–74

Bortezomib

- El efecto inmunomodulador de los inhibidores de proteosoma tiene varias vías de acción:

1. Inhibición de la actividad del factor nuclear kappa-B (NFkB)

2. Inhibición de la proliferación e inducción de apoptosis a través de la detención del ciclo celular

3. Inducción de apoptosis a través del estrés del retículo endoplásmico

4. Inhibición de la expresión de clase I del MHC a través de la reducción endógena en la producción de péptidos

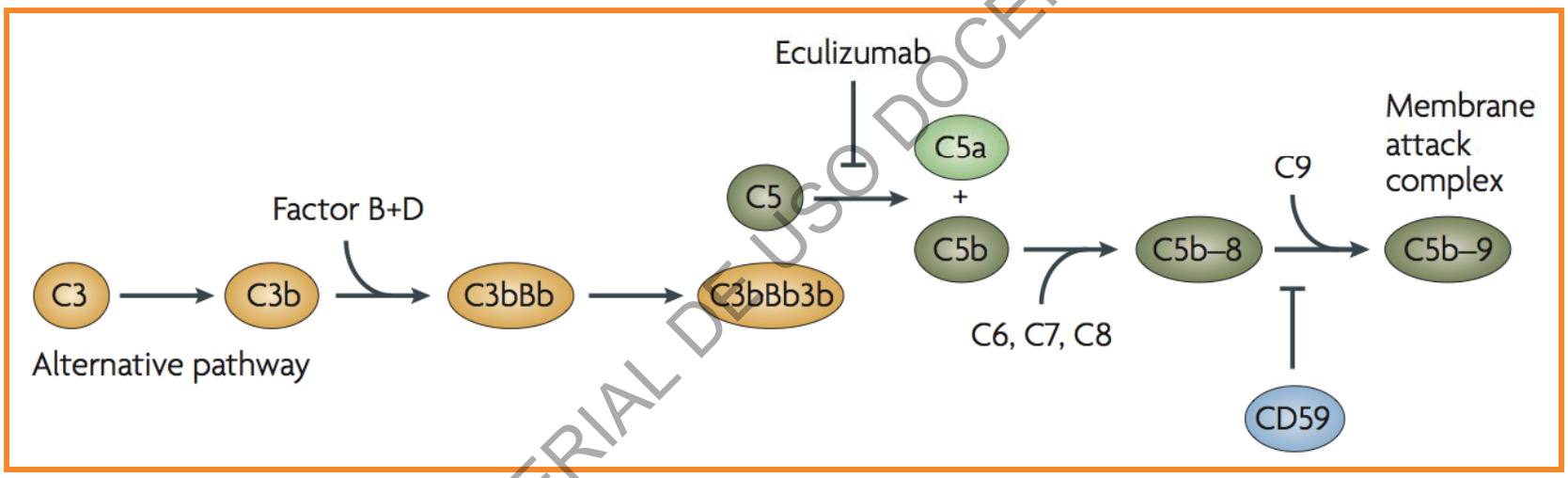
Reducción del 95% de la síntesis medular de células plasmáticas de vida corta y larga

MATERIAL DE USO DOCENTE

Walsh RC et al, Kidney International. 2012 Jun;81(11):1067–74

Eculizumab

Anticuerpo monoclonal que se une a la fracción C5 terminal del complemento y previene su activación.



MATERIAL DE USO DOCENTE

Las varias vías por las que se inicia la activación del complemento convergen en la proteína terminal C5.

La escisión de C5 produce las fracciones C5a y C5b, con potente acción inflamatoria, iniciando la formación del complejo de ataque de membrana

Parker CJ et al, Nat Rev Drug Discov. 2007 Jul;6(7):515–6.

Eculizumab

- Stegall MD et al (2011) [1]
  - Administra eculizumab durante 4 semanas a 26 Tx de donante vivo hiperinmunizados
  - En comparación con grupo histórico la incidencia de AMR es significativamente más baja (7,7% vs 41,2%)
  - En comparación con grupo histórico la incidencia de glomerulopatía del trasplante es significativamente más baja (6,7% vs 35,7%) en BR de protocolo al año

- Locke JE et al (2009) [2]
  - Publica el tratamiento con éxito de un AMR refractario a recambios plasmáticos e inmunoglobulinas

- González-Rencero F et al (2012) [3]
  - Describe el tratamiento eficaz de dos casos de microangiopatía trombótica asociada a AMR que se resuleven con una dosis de eculizumab asociada a recambios plasmáticos, IgIv y rituximab

MATERIAL DE USO DOCENTE

1 Stegall MD et al, Am J Transplant. 2011 Nov;11(11):2405–13
2 Locke JE et al Am J Transplant. 2009 Jan;9(1):231–5
3 González-Rencero F et al Transplant Proc 2012 Nov;44(9):2690–4.

Esplenectomía

- La rápida síntesis de anticuerpos antilinfocitarios que aparece en el AMR se debería primariamente a la conversión de células B memoria a células plasmáticas de vida corta

- El reservorio de células B memoria está en los órganos linfoides, por lo que la esplenectomía facilitaría la eliminación de buena parte de ellas

- La esplenectomía se ha utilizado con éxito en el tratamiento de rescate del rechazo agudo humoral [1,2,3]

MATERIAL DE USO DOCENTE

1 Tzvetanov I et al, Transplant Proc 2012 Jun;44(5):1254–8
2 Kaplan B et al Transplantation 2007 Jan;83(1):99–100
3 Roberti I et al Pediatr Transplantation 2011 Jun 15;16(2):E49–E52.

Step-wise treatment approach to the patient with acute AMR

Step 1	**Acute allograft dysfunction** *Allograft biopsy: acute AMR ± TMR* Treatment of AMR component • Steroid pulses • Antibody removal (plasma exchange or immunoadsorption • IVIG	Treatment of TMR component •Steroid pulses •Switch to tacrolimus/mycophenolate mofetil
Step 2	**Persistent allograft dysfunction** *Allograft biopsy: persistent/progressive acute AMR ± TMR* Treatment of AMR component • Bortezomib • Rituximab	Treatment of TMR component • ATG
Step 3	**Persistent allograft dysfunction** Allograft biopsy: persistent/progressive acute AMR ± TMR Treatment of AMR component • Eculizumab • Rescue splenectomy	Treatment of TMR component • Anti-CD3 monoclonal antibody (OKT3)

MATERIAL DE USO DOCENTE

Fehr T and Gaspert A,Transplant Int 25 (2012) 623–632

Therapeutic agents used against DSAs in the treatment of antibody-mediated rejection

MATERIAL DE USO DOCENTE

Therapy	Action
Plasmapheresis (PP)	Decrease the titer and block the effect of DSA
Immunoadsorption (column)	Decrease the titer of DSA
IVIG	Decrease the titer and block the effect of DSA
Bortezomib	Decrease production of DSA
Corticosteroids	Decrease inflammation caused by DSA in graft and decrease production of DSA, suppression of T cells
Anti-thymocyte preparations	Reduce production of DSA by decreasing Helper T cells, suppression of T cells
Eculizumab	Block complement activation resulting from DSA activation
Mycophenolate	Block the effect and decrease production of DSA, suppression of T cells
Rituximab	Decrease production of DSA
Cyclophosphamide	Decrease production of DSA
Deoxyspergualin	Decrease production of DSA, suppression of T cells
Splenectomy	Decrease production of DSA
Tacrolimus	Decrease production of DSA, Suppression of T cells

Roberts DM et al, Transplantation 2012;94: 775Y783

Therapeutic agents used against DSAs in the treatment of antibody-mediated rejection

Therapy	Evidence supporting the treatment
Plasmapheresis (PP)b	Low, benefit not consistently demonstrated
Immunoadsorption (column)	Low, seems beneficial
IVIG	Very low
Bortezomib	Very low
Corticosteroids	Very low
Anti-thymocyte preparations	Very low
Eculizumab	Very low
Mycophenolate	Very low
Rituximab	Very low
Cyclophosphamide	Very low
Deoxyspergualin	Very low
Splenectomy	Very low
Tacrolimus	Very low

MATERIAL DE USO DOCENTE

Roberts DM et al, Transplantation 2012;94: 775Y783

Table 1. Efficacy and side effects of interventions for the prevention or treatment of antibody-mediated graft injury

	Desensitization protocols	Acute ABMR treatment	Chronic ABMR treatment	Potential adverse events	Cost
1. PLEX	+	+	±	Hypotension, bleeding, hypovolemia	+
2. IVIG	+	+	±	Allergy, headache, myalgia, fever	+
3. Rituximab (Rx)	++	++	+?	Infections, neutropenia, infusion reactions	++
4. Bortezomib (Bx)	ND	+++	+?	Myelosuppression, neuropathy GI toxicity	++
5. Eculizumab (Ex)	NA	++	+?	Meningococcal infection, hypertension	+++
6. Splenectomy (Sx)	++	++	+?	Infections, thrombocytosis	+
7. PLEX + IVIG	++	++	±	Additive	Additive
8. IVIG + Rx	++	++	+		
9. PLEX + IVIG + Rx	+++	+++	NA		
10. PLEX + IVIG + Sx	+++	+++	+?		
11. PLEX + IVIG + Rx + Bx	ND	+++	+		
12. PLEX + IVIG + Rx + Ex	NA	++++	ND		

ND, no data; NA, not applicable; ±, occasional; ?, few data, not exactly known.

MATERIAL DE USO DOCENTE

Conclusiones

- El rechazo mediado por anticuerpos es una complicación potencialmente grave que requiere un diagnóstico precoz y un abordaje terapéutico multifactorial
- No existen evidencias en la literatura de la eficacia de un determinado tratamiento
- Las inmunoglobulinas y en menor medida los recambios plasmáticos son los tratamientos más eficaces
- Bortezomib y eculizumab podrían tener un papel en la mejora de los resultados

MATERIAL DE USO DOCENTE