

ANTICORPI ANTI-HLA E TRAPIANTO DI FEGATO: ESPERIENZA DI BOLOGNA.

Bontadini A. ⁽¹⁾, Morelli M.C. ⁽²⁾, Iannelli S. ⁽¹⁾, Fruet F. ⁽¹⁾, Giudice V. ⁽¹⁾, D'Errico A. ⁽³⁾, Ravaoli M. ⁽⁴⁾, Cescon M. ⁽⁴⁾, Pinna A.D. ⁽⁴⁾

(1) Immunogenetica, SIMT A.M.BO; (2) Medicina Interna per il trattamento delle gravi insufficienze d'organo;
(3) Diagnostica istopatologica e molecolare degli organi solidi e del relativo trapianto (4) Chirurgia Generale e dei Trapianti; Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna.

Introduzione

Gli anticorpi anti-HLA donatore specifici (DSA) rappresentano un fattore di rischio per il rigetto nel trapianto di rene e cuore. Il trapianto di fegato è stato considerato per molti anni resistente al danno anticorpo-mediato e la maggior parte dei Centri non prende in considerazione la presenza di anticorpi DSA preformati nè tantomeno viene indagata la comparsa di anticorpi DSA de-novo nel follow-up il cui significato non è ancora ben completamente chiarito. Nella nostra esperienza, sono stati trapiantati pazienti talassemici che hanno un'alta prevalenza di anticorpi preformati che si rilevano al momento del trapianto essere DSA; in questo gruppo di pazienti è stato rilevato un alto rischio di disfunzione precoce dell'organo che ha richiesto una strategia terapeutica mirata a diminuire o eliminare gli anticorpi DSA.

Metodi

Il cross-match linfocitotossico è stato eseguito tra i linfociti T del donatore e il siero del ricevente prelevato al momento del trapianto. Tutti i pazienti e i donatori sono stati tipizzati per HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1. Il siero dei ricevente è stato testato per la ricerca degli anticorpi HLA di classe I e di classe II e successivamente sono state identificate le specificità e la loro capacità di fissare il complemento. Gli antigeni HLA del donatore sono stati confrontati con il profilo di anticorpi dei riceventi per identificare se erano diretti verso il graft. La biopsia epatica è stata ottenuta sotto guida ecografica per tutti i pazienti che hanno sviluppato disfunzione dell'organo trapiantato e successivamente colorata con ematossilina-eosina, e per immunostochimica per C4d.

Risultati

Quattro dei cinque pazienti avevano un cross-match positivo con i linfociti in tecnica di linfocitotossicità complemento-dipendente per specifici anticorpi diretti verso gli antigeni del donatore di classe I. L'identificazione degli anticorpi HLA mediante tecnologia Luminex ha mostrato un alto livello di alloimmunizzazione in tutti i pazienti con diverse specificità di anticorpi HLA di classe I e in un caso anche anti HLA di classe II. La compatibilità HLA era favorevole in due casi (solo 3 mismatch) e sfavorevole in tre casi (6 mismatch in due casi e 4 in un altro). Tre pazienti hanno presentato episodio di rigetto precoce, in due casi con le caratteristiche istologiche compatibili con rigetto anticorpo mediato, mentre nel terzo caso con istologia compatibile con rigetto cellulare. Nel caso n. 3 si è verificata la perdita del graft, mentre nei casi n. 4 e n. 5 il trattamento con plasma-exchange in associazione a Rituximab ha permesso di ottenere la risoluzione del rigetto.

ID Paziente	1	2	3	4	5
Tipizzazione HLA Ricevente	A* 26, 28 B* 38, 53 DRB1* 01, 15	A* 01, 30 B* 08, 13 DRB1* 07, 03	A* 33, 68 B* 07, 14 DRB1* 01, 15	A* 02, 30 B* 08, 13 DRB1* 07, 03	A* 32 B* 14 DRB1* 13
Tipizzazione HLA Donatore	A* 26, 11 B* 38, 35 DRB1* 01, 11	A* 01, 29 B* 08, 45 DRB1* 01, 07	Primo Trapianto A* 03, 29 B* 44, 51 DRB1* 13, 14 Secondo Trapianto A* 01, 02 B* 07, 53 DRB1* 01, 13	A* 02, 01 B* 08, 51 DRB1* 13, 14	A* 03, 11 B* 18, 55 DRB1* 10, 16
n° HLA mismatch	3	3	Primo Trapianto 6 Secondo Trapianto 4	4	6
Cross-match Linfociti T in CDC	Positivo	Positivo	Primo Trapianto Positivo Secondo Trapianto Negativo	Positivo	Negativo
Pre-Trapianto di Fegato DSA in CDC	A11	A29	Primo Trapianto A3, B44 Secondo Trapianto Negativo	A1	-
outcome	Non episodio di rigetto	Non episodi di rigetto	Perdita del primo graft per rigetto anticorpo mediato	Rigetto anticorpo mediato in 10 gg, ripresa del graft dopo plasmateresi + rituximab	Rigetto C4d- in 14 gg con ripresa del graft dopo plasmateresi + rituximab
Pre-Trapianto di Fegato DSA C1q+ in Luminex	A11 (MFI 12500)	A29 (MFI 14500) B45 (MFI 17500)	Primo Trapianto A3 (MFI 23500) B44 (MFI 23000) DR14 (MFI 16800) DR13 (MFI 10300) Secondo Trapianto B53 (MFI 15000)	A1 (MFI 23000)	B55 (MFI 5000)

Discussione

Il Rigetto mediato da anticorpi è relativamente raro in fegati ABO compatibili; dovrebbe essere diagnosticato sulla base di criteri rigorosi e richiedere un trattamento immunosoppressivo diretto contro gli anticorpi.

La nostra esperienza, anche se limitata, conferma l'importanza di una diagnosi precoce della presenza di DSA e di un approccio terapeutico aggressivo orientato verso la riduzione degli anticorpi con plasma-exchange e rituximab. Il monitoraggio immunologico e il trattamento precoce negli ultimi due casi (paziente 4 e 5) è stato fondamentale nel recuperare la funzionalità del graft.

Questi pazienti, con anticorpi anti-HLA preformati, cross-match positivo al trapianto e un alto numero di mismatch, ha evidenziato un rigetto del fegato mediato da anticorpi che richiede una diagnosi tempestiva e una adeguata terapia immunosoppressiva, mentre una buona compatibilità HLA potrebbe ridurre il rischio di rigetto.

La presenza di anticorpi anti-HLA nei pazienti in attesa di trapianto di fegato può essere un fattore di rischio di rigetto del graft ma non deve rappresentare una limitazione al trapianto; in questi casi una valutazione immunogenetica deve essere disponibile in breve tempo dopo il trapianto per migliorare la stratificazione del rischio per la perdita del trapianto e per applicare una terapia immunosoppressiva appropriata.

Per tale motivo l'algoritmo che abbiamo applicato tiene conto della parte economica delle indagini di immunogenetica, ma nello stesso tempo possa dare, nei casi selezionati, tutte le informazioni per la gestione del monitoraggio e la terapia immunosoppressiva da istituire.

Algoritmo

