

## DSA pré-formado e resultados de aloenxertos renais

### Pre-formed DSA and kidney allograft outcomes

#### Autores

Melissa Y. Yeung<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Brigham and Women's Hospital, Department of Medicine, Boston, MA, USA.

<sup>2</sup>Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

Anticorpos doador específico (DSA) direcionados contra antígenos HLA são centrais para o desenvolvimento de rejeição mediada por anticorpos e vasculopatia crônica do aloenxerto, as principais causas de falha de transplante a longo prazo. Os DSA podem ser preexistentes (pré-formados) ou ressurgir (dnDSA) após o transplante. Os DSA pré-formados ocorrem através de exposição prévia a aloantígenos após transfusão de sangue, gravidez ou transplante prévio. Uma vez que os DSA pré-formados aumentam significativamente o risco de rejeição mediada por anticorpos (ABMR), os órgãos que expressam os antígenos alvo dos DSA são evitados, se possível. Utilizando ensaios de fase única e grânulos de antígeno único, agora podemos identificar a especificidade do anticorpo anti-HLA com altas precisão e sensibilidade. Embora existam dados convincentes em transplantes renais que o DSA preexistente esteja associado a um risco aumentado de rejeição, permanece controverso se os anticorpos detectados exclusivamente por ensaios de fase sólida e não detectados por ensaios cruzados influenciam o resultado do enxerto a longo prazo<sup>1,2</sup>

Os DSA detectados pelo ensaio cruzado de citotoxicidade dependente de complemento (CDC) são considerados uma contra-indicação absoluta ao transplante, devido à sua propensão a causar rejeição hiperaguda<sup>3</sup>, enquanto os DSA detectados por outros ensaios representam graus variados de risco imunológico<sup>4</sup>. Os centros de transplante atualmente usam os resultados do teste de grânulo de antígeno

único em um ponto de corte predefinido e de baixo limiar para excluir candidatos de serem elegíveis para um órgão para o qual eles têm um DSA.

Essa prática erra no lado da cautela ao assumir que qualquer anticorpo de baixo nível afetaria a sobrevida do enxerto e que a prevenção desses antígenos resultaria em um rim “mais compatível” para o receptor e aumentaria a probabilidade de sobrevida do enxerto a longo prazo. No entanto, essa abordagem também restringe o acesso de um destinatário aos órgãos e pode levar a tempos de espera mais longos, principalmente para candidatos altamente sensibilizados. Os candidatos sensibilizados têm acesso limitado ao transplante na proporção de quão amplamente seus anticorpos anti-HLA reagem com os do doador. Para esses pacientes, o uso de um órgão contra o qual eles executaram o DSA pode ser inevitável. Estima-se que 25% dos pacientes com cPRA não receberão uma oferta no atual sistema de alocação de órgãos doadores falecidos nos Estados Unidos<sup>5</sup>. Para esses pacientes, o transplante é possível apenas se o anticorpo de baixo nível for cruzado ou se forem adotadas estratégias de dessensibilização. Ainda não está claro quais pacientes se beneficiariam do transplante anterior com um doador com HLA incompatível versus permanecer em diálise na esperança de encontrar uma combinação mais compatível.

Nesta edição, de Sousa et al. avaliaram a correlação entre DSA pré-formados e achados da biópsia de aloenxerto, em uma coorte de 54 pacientes. Eles não encontraram diferença na incidência de ABMR, função renal ou proteinúria

Submetido em: 28/02/2020.

Aprovado em: 01/03/2020.

#### Correspondência para:

Melissa Y. Yeung

E-mail: myeung@rics.bwh.harvard.edu.

DOI: <https://doi.org/2175-8239-JBN-2020-0043>



no período de acompanhamento de dois anos entre pacientes que tiveram DSA pré-formados em comparação com aqueles que tinham anticorpos HLA inespecíficos. As principais indicações para a realização de uma biópsia foram função tardia do enxerto e disfunção do enxerto, com apenas 3 casos realizados devido ao dnDSA ou a um aumento nos valores de MFI (intensidade média de fluorescência) do DSA pré-formado. Surpreendentemente, a análise dos escores histológicos de Banff mostrou que os pacientes do grupo não-DSA apresentaram taxas estatisticamente maiores de inflamação intersticial e fibrose, em comparação aos pacientes que tinham DSA pré-formados.

Esses dados estão em desacordo com um estudo muito maior de Gossert et al.<sup>6</sup>, onde encontraram a presença de DSA significativamente associados à fibrose intersticial grave e atrofia tubular (IF/TA) em biópsias de aloenxerto realizadas no primeiro ano após o transplante (odds ratio ajustada de 1,53, IC95% 1,16-2,01),  $p = 0,002$ ). A severidade de IF/TA também foi associada a níveis mais altos de intensidade média de fluorescência (MFI) de DSA. Curiosamente, a associação entre DSA e IF/TA permaneceu significativa, mesmo na ausência de características histológicas tradicionais da ABMR. Os achados díspares provavelmente se devem ao fato de o atual estudo (de Sousa et al.) ter pouca potência. Além disso, o presente estudo não aborda se os DSA pré-formados persistiram após o transplante. No estudo de Gossert et al.<sup>6</sup>, essa parece ser uma distinção importante, uma vez que o IF/TA se correlacionou com a persistência do DSA circulante. Embora uma porcentagem mais alta de pacientes com DSA pré-formado desenvolve IF/TA grave (25,7%), 18,4% dos pacientes que tiveram IF/TA mínimo também apresentaram DSA pré-formado sem diferenças na MFI, classe ou número de DSA, sugerindo que nem todos os DSA formados podem ser patogênicos.

Em ambos os estudos, todos os receptores foram examinados quanto ao DSA e apresentaram uma comparação cruzada negativa com o CDC antes do transplante. No entanto, não foi realizada comparação cruzada citométrica de fluxo, dificultando inferir o impacto do DSA de baixo nível. Dados anteriores de um grande estudo multicêntrico de Orandi et al.<sup>2</sup> mostraram que graus crescentes de incompatibilidade com HLA, a partir de DSA detectado apenas pelo teste de grânulos de antígeno único, para transmitir positividade de correspondência cruzada para positividade de CDC, foram associados a maiores taxas de perda do enxerto e

morte. No entanto, a sobrevida do enxerto foi semelhante se os pacientes apresentassem CDC negativo e prova cruzada citométrica de fluxo negativa, independentemente da presença de DSA. Por outro lado, outro grande estudo multicêntrico de Ziemann et al.<sup>7</sup> relatou que a presença de DSA pré-formado estava associada a maior perda de enxerto por todas as causas, com taxas semelhantes observadas em pacientes com baixo nível de DSA (IMF <3000) versus DSA de nível superior (IMF > 3000). O cruzamento de fluxo não foi realizado, mas provavelmente seria negativo em pacientes com DSA de baixo nível.

Em conjunto, ainda não está claro se todos os DSA pré-formados conferem risco semelhante para ABMR, glomerulopatia de transplante, fibrose e perda do enxerto. Idealmente, evitar todos os DSA pré-formados representa o menor risco. No entanto, nas circunstâncias em que isso não é prático ou viável, os médicos devem decidir se devem prosseguir com os transplantes incompatíveis em nível de HLA ou recomendar que seu candidato permaneça em diálise até que uma oferta mais compatível se torne disponível.

## REFERÊNCIAS

1. Sousa MV, Zollner RL, Mazzali M. Renal transplant patients with preformed anti HLA antibodies: early biopsy findings and clinical outcomes. *Braz. J. Nephrol.* 2019 Sep 12; [Epub ahead of print].
2. Adebiyi OO, Gralla J, Klem P, Freed B, Davis S, Wiseman A, et al. Clinical significance of pre-transplant donor specific antibodies in the setting of negative cell-based flow cytometry crossmatching in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2016 Dec;16(12):3458-67. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.13848>
3. Orandi BJ, Garonzik-Wang JM, Massie AB, Zachary AA, Montgomery JR, van Arendonk KJ, et al. Quantifying the risk of incompatible kidney transplantation: a multicenter study. *Am J Transplant.* 2014 Jun;14(7):1573-80. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.12786>
4. Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med.* 1969 Apr;280(14):735-9.
5. Gebel HM, Bray RA, Nickerson P. Pre-transplant assessment of donor-reactive, HLA-specific antibodies in renal transplantation: contraindication vs. risk. *Am J Transplant.* 2003 Dec;3(12):1488-500.
6. Gebel HM, Kasiske BL, Gustafson SK, Pyke J, Shteyn E, Israni AK, et al. Allocating deceased donor kidneys to candidates with high panel-reactive antibodies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Mar;11(3):505-11. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.07720715>
7. Gosset C, Viglietti D, Rabant M, Vérine J, Aubert O, Glotz D, et al. Circulating donor-specific anti-HLA antibodies are a major factor in premature and accelerated allograft fibrosis. *Kidney Int.* 2017 Sep;92(3):729-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.03.033>
8. Ziemann M, Altermann W, Angert K, Arns W, Bachmann A, Bakchoul T, et al. Preformed donor-specific HLA antibodies in living and deceased donor transplantation: a multicenter study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Jul;14(7):1056-66. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.13401118>