

# Retrasplante pulmonar con *cross-match* positivo en trasplante pulmonar primario complicado con rechazo mediado por anticuerpos

## *Lung Retransplantation with Positive Crossmatch in Primary Lung Transplantation Complicated by Antibody-Mediated Rejection*

**Autores:** Calderón Juan C., Nazzo María V., Pérez Páez Martha I., Virhuez Yblin, Balcazar Jonathan, Vicente Luis, Ahumada Rosalía, Ossés Juan M., Vigliano Carlos, Bertolotti Alejandro, Cáneva Jorge O.

Hospital Universitario Fundación Favaloro, CABA, Argentina

### Resumen

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) representa el 2,6% de los trasplantes pulmonares (TP), con una mediana de supervivencia condicional (desde los 30 días del TP) de 9,8 años. Son frecuentes, el rechazo celular agudo (ACR) y la disfunción crónica del injerto (CLAD), mientras que es infrecuente el rechazo mediado por anticuerpos (AMR). El retrasplante pulmonar (RTP) constituye el 4% del TP mundial, debido a complicaciones en la vía aérea, disfunción primaria del injerto, ACR y CLAD. Mujer de 22 años, portadora de HAP idiopática (HAPI) desde el año 2013, trasplantada bipulmonar (TBP) en enero de 2018. A los 16 meses presentó neumonía adquirida en la comunidad. En una internación posterior, presentó ACR y a pesar de pulsos de metilprednisolona, progresó a requerimientos de cánula de alto flujo y ventilación mecánica no invasiva hospitalaria, caída del  $VEF_1$ , y tomografía de tórax con vidrio esmerilado difuso y engrosamiento irregular reticular del intersticio subpleural; interpretándose como CLAD a predominio de síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS), con presencia de anticuerpos específicos contra el donante (DSA). En enero de 2020 se realizó nuevo TP y ante *cross-match* positivo, se realizó plasmaféresis y reposición de IgG. Al mes del egreso, no se observaron signos de rechazo en control de biopsias transbronquiales. Entre 2 y 10% de los pacientes con indicación primaria de TP por HAPI son sometidos a retrasplante pulmonar (RTP). La presencia de DSA y el *miss-match* de HLA, no son contraindicaciones para el RTP.

**Palabras clave:** Trasplante pulmonar; Retrasplante pulmonar; Rechazo mediado por anticuerpos; Síndrome de bronquiolitis obliterante; *Cross-match* positivo; Hipertensión arterial pulmonar idiopática

### Abstract

Pulmonary arterial hypertension (PAH) represents 2.6% of lung transplantations (LT), with a conditional median survival (from 30 days after LT) of 9.8 years. Acute cellular rejection (ACR) and chronic lung allograft dysfunction (CLAD) are common; whereas the antibody-mediated rejection (AMR) is not. Lung retransplantation (LR) accounts for 4% of global LTs for complications in the airways, primary allograft dysfunction, ACR and CLAD. 22-year-old woman with idiopathic PAH (IPAH) since 2013, who underwent a double-lung transplantation (DLT) in January 2018. 16 months after transplantation she presented community-acquired pneumonia. During a subsequent hospitalization, she presented ACR. Despite the fact that she received pulse methylprednisolone, she required high-flow cannula therapy and hospital non-invasive mechanical ventilation; the  $FEV_1$  was reduced and she underwent a chest tomography with diffuse ground glass opacities and irregular reticular thickening of the subpleural interstitium; interpreting the predominance of BOS (bronchiolitis obliterans syndrome) as CLAD, with presence of donor-specific antibodies (DSA). In January 2020, she received a new DLT and due to a positive crossmatch, she was treated with plasmapheresis and IgG replacement. One month after hospital discharge, no signs of rejection were observed at the BTB (bone-patellar tendon-bone) control. Between 2 to 10% of patients with primary indication of LT for IPAH are subjected to lung retransplantation (LR). The presence of DSA and HLA (human leucocyte antigen) mismatch aren't contraindications to LR.

**Key words:** Lung transplantation, lung retransplantation, antibody-mediated rejection, bronchiolitis obliterans syndrome, positive cross-match, idiopathic pulmonary arterial hypertension

## Introducción

Los pacientes portadores de hipertensión arterial pulmonar (HAP) pueden calificar para trasplante pulmonar (TP) si la condición clínica y el cumplimiento de determinados criterios lo ameritan. En este contexto, dichos pacientes son derivados a evaluación como candidatos potenciales para TP si se encuentran en una estratificación del riesgo intermedio o elevado<sup>1</sup>, según guías europeas, o un riesgo > 7 puntos según el score REVEAL (*Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management*) habiendo cumplido con óptimo tratamiento, enfermedad rápidamente progresiva o reciente hospitalización por progresión, uso de prostaglandina endovenosa o subcutánea, signos de disfunción de otros órganos y hemoptisis recurrente<sup>2</sup>. Mientras que el ingreso a lista de trasplante se considera en aquellos pacientes con un riesgo elevado<sup>1</sup>, o un score de riesgo > 10 puntos del REVEAL, hipoxemia progresiva y signos progresivos de insuficiencia cardíaca derecha con disfunción (reversible) de otros órganos o hemoptisis potencialmente grave<sup>2</sup>. El 2,6% de los trasplantes pulmonares son por HAP como indicación, con una mediana de supervivencia de 6,3 años y una supervivencia condicional, a partir de los 30 días del TP, de 9,8 años<sup>3</sup>.

El rechazo pulmonar (RP) puede ser de tipo celular agudo (ACR, por sus siglas en inglés, *acute cellular rejection*), mediado por anticuerpos (AMR, por sus siglas en inglés, *antibody-mediate rejection*) y por disfunción crónica del injerto (CLAD, por sus siglas en inglés, *chronic lung allograft dysfunction*)<sup>4</sup>. El ACR puede presentarse en el primer año postrasplante (17,1%-28%) de forma asintomática o sintomática con disnea, tos, expectoración y febrícula, y su diagnóstico es histopatológico<sup>5</sup>. El AMR puede ser clínico o subclínico (función normal del injerto pulmonar) con presencia de anticuerpos anti-HLA específicos contra el donante (DSA, por sus siglas en inglés, *Donor-specific anti-human leukocyte antigen (HLA) antibodies*), histopatología, y tinción con C4d positiva, en ausencia de otras causas<sup>4</sup>. El CLAD es la principal causa de mortalidad posterior al primer año del TP, en parte por susceptibilidad del injerto a daño e infecciones como consecuencia de su exposición constante al medio ambiente<sup>4</sup>. A su vez, el CLAD puede ser de tipo BOS (por sus siglas en inglés, *bronchiolitis obliterant syndrome*, síndrome de bronquiolitis obliterante)<sup>6</sup> o de tipo RAS (por sus siglas en inglés, *restrictive allograft syndrome*, síndrome restrictivo del aloinjerto)<sup>7</sup>.

El tratamiento de RP no se encuentra estandarizado. En nuestro centro, el ACR se trata con pulsos de metilprednisolona, el AMR mediante plasmaféresis y el CLAD con montelukast, corticoides y agonistas beta-2 inhalados, azitromicina, y la adición de rapamicina al esquema de inmunosupresión habitual (tacrolimus, corticoides con o sin micofenolato sódico). Por otra parte, el retrasplante pulmonar es considerado como una opción terapéutica al existir complicaciones en la vía aérea, disfunción primaria del injerto, RP por ACR refractario y RP por CLAD, representando un 4% a nivel de todo el trasplante pulmonar mundial<sup>3, 8</sup>.

## Caso clínico

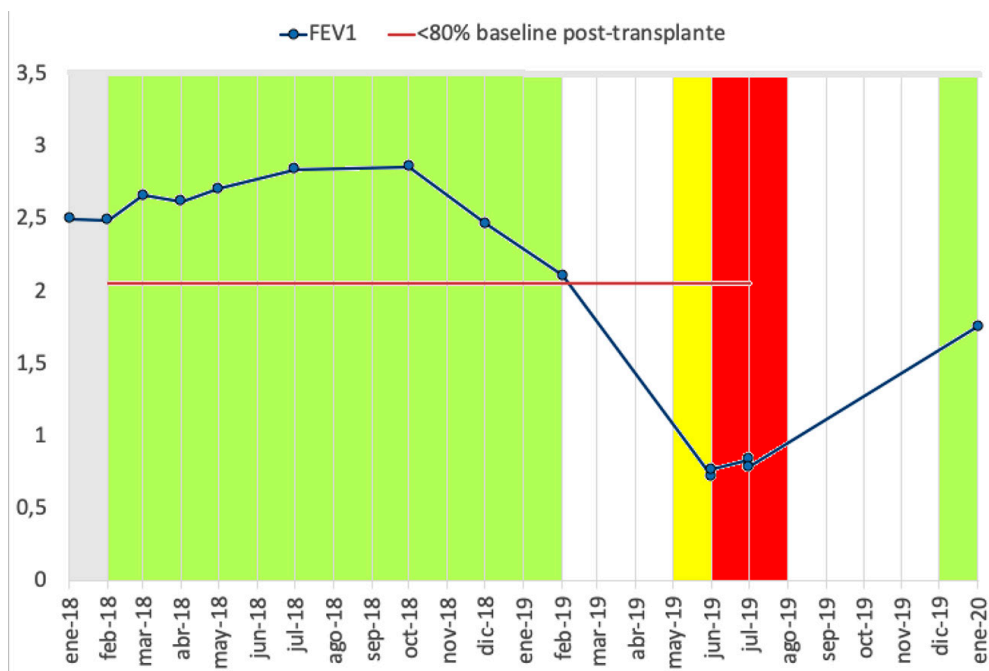
Mujer de 22 años, con diagnóstico de HAP idiopática (HAPI) desde el año 2013, sin embarazos previos. Derivada a nuestra institución en enero de 2018, para su evaluación para trasplante pulmonar, encontrándose bajo tratamiento crónico con triple terapia específica (macitentan, sildenafil y epoprostenol endovenoso) y reciente desarrollo de un síndrome de bajo volumen minuto con requerimientos de milrinona. Calificando en carácter de emergencia, se realizó TP bilateral a menos de 48 horas del ingreso, habiendo requerido la asistencia de dispositivo de sostén vital (ECMO V-A, *extracorporeal membrane oxygenation* veno-arterial) en el posoperatorio inmediato y por 72 horas. Sin interurrencias notables, egresó al mes de la cirugía. A las 72 horas del egreso hospitalario, reingresó por síndrome comicial haciéndose el diagnóstico de glioma frontoparietal izquierdo de bajo grado, medicándose con levetiracetam y disminuyendo la inmunosupresión para evitar progresión del tumor, a la espera de resolución neuroquirúrgica.

Dieciséis meses después se internó por neumonía adquirida en la comunidad con un diagnóstico bacteriológico de *Bordetella bronchiseptica*, obtenido mediante fibrobroncoscopía (FBC) en la muestra

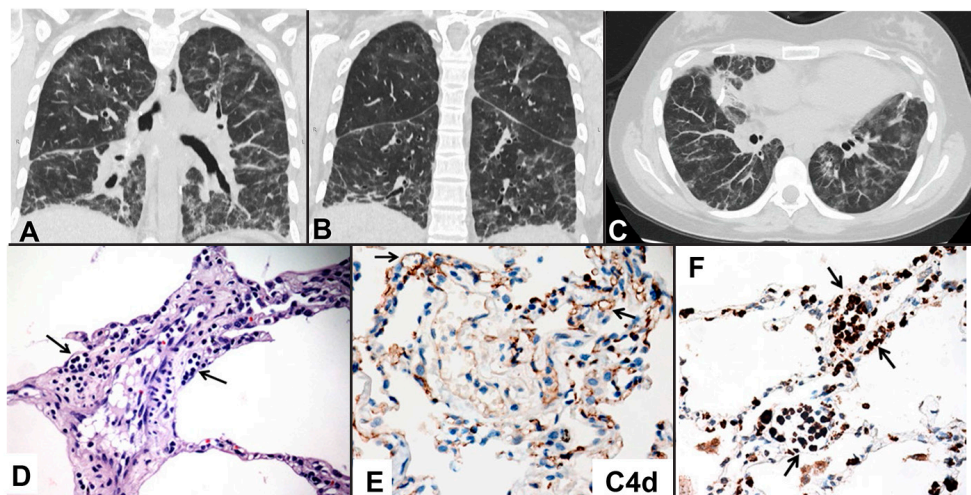
del lavado broncoalveolar (LBA). Un mes más tarde, fue nuevamente internada por disnea rápidamente progresiva en clase funcional IV y requerimientos de oxígeno suplementario con valores de pulsioximetría de 95% respirando una fracción inspirada de oxígeno ( $F_iO_2$ ) de 32%; el cuadro fue inicialmente interpretado como neumonía intrahospitalaria indicándosele tratamiento antibiótico empírico y, dada su falta de respuesta, a las 48 horas posteriores al ingreso, se realizó fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar (FBC y LBA) y biopsias transbronquiales (BTB) con tinción de Gram directo negativo en LBA y rechazo A2 B0 en la histopatología de las BTBs, interpretándose el cuadro como ACR, indicándosele tratamiento con metilprednisolona 1 g endovenoso/día por 3 días consecutivos. La paciente evolucionó con empeoramiento clínico en los meses subsiguientes, varias internaciones en unidad de cuidados intensivos, tratada en varias de esas ocasiones con cánula de alto flujo de oxígeno (flujo 50 l/min y  $F_iO_2$  50%) e incluso terapia de sostén ventilatorio con ventilación mecánica no invasiva. La espirometría en ese momento mostraba un franco y permanente deterioro de su función pulmonar, valorada por el  $VEF_1$  (0.79 L; 23% del valor de referencia) (Figura 1), así como la tomografía computarizada de tórax (Figura 2, A-C), estableciéndose el diagnóstico de CLAD a predominio de BOS.

Dada la rápida evolución del CLAD, se solicitó anticuerpos HLA durante la evaluación para retrasplante bipulmonar, arrojando ausencia de IgG anticlase I y presencia de IgG anticlase II (50%) tipo antiHLA-DQ fijadora de C1q.

En enero del 2020, la paciente fue sometida a retrasplante bipulmonar electivo. En recuperación postrasplante la paciente fue extubada y desvinculada del ECMO V-V (veno venoso) a las 24 horas de la cirugía ante mejoría de la insuficiencia respiratoria hipoxémica. En un contexto de *cross-match* positivo para linfocitos B y T del donante, se realizaron tres sesiones de plasmaféresis con reposición de IgG para profilaxis de rechazo mediado por anticuerpos existentes previamente. El reporte anatomopatológico de los pulmones explantados informó rechazo crónico del injerto pulmonar, patrón predominante restrictivo y bronquiolitis obliterante (CLAD: RAS + BOS); rechazo A1 B1R C1 (rechazo agudo mínimo –A1–,



**Figura 1.** Cronograma de la evolución espirométrica. De izquierda a derecha. La línea roja horizontal muestra el límite del 80% en el  $VEF_1$  a partir de los dos mejores valores de  $VEF_1$  en el postrasplante (predicho postrasplante). Áreas. En gris: período pretrasplante primario. En verde: período con  $VEF_1 > 80\%$  del predicho postrasplante. En amarillo, período con la primera caída espirométrica atribuible a la presencia de neumonía. En rojo, persistencia de dicha caída en ausencia de infección y con ACR tratado. En verde, el valor de  $VEF_1$  a 1 mes del trasplante. Las áreas en blanco representan ausencia de datos.



**Figura 2.** Tomografía computada de tórax prertrasplante. Cortes coronales (A y B) y axial (C) Múltiples infiltrados en vidrio esmerilado de distribución difusa en ambos campos pulmonares. Engrosamiento de septos interlobulillares, engrosamiento irregular reticular del intersticio subpleural y tractos densos asociados a presencia de engrosamiento del manguito peribronquial y bronquiectasias por tracción, más evidente a nivel bibasal como signo de enfermedad infiltrativa difusa. Anatomía patológica de explantectomías: D) Septos interalveolares con capilaritis (flechas), Hematoxilina y eosina, magnificación original x400. E) Tinción difusa con C4d en paredes capilares en septos interalveolares (flechas), inmunohistoquímica, magnificación original x400. E) Capilaritis neutrofílica (flechas), Tinción por inmunohistoquímica para mieloperoxidasa, x 400.

inflamación de vía aérea de bajo grado –B1R–, y rechazo crónico de vía aérea/bronquiolitis obliterante –C1–) y rechazo vascular crónico. Los hallazgos histopatológicos (capilaritis) y de inmunohistoquímica (C4d positivo) fueron compatibles con rechazo mediado por anticuerpos (Figura 2, D-E).

En el posoperatorio, la paciente no presentó complicaciones, externándose en menos de 30 días de la cirugía. En el control broncoscópico al mes del egreso, las BTBs mostraban parénquima pulmonar sin signos de rechazo (A0 B0, y C4d negativa).

## Discusión

Aunque infrecuente, como en nuestro caso, los pacientes con indicación primaria de TP por HAPI son sometidos a retrasplante pulmonar (2,6% a 10,3%)<sup>8-11</sup>. El Registro Internacional de la Sociedad Internacional de Trasplante Corazón Pulmón (ISHLT, por sus siglas en inglés, *International Society of Heart and Lung Transplantation*) reportó que la mediana en años de supervivencia en el retrasplante pulmonar (2,5 años) fue inferior al trasplante primario (5,7 años) ( $p < 0.0001$ ) pero con una supervivencia condicional a un año de 6,3 años<sup>11</sup>. Los predictores independientes de mortalidad reportados por retrasplante han sido el menor volumen de trasplante en el centro ( $< 10$ /año), soporte ventilatorio con severidad en variables de la enfermedad, hospitalización prolongada, mayor edad del receptor y retrasplante temprano ( $< 2$  años)<sup>8, 10-12</sup>.

Si bien dicho registro muestra una evolución desfavorable para los retrasplantados, los centros con mayor volumen de trasplantes como el nuestro reportan una supervivencia similar al trasplante primario. En años recientes en EE.UU., la tasa de supervivencia al año y a los cinco años en el grupo de retrasplante de 89,2% y 64,3% respectivamente, sin diferencias significativas comparado con el trasplante primario (89,7%, y 58,2% respectivamente) ( $p = 0,79$ )<sup>8</sup>. En contraste, otro estudio mostró una supervivencia al año y 5 años en los retrasplantados (64% y 21% respectivamente) menor al grupo de trasplante primario (84% y 61% respectivamente,  $p < 0,0001$ )<sup>10</sup>. En otro estudio, la supervivencia en el grupo retrasplantado fue significativamente menor comparado con el trasplante primario desde los 6 meses, siendo al año de 62,3% y a los cinco años de 41,8% comparado con el grupo de trasplante primario



(81,9% y 66,5% respectivamente) ( $p < 0,001$ )<sup>9</sup>. En Canadá, la supervivencia entre los retrasplantados fue menor comparado con los trasplantados primarios, pero sin significancia estadística ( $p = 0,39$ )<sup>12</sup>. En Europa, la supervivencia al año y cinco años en el grupo de retrasplante fue de 76% y 55%, comparado con el grupo de trasplante primario de 82% y 61% respectivamente ( $p > 0,05$ ); siendo el HR ajustado por sexo, edad, diabetes, función renal, ARM previo a retrasplante y ECMO, de 1,43 (IC 95% 0,90 a 2,26)<sup>13</sup>. En otra serie europea, la supervivencia al año del trasplante primario (73%) fue mejor que la del retrasplante (58%) con una mediana de supervivencia en el retrasplante  $74 \pm 36,9$  meses<sup>14</sup>.

La presencia de RP es una complicación bastante frecuente, con una menor prevalencia de ACR posterior a la introducción de inmunosupresores e inicio de esquema que incluyera inhibidores de calcineurina (p.e. tacrolimus). En nuestro centro, se encuentra protocolizada la realización sistemática de espirometría y FBC con BTB para el monitoreo y detección oportuna de rechazo del injerto, que bien puede presentarse de manera asintomática. Aunque la presencia de CLAD (previamente conocido exclusivamente como BOS) ha disminuido también como consecuencia de la prevención de rechazo agudo, la CLAD fue la principal complicación del trasplante pulmonar y la indicación para el retrasplante. Los pacientes con BOS reportaron mejor supervivencia que los pacientes con RAS (mediana de 7,4 años vs 2,1 años, respectivamente.  $p = 0,0001$ ), o por otras indicaciones<sup>12</sup>; y en otro estudio fue de 63,4 meses vs 19,5 meses<sup>14</sup>. Sin embargo, en otra serie de pacientes, la diferencia en supervivencia no fue significativa (2,7 años vs 0,9 años,  $p = 0,055$ )<sup>10</sup>.

Puesto que el retrasplante pulmonar no se encuentra exento de complicaciones, es esperable que CLAD también se desarrolle en el retrasplante. En un estudio, cuatro pacientes retrasplantados desarrollaron CLAD (28,6%, de los cuales uno desarrolló RAS), con un tiempo medio al diagnóstico de  $30 \pm 19,6$  meses<sup>14</sup>. Por otra parte, el desarrollo de BOS a 5 años en el trasplante primario fue del 40,3% vs 53,4% en el retrasplante ( $p < 0,001$ )<sup>11</sup>; aunque en otro estudio el desarrollo de BOS en el retrasplante fue similar ( $p = 0,58$ )<sup>12</sup>. Aunque a diferencia de otros trasplantes de órgano sólido, ni la presencia de DSA ni el miss-match de HLA es una contraindicación para el retrasplante<sup>9,12</sup>. En nuestro caso, pese al rechazo mediado por anticuerpos confirmado en la explantectomía, y el *cross-match* positivo al momento de retrasplante, la evolución durante el posoperatorio del retrasplante fue favorable, lo cual puede ser adjudicado a la realización de plasmaféresis. La presencia de anticuerpos HLA tipo II es más frecuente en candidatos a retrasplante comparado con el trasplante inicial (12,1 vs 5,41,  $p = 0,002$ ), lo cual muchas veces aumenta el tiempo en lista de espera aguardando donantes viables, sin impacto en la mortalidad (HR 0,95, IC 05% 0,89-1,01)<sup>8</sup>. En el caso de nuestra paciente, el principal factor de riesgo sospechado para sensibilización de HLA fue la disminución en la inmunosupresión en el postrasplante primario inmediato en contexto de glioma de bajo grado. Otro factor conocido de sensibilización como embarazo fue desestimado en base a su historial clínico; y si bien la exposición a múltiples transfusiones es otro desencadenante, en nuestra institución se realiza de manera rutinaria en estos pacientes la transfusión de unidades leucodepletadas e irradiadas con el fin de disminuir los riesgos de sensibilización.

En conclusión, consideramos que el retrasplante es una opción terapéutica viable aún presencia de DSA, siempre teniendo en cuenta factores clínicos, edad del paciente, condiciones socioeconómicas y experiencia del centro de trasplante, que aseguren una supervivencia en el retrasplante de al menos 5 años desde la ejecución del trasplante.

## Bibliografía

1. Galìè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016; 37(1): 67-119.
2. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012; 141(2): 354-62.
3. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2018; 37(10): 1169-83.
4. Parulekar AD, Kao CC. Detection, classification, and management of rejection after lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2019; 11(3): S1732-9.

5. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Lung Rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26(12): 1229-42.
6. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: An update of the diagnostic criteria. Vol. 21, *Journal of Heart and Lung Transplantation*. *J Heart Lung Transplant*; 2002; 21: 297-310.
7. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): A novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2011; 30(7): 735-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2011.01.712>
8. Biswas Roy S, Panchanathan R, Walia R, et al. Lung Retransplantation for Chronic Rejection: A Single-Center Experience. *Ann Thorac Surg*. 2018; 105(1): 221-7.
9. Ren D, Kaleekal TS, Graviss EA, et al. Retransplantation outcomes at a large lung transplantation program. *Transplant Direct*. 2018; 4(11): 1-8.
10. Hall DJ, Belli EV, Gregg JA, et al. Two Decades of Lung Retransplantation: A Single-Center Experience. *Ann Thorac Surg*. 2017; 103(4): 1076-83.
11. Yusef RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-first adult lung and heart-lung transplant report - 2014; Focus theme: Retransplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2014; 33(10): 1009-24.
12. Halloran K, Aversa M, Tinckam K, et al. Comprehensive outcomes after lung retransplantation: A single-center review. *Clin Transplant*. 2018; 32(6): 0-2.
13. Wallinder A, Danielsson C, Magnusson J, Riise GC, Dellgren G. Outcomes and Long-term Survival After Pulmonary Retransplantation: A Single-Center Experience. *Ann Thorac Surg*. 2019; 108(4): 1037-44.
14. Revilla-López E, Berastegui C, Sáez-Giménez B, et al. Resultados del trasplante pulmonar por disfunción crónica del injerto pulmonar en un centro trasplantador: Hospital Vall D'Hebron de Barcelona. *Arch Bronconeumol*. 2019; 55(3): 134-8.