

## Uso de gammaglobulina en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y trasplante renal

Dr. Jorge Alberto Ruiz-Morales, Dra. Cinthya Cruz-Medina, Dr. Martín Pérez-García, Dra. Ma. de los Ángeles Campos-Gutiérrez, Psic. Mariana del Campo-Martínez, Dr. Alberto Olaya-Vargas

### RESUMEN

La gammaglobulina intravenosa (GGIV) contiene un concentrado de anticuerpos IgG obtenidos de miles de donadores y se ha utilizado como terapia en varias enfermedades, como: inmunodeficiencias primarias, enfermedades autoinmunitarias y enfermedad de Kawasaki. En el área de trasplante se ha usado la GGIV en el tratamiento de infecciones virales, enfermedad injerto contra huésped y en la sensibilización por anticuerpos antidonador. Estos últimos son un factor de riesgo importante para el rechazo agudo mediado por anticuerpos en el trasplante renal y para la falla de injerto durante el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. El uso de GGIV como tratamiento para la sensibilización de los pacientes que se someterán a trasplante renal o de progenitores hematopoyéticos reduce el riesgo de rechazo agudo del injerto.

**Palabras clave:** GGIV, enfermedad injerto contra huésped, falla de injerto, anticuerpos anti-HLA, rechazo agudo, PRA.

**L**a inmunglobulina intravenosa (GGIV) se utiliza ampliamente como terapia de reemplazo en las inmunodeficiencias primarias y en las enfermedades autoinmunitarias se administra para suprimir la respuesta inmunitaria patológica.

### ABSTRACT

Intravenous immunoglobulin (IVIG) preparation comprise a pooled IgG antibodies from the serum of thousands of donors and has been used as therapy in several pathologies such as: primary immunodeficiency's, autoimmune diseases, Kawasaki disease and on transplantation field to treat graft versus host disease, viral infections and sensitization due to anti-donor antibodies. The anti-donor antibodies are an important risk factor for acute humoral rejections on kidney transplantation and are a very important risk factor for graft failure after hematopoietic stem cell transplantation. Using IVIG to treat patients with anti-donor antibodies might reduced the risk of acute kidney rejection and graft failure following hematopoietic stem cell transplantation

**Key words:** IGIV, GvHD, graft failure, anti-HLA antibodies, acute rejections.

En el área de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, su aplicación es en la profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped y en el tratamiento de infecciones virales por citomegalovirus y virus de Epstein-Barr. En el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y en el trasplante renal, la inmunglobulina intravenosa se usa para el tratamiento de la sensibilización del paciente por los anticuerpos antidonador.

### Gammaglobulina intravenosa

El componente principal de la gammaglobulina intravenosa (GGIV) es la inmunoglobulina G (IgG); desde el punto de vista funcional, se divide en dos partes: el fragmento F(ab')<sub>2</sub>, responsable del reconocimiento y la unión al antígeno, y el fragmento Fc, decisivo para la activación de la respuesta inmunitaria innata (Figura 1).<sup>1</sup>

En una respuesta inmunitaria contra antígenos endógenos, exógenos, o ambos, la IgG promueve mecanismos proinflamatorios; sin embargo, la administración exógena de IgG contenida en la IGIV tiene efecto antiinflamatorio,

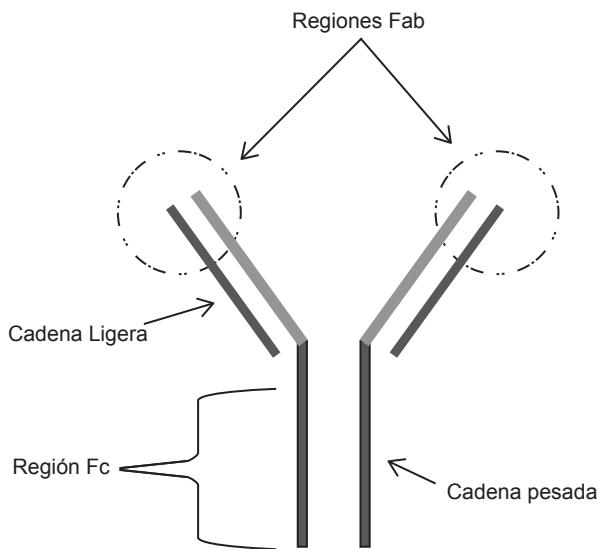
Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dr. Alberto Olaya Vargas. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Colonia Insurgentes Cuicuilco. México, DF. CP 04530. Tel: 10840900 Ext. 1598.

Recibido: agosto, 2013

Aceptado: octubre, 2013

Este artículo debe citarse como: Ruiz-Morales JA, Cruz-Medina CS, Pérez-García M, Campos-Gutiérrez M y col. Uso de gammaglobulina en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y trasplante renal. Acta Pediatr Mex 2013;34:348-352.



**Figura 1.** Representación de la IgG compuesta por dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas. Muestra la región Fab, compuesta por las dos cadenas ligeras y las dos pesadas. La región Fab es el sitio de unión a los antígenos. La región Fc está compuesta sólo por las dos cadenas pesadas y es la región que se une a los receptores Fc presentes en diferentes tipos celulares.

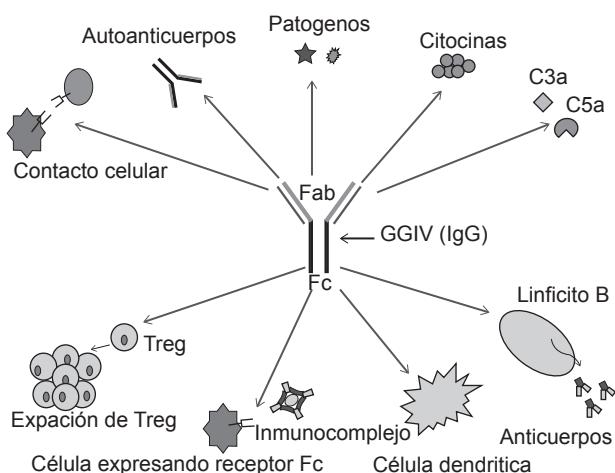
fenómeno que se conoce como “efecto paradójico de la IGIV”.<sup>2</sup> Los mecanismos antiinflamatorios y de inmuno-modulación de la IGIV están mediados por las regiones F (ab') y Fc de la molécula de IgG.

Entre los mecanismos de la GGIV dependientes de la región F (ab') se encuentran: el reconocimiento de microorganismos, el bloqueo de citocinas, el bloqueo de receptores celulares que interfieren en el contacto celular, la deplección celular y el bloqueo de las anafilotoxinas (componentes C3a y C5a del complemento). Figura 2

En los mecanismos dependientes del fragmento Fc, la IgG se une a los receptores Fc (FcR)<sup>3</sup> expresados en diferentes tipos de células. Entre los mecanismos más importantes están: la expansión de células T, reguladoras ( $T_{reg}$ ), el bloqueo de complejos inmunológicos a través de la unión a Rcs (receptores de baja afinidad), la modulación en la activación de las células dendríticas y en la modulación de la activación de los receptores inhibitorios Fcγ de los linfocitos B y las células plasmáticas (Figura 2).<sup>4-8</sup>

#### Immunoglobulina intravenosa y procesos infecciosos en el trasplante

Por más de 60 años, la GGIV se ha usado en los pacientes con immunodeficiencias primarias con el fin de administrar



**Figura 2.** Los mecanismos antiinflamatorios y de inmuno-modulación de la IgG se dividen en los mediados por el fragmento Fab (bloqueo de citocinas, bloqueo de auto-anticuerpos, opsonización de patógenos, inactivación de las anafilotoxinas C3a y C5a y bloqueo de la interacción celular) y los mediados por el fragmento Fc (expansión de linfocitos T reguladores, bloqueo de inmunocomplejos a través de los receptores Fc, activación de células dendríticas y la modulación en la activación de receptores inhibitorios Fcγ, lo que repercute en la producción de anticuerpos).

la IgG deficiente y prevenir infecciones severas. Debido a que los pacientes que reciben un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas cursan con immunodeficiencia transitoria secundaria al régimen de acondicionamiento (mieloablutivo o de intensidad reducida), son susceptibles de padecer infecciones por bacterias, hongos y virus. La prescripción de la GGIV es una estrategia terapéutica para prever los procesos infecciosos. Los resultados favorables de ensayos clínicos controlados, realizados antes de 2000, sentaron las bases para tratar las infecciones con GGIV durante el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Posteriormente, dos metanálisis apoyaron la administración de IGIV en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.<sup>9-11</sup> Sin embargo, en una revisión sistemática y metanálisis, publicado en 2008 por Raanami y colaboradores, se concluyó que la administración de GGIV no tiene ventajas en la supervivencia y en la prevención de infecciones. En este estudio, 4,223 pacientes recibieron un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, y no hubo diferencia entre los pacientes que recibieron IGIV polivalente y un grupo testigo (RR 1.00; IC 95% 0.9-1.10, en cinco estudios); tampoco hubo diferencia entre los que recibieron IGIV polivalente y los que recibieron GGIV-CMV.<sup>12</sup>

### **Immunoglobulina intravenosa y enfermedad injerto contra huésped**

La enfermedad injerto contra huésped es la complicación más grave en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. La forma aguda de la enfermedad injerto contra huésped ocurre hasta en 50% de los pacientes que reciben un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico, aun con el uso de profilaxis; ésta se basa principalmente en la administración de ciclosporina A y metotrexate. Dado que la GGIV actúa a través de los mecanismos inmunomoduladores en el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias, se ha usado con el mismo fundamento en el tratamiento profiláctico contra la enfermedad injerto contra huésped. En 2002 se publicaron las indicaciones y el uso de la GGIV en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; sin embargo, algunos autores han cuestionado su utilidad.<sup>13</sup> Sullivan y su grupo, en un estudio clínico aleatorizado, mostraron que la administración semanal de GGIV reduce la frecuencia acumulativa de la enfermedad injerto contra huésped. Por otro lado, en pacientes mayores de 20 años que recibieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas HLA idéntico (compatibles en los 10 genes de antígeno leucocitario humano tipificados), la mortalidad no asociada con recaída (mortalidad asociada con procesos infecciosos o secundaria a enfermedad injerto contra huésped) fue menor en quienes recibieron GGIV.<sup>14</sup> Otros estudios no mostraron la utilidad de la GGIV como profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped.<sup>15,16</sup> Los resultados son contradictorios, ya que los grupos estudiados son heterogéneos en cuanto a enfermedad primaria como indicación de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, edad, régimen de acondicionamiento, fuente de células progenitoras y en el uso de profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped. La imposibilidad de realizar estudios clínicos controlados es otro factor que contribuye a la falta de resultados que apoyen o no el uso de GGIV como profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped. Cabe mencionar que los mecanismos exactos a través de los cuales la GGIV pudiera ser útil como profilaxis en la enfermedad injerto contra huésped se desconocen.

Recientemente, Gregoire-Gauthier y colaboradores mostraron en un modelo murino la utilidad de las inmunoglobulinas en la enfermedad injerto contra huésped y sus mecanismos de acción. Este estudio incluyó ratones a los que se les indujo enfermedad injerto contra huésped y

como profilaxis se utilizó ciclosporina A, OKT3 e IGIV. En el grupo que recibió GGIV semanalmente ocurrió una disminución significativa en la frecuencia de enfermedad injerto contra huésped; sin embargo, la mortalidad fue similar a la obtenida con ciclosporina A. En el grupo tratado con GGIV se redujo la producción de IL-17, IL-2, IFN-gamma e IL-15, lo que retardó la reconstitución de células B y no se afectó la de las células T.<sup>17</sup>

### **Immunoglobulina intravenosa y anticuerpos antidonador en trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y en trasplante renal**

Los pacientes que recibieron un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas o un trasplante renal son sometidos a múltiples trasfusiones de hemoderivados como terapia de apoyo. Las múltiples trasfusiones sanguíneas exponen a los pacientes a varios antígenos del donador, entre los que se encuentran el sistema ABO, HLA clase I y II. Estos antígenos generan en el receptor una respuesta inmunitaria, de manera que producen anticuerpos contra los antígenos del donador y anticuerpos antidonador. Debido a ello, el receptor se sensibiliza.<sup>18</sup>

Los principales anticuerpos antidonador son los anti-HLA clase I y II, que se pueden detectar mediante la prueba de panel reactivo de anticuerpos (PRA); esta prueba puede realizarse mediante ensayos de citotoxicidad mediada por complemento, al utilizar anticuerpos anti-HLA, o por medio de fluorometría (se usan microesferas con un fluorocromo y un antígeno que detecta determinado anti-HLA).

En el trasplante renal se considera que un paciente está sensibilizado con una prueba de PRA entre 30 y 50% y no sensibilizado si es menor a 10%. La sensibilización en pacientes con trasplante renal se relaciona con rechazo agudo mediado por anticuerpos. En pediatría, aproximadamente 3% de los pacientes que van a recibir un trasplante están sensibilizados. Existen varios protocolos de desensibilización para evitar el rechazo agudo mediado por anticuerpos, como la administración de dosis altas de GGIV, la plasmaférésis y la plasmaférésis más la GGIV.<sup>19-21</sup> El objetivo principal de utilizar la GGIV es disminuir los anticuerpos antidonador mediante el bloqueo directo de los anti-HLA, la regulación negativa de la proliferación de los linfocitos B y T, mayor apoptosis de los linfocitos B, la actividad anticitocinas, el bloqueo del complemento y la supresión de la función de las células dendríticas.

En el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, la presencia de anticuerpos antodonador se asocia con un incremento de 2 a 10 veces el riesgo de falla del injerto en pacientes con incompatibilidad en el HLA.<sup>22</sup> El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas haploidéntico es un tipo de trasplante donde existe incompatibilidad en el HLA. Ciura y su grupo demostraron la presencia de anticuerpos antodonador hasta en 21% de los pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas haploidéntico, de los cuales, 75% tuvo falla del injerto.<sup>23</sup> El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de cordón umbilical es otro tipo de trasplante donde puede existir incompatibilidad en el HLA y la presencia de anticuerpos antodonador repercute negativamente en el injerto. Cutler y colaboradores estudiaron el efecto de los anticuerpos antodonador en el injerto en pacientes que fueron sometidos a un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de doble cordón umbilical y concluyeron que la presencia y la cantidad de anticuerpos antodonador se asocian con falla de injerto, al comparar pacientes sin anticuerpos antodonador (5.5%) vs pacientes con un anticuerpo antodonador (18.2 %) y al comparar pacientes con un anticuerpo antodonador (18.2%) vs pacientes con dos anticuerpos antodonador (57.1%); ambas comparaciones con valor de  $p=0.0001$ . Adicionalmente, en este estudio, la presencia de anticuerpos antodonador se asoció con disminución de la supervivencia libre de eventos (mortalidad y recaída) y en la supervivencia general.<sup>24</sup>

Ciurea y su grupo estudiaron 592 pacientes que recibieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donador no relacionado compatible y observaron que la presencia de anti-DPB1 (anticuerpos antodonador contra HLA-II) está estrechamente relacionada con falla del injerto ( $p=0.0001$ ; OR=21.3).<sup>25</sup>

La presencia de anticuerpos antodonador tiene un papel importante en la falla de injerto en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, tanto en el donador relacionado (haploidéntico) como en el no relacionado (cordón umbilical y sangre periférica); esto se debe a la destrucción de las células hematopoyéticas del donador por dichos anticuerpos. Por este motivo, debe usarse la GGIV para desensibilizar a los pacientes antes de ser sometidos a un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

## CONCLUSIONES

Los efectos paradójicos de la GGIV son aprovechados como arma terapéutica en el tratamiento de varias enfermedades. En el campo del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, desde hace más de dos décadas se utiliza como tratamiento de las infecciones virales y en la profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped; sin embargo, los estudios clínicos reportan resultados contradictorios. La utilidad más clara de la GGIV es en el tratamiento de desensibilización de los pacientes con PRA positivo que se someterán a un trasplante renal. La sensibilización de los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es un factor de riesgo importante para la falla de injerto, por lo que la administración de GGIV puede ser de utilidad en estos pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulates the immune system? *Nat Rev Immunol.* 2013;176-189.
- Nimmerjahn F, Ravetech JV. The anti-inflammatory activity of IgG: the intravenous paradox. *J. Exp. Med.* 2007;204:11-15.
- Takai T. Roles of Fc receptors in autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:580-592.
- Clarkson SB, Bussel JB, Kimberly RP, Valinsky JE, Nachman RL, Unkeless JC. Treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura with anti-Fc $\gamma$ -receptor antibody. *N Engl J Med.* 1986;314:1236-1239.
- Samuelson A, Towers TL, Ravetech JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science.* 2001;291:484-486.
- Ephrem A, Chamat S, Miguel C, Mounthou L, Caligiuri G, Delignat S, et al. Expansion of CD4+CD25+ regulatory T cells by intravenous immunoglobulin: critical factor in controlling experimental autoimmune encephalomyelitis. *Blood.* 2008;111:715-722.
- Prasad NK, Papoff G, Zeuner A, Bonnin E, Kazatchkine MD, Ruberti G, Kaveri SV. Therapeutic preparations of normal polyclonal IgG (IVIg) induce apoptosis in human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIg involving the fas apoptotic pathway. *J Inflamm.* 1998;161:3781-3790.
- Le Potter L, Sapir T, Bendaoud B, Youinou P, Shoenfeld Y, Pers JO. Intravenous immunoglobulin and cytokines: focus on tumor necrosis factor family members BAFF and APRIL. *Ann NY Acad Sci.* 2007;1110:426-432.
- Fillipovich AH, Peltier MH, Bechtel MK, Dirksen CL, Strauss SA, Englund JA. Circulating cytomegalovirus (CMV) neutralizing activity in bone marrow transplantation: Comparison of passive immunity in a randomized study of four intravenous IgG products administered to CMV seronegative patients. *Blood.* 1992;80:2656-2660.

10. Bass EB, Powe NR, Goodman SN, Graziano SL, Griffiths RI, Kickler TS, et al. Efficacy of immune globulin in preventing complications of bone marrow transplantation? A meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. 1993;28:273-282.
11. Glowacki LS, Smail FM. Meta-analysis of immune globulin prophylaxis in transplant recipients for the prevention of symptomatic cytomegalovirus disease. *Transplant Proc*. 1993;25:1408-1410.
12. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systemic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2009;27:770-781.
13. Sokos DR, Berger M, Lazarus HMM. Intravenous immunoglobulin: appropriate indications and uses in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8:117-130.
14. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocum J, Fisher L, Buckner CD, Meyers JD, et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1990;323:705-712.
15. Cordonnier C, Chevret S, Legrand M, Rafi H, Dhédin N, Lehmann, et al. Should Immunoglobulin therapy be used in allogenic stem-cell transplantation? A randomized, double blind, dose effect, placebo controlled, multicenter trial. *Ann Intern Med*. 2003;139:8-18.
16. Feinstein LC, Seidel K, Jocum J, Bowden RA, Anassetti C, Deeg HJ, et al. Reduced dose intravenous immunoglobulin does not decrease transplant-related complications in adults given related donor marrow allografts. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1999;5:369-378.
17. Gregorie-Gauthier J, Durrie L, Duval A, Fontaine F, Dieng MM, Bourgey M, et al. Use of immunoglobulin in the prevention of GvHD in a xenogeneic NOD/SCID/γc- mouse model. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:439-450.
18. Otukesh H, Hoseini R Rahimzadeh N. Treatment update of sensitized pediatric kidney transplant recipients: A review. *Exp. Clin Transpl*. 2012;10:1-7.
19. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, McIntosh M, Rose S, Vo A, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol*. 2004;12:3256-3262.
20. Glotz D, Antoine C, Julia P, Suberbielle-Boissel C, Boudjeltia S, Fraoui R, et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg). *Am J Transplant*. 2002;8:758-760.
21. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med*. 2011;365:318-326.
22. Brand A, Doxiadis N, Roelen DL. On the role of HLA antibodies in hematopoietic stem cell transplantation. *Tissue Antigens*. 2013;81:1-11.
23. Ciurea SO, de Lima M, Cano P, Korbling M, Giralt S, Shpall EJ, et al. High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies undergoing haploidentical stem-cell transplantation. *Transplantation*. 2009;88:1019-1024.
24. Cutler C, Kim HT, Sun L, Sese D, Glotzbecker B, Armand P, et al. Donor-specific anti-HLA antibodies predict outcome in double umbilical cord blood transplantation. *Blood*. 2011;118:6691-6697.
25. Ciurea SO, Thall F, Wang X, Wang SA, Hu Y, Cano P, et al. Donor-specific anti-HLA abs and graft failure in matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2011;118:5957-5964.