



Artículo original

Efecto de CD30 soluble en la evolución del injerto: cohorte de receptores de trasplante renal en un solo centro

Lluvia A Marino-Vázquez,* Julia B Ramírez,‡ Norma González,‡
Josefina Alberú,‡ Luis E Morales-Buenrostro*

* Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral.

‡ Departamento de Trasplantes.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

RESUMEN

Introducción: La fracción soluble de CD30 (sCD30) es una molécula expresada en la superficie celular de los linfocitos T CD4+, miembro de la familia «factor de necrosis tumoral/factor de crecimiento nervioso (TNF/NGF)» y se utiliza como marcador de riesgo para pérdida de injerto renal. Este trabajo evalúa su impacto sobre la supervivencia y la función del injerto renal. **Pacientes y métodos:** Cohorte prospectiva que incluyó a 70 pacientes que fueron trasplantados entre enero de 2002 y noviembre de 2003. Las muestras de suero fueron tomadas antes del trasplante de riñón y de dos a seis veces en el primer año de seguimiento postrasplante. Los niveles de sCD30 y de anticuerpos anti-HLA se midieron mediante ELISA en la Universidad de Heidelberg, Alemania. Se analiza la proporción de rechazo agudo, la supervivencia del injerto, y la función renal (medida por la creatinina sérica y la tasa de filtrado glomerular estimada con la fórmula MDRD). **Resultados:** La edad promedio fue de 33.5 ± 11.9 años, 60% hombres, 60% compartían un haplotipo con su donante. El 45.7% (32) eran sCD30 positivo, de los cuales 28 se convirtieron en negativo después del trasplante. El 54.3% fueron negativos antes del trasplante; de ellos, ocho se convirtieron en positivos durante el primer año de seguimiento. La presencia de sCD30 no modificó la frecuencia de rechazos agudos, la supervivencia del injerto ni la función renal. **Conclusión:** En los receptores de trasplante renal evaluadas, la presencia de sCD30 antes del trasplante no fue un marcador de mal pronóstico para el injerto renal.

ABSTRACT

Introduction: The soluble fraction of CD30 (sCD30) is a molecule expressed in the cellular surface of the CD4+ T-lymphocytes, and member of the family «tumor necrosis factor/nerve growth factor (TNF/NGF)» and used like marker of risk for renal graft lost. This work evaluates its impact on survival and function of the renal graft. **Patients and methods:** Prospective cohort that included 70 patients who were transplanted between Jan/02-Nov/03. Sera samples were taken before kidney transplant and 2 to 6 times within the first year of post-transplant follow-up. The sCD30 and anti-HLA antibodies were measured by Elisa in the University of Heidelberg, Germany. We analyze the proportion of acute rejection, graft survival, and renal function (measured by SCr and eGFR by MDRD). **Results:** The age average was 33.5 ± 11.9 years, 60% men, 60% haploidentical with their donor. The 45.7% (32) were sCD30 positive, of which 28 became negative post-transplant. The 54.3% were negative before transplant, of them, 8 became positive during the first year of follow-up. The presence of sCD30 did not modify the frequency of acute rejections, the graft survival nor the renal function. **Conclusion:** In the kidney transplant recipients evaluated, the presence of sCD30 before transplantation was not a marker of bad outcome for the renal graft.

Palabras clave: sCD30, trasplante renal, sobrevida.

Key words: sCD30, kidney transplant, survival.

INTRODUCCIÓN

La molécula CD30 es un receptor de citoquinas, miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) y de la familia del factor de crecimiento nervioso (NGF). Es una glicoproteína transmembrana que originalmente fue identificada en la superficie de células Reed-Sternberg en linfoma de Hodgkin. En humanos, CD30 se expresa en células T CD8+ y CD4+ que producen citoquinas Th2, con muy baja expresión de citoquinas Th1 que producen células T. Una forma soluble de CD30 (sCD30) se libera a la sangre después de la activación de las células T CD30+ y ésta puede ser medida en suero.¹

Desde el año 2002, Pelzl y colaboradores demostraron que los niveles altos de sCD30 en suero pretrasplante incrementan la frecuencia de rechazo y, por lo tanto, disminuyen significativamente la supervivencia del injerto renal, hecho que fue confirmado por estudios posteriores.²⁻⁷ El objetivo de este estudio fue mostrar la experiencia de nuestro centro, evaluando el impacto de la molécula de sCD30, cuando se presenta en niveles altos durante la etapa pretrasplante, sobre la supervivencia y la función del injerto renal.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se analizó una cohorte que incluyó 70 pacientes transplantados en el periodo comprendido de enero del 2002 a noviembre del 2003. Se tomaron muestras de suero pretrasplante y dos a seis mediciones dentro del primer año postrasplante. Los sueros fueron congelados y enviados a la Universidad de Heidelberg, Alemania (como parte del *Collaborative Transplant Study* [CTS]), para la determinación de sCD30 mediante ELISA (Bender Med Systems, Vienna, Austria). Los pacientes fueron seguidos hasta junio/2009. Los desenlaces a medir fueron: rechazo agudo, supervivencia del injerto, función renal al final del seguimiento. La función renal fue evaluada mediante CrS y la tasa de filtrado glomerular (TFGe) estimada con la fórmula de MDRD cuadrática.

Análisis estadístico. Para comparar los grupos se utilizó χ^2 para variables categóricas, t de Student (2 grupos) o ANOVA (3 o más grupos), para variables numéricas continuas. Las tasas de supervivencia del injerto fueron realizadas de acuerdo al método de Kaplan-Meier. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

De los 70 pacientes que participaron en el estudio, 60% fueron hombres, la media de edad fue 33.5 ± 11.9

años. Treinta y dos (45.7%) de ellos fueron sCD30 positivos, de los cuales 28 se tornaron negativos en la etapa postrasplante. El 54.3% resultaron negativos en la etapa pretrasplante y ocho de éstos positivizaron durante el primer año de seguimiento. El cuadro 1 describe las características generales, según el estatus de sCD30 pretrasplante y no se encontró diferencia estadística.

Rechazo agudo y supervivencia del injerto. Las figuras 1 y 2 muestran que no hubo diferencia en el tiempo libre de rechazo ni en la supervivencia del injerto entre el grupo con sCD30 positivo pretrasplante comparado al grupo negativo. Adicionalmente, separamos los pacientes que durante el primer año postrasplante se tornaron negativos y aquellos formados *de novo*, mostrando una tendencia a ser de peor pronóstico los *de novo*, seguidos por aquellos siempre positivos, aunque no se alcanzó diferencia estadísticamente significativa para ambos desenlaces.

Función renal. La función renal en su último seguimiento mostró una mediana de CrS de 1.26 mg/dL (rango 0.81 a 6.47) con una TFGe de 63.5 mL/min (12 a 109) para aquellos pacientes con sCD30 positivo pretrasplante y para los que resultaron con sCD30 negativo, niveles de CrS de 1.34 mg/dL (0.69 a 14.08) y una TFGe de 57.5 mL/min (4 a 115), sin encontrar significancia estadística cuando se compararon ambos grupos.

DISCUSIÓN

Casi la totalidad de estudios en trasplante renal asocian los niveles altos de sCD30 en la etapa pretrasplante e incluso postrasplante con un mayor número de rechazos agudos, más pérdida del injerto y peor función renal.²⁻⁷ Sin embargo, Kim y colaboradores⁸ sólo encontraron asociación con una menor función renal sin afectar la tasa de rechazos o pérdida de injertos renales. Otros estudios muestran un nulo efecto en el contexto de trasplante hepático,⁹ pulmonar¹⁰ y de corazón.¹¹ Además, hay que recordar que existe un sesgo de publicación donde suele no reportarse los estudios negativos.

Hasta el momento, existen varios problemas por resolver en vías de hacer al sCD30 un mejor biomarcador de riesgo inmunológico, entre ellos: estandarizar los métodos para su determinación y establecer un punto de corte para definir o separar a los positivos del resto de los pacientes. Adicionalmente, en este estudio se hizo evidente la variación del estatus una vez que los pacientes son sometidos a inmunosupresión; de tal manera que el estatus pretrasplante no refleja ni sugiera el estado que guardará al final del primer año de seguimiento, por lo que

Cuadro 1. Características basales.

Variables	Todos (N = 70)	Pretrasplante sCD30		p
		Positivo (n = 32)	Negativo (n = 38)	
Edad receptor (años)	33.5 ± 11.9	31.2 ± 11.5	35.3 ± 12.1	0.158
Receptor masculino n (%)	42 (60)	16 (50)	26 (68.4)	0.186
Edad donador (años)	38.4 ± 13	38.7 ± 12.6	38.0 ± 13.6	0.805
Donador masculino n (%)	41 (58.6)	20 (62.5)	21 (55.3)	0.712
Primer trasplante n (%)	64 (91.4)	29 (90.6)	35 (92.1)	1.0
Donador vivo n (%)	55 (78.6)	21 (65.6)	34 (89.5)	0.033
1 Haplótipo n (%)	42 (60.0)	19 (59.4)	23 (60.5)	0.883
0 Haplótipos n (%)	24 (34.3)	12 (37.5)	12 (31.6)	0.789
Inmunosupresión				
CsA + AZA + prednisona n (%)	37 (52.9)	12 (37.5)	25 (65.8)	0.034
Tacrol + AZA + prednisona n (%)	30 (42.9)	18 (56.3)	12 (31.6)	0.066
Otra n (%)	3 (4.2)	2 (6.2)	1 (2.6)	0.879
Causa de falla renal				
Diabetes	6 (8.6)	6 (18.8)	0	0.007
Desconocida	42 (60.0)	18 (56.2)	24 (63.2)	0.732
Otra	22 (31.4)	8 (25.0)	14 (36.8)	0.421

Abreviaturas: CsA = Ciclosporina. Tacrol = Tacrolimus. AZA = Azatioprina.

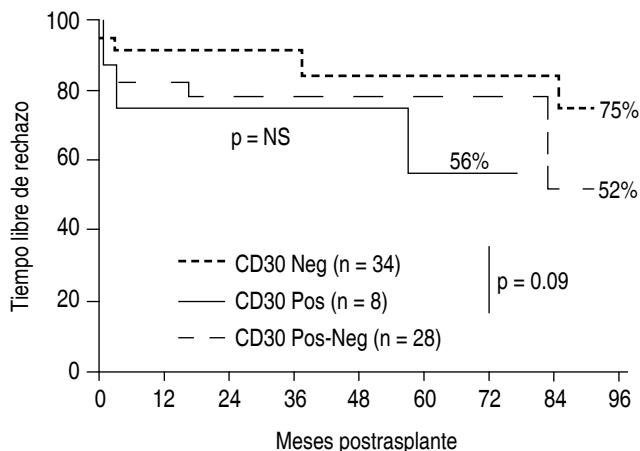


Figura 1. Tiempo libre de rechazo del injerto entre el grupo con sCD30 positivo pretrasplante comparado con el grupo negativo.

son necesarios nuevos estudios que analicen el efecto del comportamiento del sCD30 y los diferentes desenlaces.

CONCLUSIÓN

En la población de receptores de trasplante renal estudiados, la presencia de sCD30 pretrasplante no fue un marcador de mal pronóstico para el injerto renal.

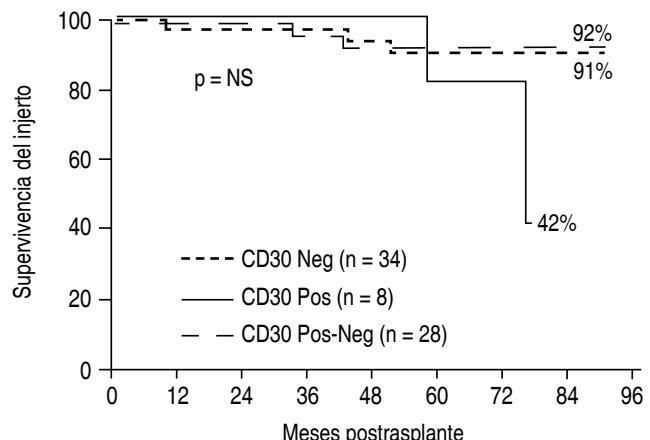


Figura 2. Supervivencia del injerto comparando el grupo con sCD30 positivo pretrasplante frente al grupo negativo.

REFERENCIAS

1. Tarkowski M. Expression and a role of CD30 in regulation of T-cell activity. *Curr Opin Hematol.* 2003; 10 (4): 267-271.
2. Pelzl S, Opelz G, Wiesel M et al. Soluble CD30 as a predictor of kidney graft outcome. *Transplantation.* 2002; 73 (1): 3-6.
3. Sengul S, Keven K, Gormez U, Kutlay S, Erturk S, Erbay B. Identification of patients at risk of acute rejection by pretransplantation and posttransplantation monitoring of soluble CD30 levels in kidney transplantation. *Transplantation.* 2006; 81 (8): 1216-1219.

4. Matinlauri IH, Kyllönen LE, Salmela KT, Helin H, Pelzl S, Süssal C. Serum sCD30 in monitoring of alloresponse in well HLA-matched cadaveric kidney transplantations. *Transplantation*. 2005; 80 (12): 1809-1812.
5. Rajakariar R, Jivanji N, Varagunam M et al. High pre-transplant soluble CD30 levels are predictive of the grade of rejection. *Am J Transplant*. 2005; 5 (8): 1922-1925.
6. Heinemann FM, Rebmann V, Witzke O, Philipp T, Broelsch CE, Grosse-Wilde H. Association of elevated pretransplant sCD30 levels with graft loss in 206 patients treated with modern immunosuppressive therapies after renal transplantation. *Transplantation*. 2007; 83 (6): 706-711.
7. Delgado JC, Pavlov IY, Shihab FS. Post-transplant increased levels of serum sCD30 is a marker for prediction of kidney allograft loss in a 5-year prospective study. *Transpl Immunol*. 2009; 22 (1-2): 1-4.
8. Kim MS, Kim HJ, Kim SI et al. Pretransplant soluble CD30 level has limited effect on acute rejection, but affects graft function in living donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2006; 82 (12): 1602-1605.
9. Matinlauri I, Höckerstedt K, Isoniemi H. High serum soluble CD30 does not predict acute rejection in liver transplant patients. *Transplant Proc*. 2006; 38 (10): 3601-3604.
10. Kwakkel-van Erp JM, Otten HG, Paantjens AW et al. Soluble CD30 measured after lung transplantation does not predict bronchiolitis obliterans syndrome in a tacrolimus/mycophenolate mofetil-based immunosuppressive regimen. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27 (10): 1172-1175.
11. Ypsilantis E, Key T, Bradley JA et al. Soluble CD30 levels in recipients undergoing heart transplantation do not predict post-transplant outcome. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28 (11): 1206-1210.

Correspondencia:

Luis E Morales-Buenrostro

Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición «Salvador Zubirán».
Vasco de Quiroga Núm. 15, Sección XVI,
Ciudad de México, D.F.
Teléfono y fax: +52 (55) 5513-5827
E-mail: luis_buenrostro@yahoo.com