

## Artículo original

# *Síndrome del linfocito pasajero en pacientes sometidos a trasplante hepático*

## Passenger lymphocyte syndrome in patients undergoing liver transplantation

**Dra. Isabel Ferrer**  
Servicio de Medicina Digestiva  
Hospital Universitario La Fe. Valencia.

**Dra. Victoria Aguilera**  
Servicio de Medicina Digestiva  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades hepáticas  
y Digestivas. Ciberehd.  
Hospital Universitario La Fe. Valencia.

**Dra. Marina Berenguer**  
Servicio de Medicina Digestiva  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades hepáticas  
y Digestivas. Ciberehd.  
Hospital Universitario La Fe. Valencia.

**Dr. Martín Prieto**  
Servicio de Medicina Digestiva  
Centro de Investigación Biomédica  
en Red de Enfermedades hepáticas  
y Digestivas. Ciberehd.  
Hospital Universitario La Fe. Valencia.

**Dra. Inés Gomez**  
Servicio de Hematología  
Hospital Universitario La Fe. Valencia.

**Dr. Jaime Sanz**  
Servicio de Hematología  
Hospital Universitario La Fe. Valencia.

**Dr. Francisco Arriaga**  
Servicio de Hematología  
Hospital Universitario La Fe. Valencia.

### **RESUMEN: Arch Med Interna 2008; XXX (1): 3-7**

La anemia hemolítica (AHI) por incompatibilidad menor ABO o Rh en los receptores de Trasplante Hepático (THO) es una rara complicación, donde los linfocitos B del donante producen anticuerpos contra los hematíes del receptor, conocido como Síndrome de Linfocito Pasajero (SLP). En este trabajo presentamos 9 pacientes trasplantados hepáticos que desarrollaron anemia hemolítica grave por incompatibilidad de los sistemas ABO ó Rh(D) secundaria a SLP desde el año 1991 hasta septiembre del 2007. Material-métodos: 9 casos presentaron AH de 1.421 THO, 80 de los cuales fueron ABO incompatibles y 364 fueron Rh incompatibles. Se recogieron las características demográficas de los pacientes, la indicación de trasplante, el tipo de inmunosupresión, el número de transfusiones y los días de hospitalización. Los estudios inmunohematológicos: prueba de antiglobulina directa (PAD), eluïdo, identificación de anticuerpo en suero y eluïdo. Signos clínicos y biológicos de hemólisis: LDH, bilirrubina (directa e indirecta), haptoglobina, hemoglobina libre en plasma, reticulocitos, cifra de hemoglobina. Terapia inmunosupresora: corticoides+/-ciclosporina-tacrolimus. Resultados: De todos los pacientes trasplantados hepáticos ABO no idénticos, 6 (7,5%) (4 Anti-A y 2 Anti-B) desarrollaron hemólisis por SLP y 3 (0,82%) de los trasplantados Rh no idénticos desarrollaron AHI, 6 hombres y 3 mujeres. La mediana de edad fue de 46 años (17-64). La indicación de trasplante más frecuente fue Cirrosis por Virus Hepatitis C (VHC) seguida de hepatocarcinoma. Los signos de hemólisis grave aparecieron entre los días entre 8-14 (mediana 11) post-trasplante en los pacientes con incompatibilidad menor ABO y entre los días 12-20 (mediana 12) en los de incompatibilidad Rh. La estancia hospitalaria fue de 31 días (rango:11-69). La necesidad transfusional fue de 6 unidades de concentrados de hematíes (Rango:4-10). La supervivencia de estos pacientes se ha visto disminuida. En nuestra serie 3 (33%) de los 9 pacientes fallecieron y 2 (22,2%) lo hicieron en los 3 primeros meses post-trasplante. Conclusión: La hemólisis agravaría la evolución de estos pacientes. La aparición de anemia en el de THO debe hacernos pensar en la posibilidad de SLP en pacientes ABO incompatibles que han recibido un órgano del grupo 0, o en trasplantes con diferente Rh. Deben ser transfundidos con el grupo del donante O y/o RH negativos.

Palabras clave: Síndrome del linfocito pasajero, hemolítica anemia, trasplante hepático.

### **SUMMARY: Arch Med Interna 2008; XXX (1): 3-7**

Hemolysis due to ABO or Rh mismatched transplants in liver transplantation recipients is a rare complication where donor B lymphocytes produce antibodies against ABO antigens in the recipient. This phenomenon is known as Passenger Lymphocyte Syndrome. We here present nine cases of immune hemolytic anaemia after liver transplantation. PATIENTS AND METHOD:

From January 1991 to September 2007, 1421 liver transplants were performed in Hospital Universitario La Fe. Eighty were ABO-mismatched and 364 were Rh-mismatched. We collected demographic features, indication of transplantation, immunosuppression, the number of transfusions and the stay in hospital/average posttransplant hospitalization. Both in donors and recipients, we performed a hematologic study determination: direct antiglobulin test (DAT), eluate, identification of antibody eluate in serum, indirect antiglobulin test (IAT). Biological and clinical signs of hemolysis: lactate dehydrogenase (LDH), serum bilirubin (direct and indirect), serum haptoglobin, free hemoglobin in serum, reticulocytes, hemoglobin level. All patients received immunosuppressive therapy based steroids +/- calcineurin inhibitor. RESULTS: 6 (7.5%) liver transplants with ABO-mismatched (4 Anti-A and 2 Anti-B) and 3 (0.82%) with Rh-mismatch developed immune hemolytic anemia. Six were men and 3 were women. The median age was 46 (17-64). The most frequent indication for liver transplantation was cirrhosis due to hepatitis C virus followed by hepatocellular carcinoma. Hemolysis appeared between day 8-14 (median 11) post-transplant in patients with minor ABO mismatched transplants and between day 12-20 (median 11) posttransplant in Rh-mismatched transplants. The number of days in hospital was 32 (range 11-69). Transfusion requirements were 6 units of red blood cells (range 4-10). In our series 3 patients (33%) died; 2 (22.2%) of them in the first three months posttransplant. CONCLUSION: Immune hemolytic/ anaemia in the context of a Liver transplantation with minor unmatched ABO or Rh must alert us about the possibility of lymphocyte passenger syndrome. These patients have to be transfused with group 0 or negative Rh.

**Keywords:** Passenger Lymphocyte Syndrome, hemolytic anaemia, liver transplantation.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático (THO) es el único tratamiento curativo para los pacientes con enfermedad hepática en estadio terminal<sup>1</sup>. La escasez de donantes, su creciente demanda y los THO de extrema urgencia obliga a realizar THO de órganos con incompatibilidad menor ABO ó Rh<sup>1</sup>. En estos casos puede aparecer anemia hemolítica "autoinmune" (AHAI) como una rara complicación, resultante de un tipo de reacción de injerto contra huésped, en donde los linfocitos B del donante producen anticuerpos contra los hematíes del receptor<sup>2</sup>: Este paso de linfocitos, con información inmune, con el órgano trasplantado, es el responsable del Síndrome de Linfocito Pasajero (SLP)<sup>3,4</sup>. El riesgo y la gravedad de este fenómeno está en relación a la cantidad de linfocitos acompañantes del órgano trasplantado y aumenta de una manera proporcional con el tamaño del órgano trasplantado<sup>5</sup>. Así, el trasplante renal es el de menor incidencia (detección de anticuerpos en el 17% y hemólisis en el 9%), seguido del trasplante hepático (detección de anticuerpos en el 40% y hemólisis en el 29%) y los mayor incidencia son el trasplante cardíaco y el pulmonar (detección de anticuerpos en el 70% y hemólisis en un 70%)<sup>3,8</sup>. Pese a que la anemia hemolítica que aparece es transitoria, en general se ha apreciado una disminución de la supervivencia del injerto en este tipo de pacientes<sup>2</sup>.

## OBJETIVO

Presentamos 9 casos de pacientes trasplantados hepáticos que desarrollaron anemia hemolítica grave por incompatibilidad de los sistemas ABO ó D (Rh) secundaria a SLP desde el año 1991 hasta setiembre del 2007.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El número de trasplantes hepáticos realizados en nuestro centro desde Enero de 1991 hasta setiembre del 2007 fue de 1421. De éstos, 9 pacientes desarrollaron anemia hemolítica grave secundaria a SLP. En general, la mayoría de los pacientes trasplantados se hacen con donantes ABO idénticos y si es posible Rh idénticos y sólo en casos excepcionales en los que la situación del enfermo lo requiere se realizan trasplantes hepáticos ABO o Rh no idénticos. En nuestra serie 80(5,6%) de los mismos fueron ABO incompatibles y 364(25,6%) fueron Rh incompatibles.

En el pre-trasplante, a todos los donantes y receptores se realizó un estudio detallado que incluía la determinación de grupo sanguíneo y un escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) por medio de la prueba de antiglobulina indirecta (PAI) en gel (Diana-Gel Grupo Grifols, Barcelona, España) y Bio-Vue (Ortho, Raritan, New Jersey, EE.UU.). En los pacientes con PAI positiva se identificó la especialidad del anticuerpo con diferentes paneles comerciales de hematíes (Makropanel, Gamma Biologicals, Ortho, EE.UU.). A los pacientes que presentaron manifestaciones clínicas y analíticas de hemólisis tras el trasplante se les efectuó la prueba de antiglobulina directa (PAD). Esta prueba se llevó a cabo utilizando antiglobulina humana polis específica (anti-IgG + C3d) (Immucor, Norcross, GA 30071, EE.UU.) y mono específica (anti-IgG + C3d) (Biotest AG, Dreieich, Alemania). En los casos con PAD positiva se realizó el eluido según el método descrito Elu-Kitt (Gamma Biologicals, EE.UU.), determinándose la especificidad del anticuerpo adherido a los hematíes. Para determinar si el anticuerpo responsable eran IgG todos los sueros fueron tratados con ditiotritol (DTT) para eliminar las IgM.

Se consideró sospecha de *anemia hemolítica inmune grave* por SLP cuando la hemoglobina disminuyó al menos 3-4 g/dl o el hematocrito disminuyó al menos 13 puntos tras la hemoglobina o hematocrito post-intervención en el contexto de incompatibilidad menor ABO o Rh entre donante y receptor y en ausencia de sangrado externo evidente.

Se recogieron las características demográficas de los pacientes, la indicación de trasplante, el tipo de inmunosupresión, el número de transfusiones necesarias y los días de hospitalización.

Los datos clínicos y hematológicos recogidos fueron: día de hemólisis, lactatodeshidrogenasa (LDH), haptoglobina, reticulocitos, cifra de hemoglobina y hematocrito, test de Coombs y EAI.

Tras el diagnóstico de la anemia secundaria a SLP iniciamos en todos los pacientes tratamiento con corticoides a dosis de 1mg/Kg/día con reducción paulatina a razón de 10mg/semana hasta suspender.

Todos los pacientes requirieron transfusiones de concentrados de hematíes y en todos los casos tras el diagnóstico de SLP se realizó con el grupo sanguíneo del donante.

## RESULTADOS

De los pacientes trasplantados hepáticos ABO no idénticos, 6 (7,5%) (4 Anti-A y 2 Anti-B) desarrollaron AHAI por SLP y de los trasplantados Rh no idénticos, 3 pacientes (0,82%) desarrollaron AHAI por SLP. Fueron 6 hombres y 3 mujeres. La mediana de edad fue de 46 años (17-64). La indicación de trasplante fue: 2 cirrosis virus hepatitis C (VHC), 3 hepatocarcinoma, 1 virus hepatitis B (VHB), 1 hepatitis fulminante, 2 cirrosis alcohol. La inmunosupresión de

inducción consistió predominantemente en: Tacrolimus o ciclosporina más prednisona. En 2 casos se añadió micofenolato (UPN 3 y 7). En 3 de los 4 pacientes que desarrollaron hemólisis por Anti-A la inmunosupresión que se utilizó fue con tacrolimus (0,10-0,15 mg/kg/día).

En los 2 de los 3 casos de hemólisis por Rh la inmunosupresión de inducción utilizada fue con ciclosporina (10 mg/kg/día).

De los 2 casos de la hemólisis por Anti-B, en uno de ellos la inmunosupresión fue con tacrolimus y el otro ciclosporina (tabla I). 3 de los 9 pacientes fallecieron y 2 de ellos lo hicieron en el post-trasplante precoz (menos de 3 meses post-trasplante y por causas infecciosas).

Los signos de hemólisis grave aparecieron entre los días 8-14 (mediana 11) post-trasplante en los pacientes con incompatibilidad menor ABO y entre los días 12-20 (mediana 12) en los de incompatibilidad Rh (Tabla II). La estancia hospitalaria fue de 32 días (rango:13-69). La necesidad transfusional fue de 6 unidades de concentrados de hematíes (Rango:4-10).

## DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La hemólisis en el contexto de un trasplante de órgano sólido con incompatibilidad menor ABO o Rh es una complicación que puede llegar a 29% en los trasplantes hepáticos cuando se realiza una búsqueda sistemática de la misma<sup>3</sup>. El cuadro clínico puede ser grave, incluso puede comprometer la vida del paciente y se asocia a comorbilidades derivadas del tratamiento con esteroides y al aumento de las necesidades transfusionales. En nuestra serie, el porcentaje de pacientes que desarrolló AHAI grave por SLP fue inferior 1%, porcentaje mucho menor al descrito

Tabla I. Características basales de los pacientes:

	Sexo	Edad	Indicación de TH0	IS	Días hospít	Estatus
UPN1	Mujer	56	VHC	FK/PDN	20	
UPN2	Varón	53	OH/VHC/HC	CyA/PDN	69	Muerte
UPN3	Mujer	17	Fulminante	FK/PDN/MMF	53	
UPN4	Varón	64	VHC/HCC	FK/PDN	30	Muerte
UPN5	Varón	42	VHB	CyA/PDN	13	
UPN6	Varón	51	OH	FK/PDN	28	ReTHO
UPN7	Varón	42	OH	CyA/PDN/MMF	43	
UPN8	Varón	45	VHC/HCC	CyA/PDN	13	Re-THO
UPN9	Mujer	46	VHC	FK/PDN	23	Muerte

THO: Trasplante hepático ortotópico, IS: inmunosupresión, Dias hospít: Días hospitalización

Tabla II. Datos hematológicos de la hemólisis

	Hb/Hto pre-TH0	Hb/Hto post-TH0	Día de hemólisis	LDH UI	Reticulocitos %	Haptoglobina mg/ml
UPN1	13,7/40	5,2/13,2	8	1030	13,9	10
UPN2	13,9/38,8	8,3/23,6	13	1426	3,93	14
UPN3	11,8/38,7	8,5/25,3	14	484	-	145
UPN4	9,2/28,5	4,3/12,9	10	1120	22,8	10
UPN5	12,2/37,9	5/15,3	11	821	-	40
UPN6	12,6/38,5	7,6/22	11	980	29,5	30
UPN7	11,1/32,8	6,7/19,5	13	716	8,91	10
UPN8	11,2/31	5,0/15	20	1090	18	10
UPN9	10,0/29	8,2/23,5	12	950	19	10

Hb:Hemoglobina, Hcto: Hematocrito, TH: Trasplante hepático, LDH: láctico deshidrogenasa

Tabla III. Grupo sanguíneo de donante y receptor y tipo de AHA1

	Receptor	EAI	Donante	Anticuerpo
UPN1	AB+	NEG	O+	Anti-A
UPN2	A+	NEG	O-	Anti-A
UPN3	A-	NEG	O+	Anti-A
UPN4	A+	NEG	O+	Anti-A
UPN5	AB+	NEG	O+	Anti-B
UPN6	B+	NEG	O-	Anti-B
UPN7	A+	NEG	A-	Anti-D
UPN8	A+	NEG	A-	Anti-D
UPN9	A+	NEG	A-	Anti-D

EAI: Escrutinio de anticuerpos irregulares

en la literatura debido a que la búsqueda de anticuerpos y hemólisis no se realizó de manera sistemática.

La hemólisis también se ve de manera más frecuente en los receptores de grupo sanguíneo A<sup>2</sup>. En un serie de casos revisados por (Ramsey et al. 1991), la frecuencia de hemólisis aumentaba con los trasplantes de riñón tratados con ciclosporina, y en los receptores hepáticos del grupo sanguíneo O al A, observación también apreciada en nuestra serie.

Entre los mecanismos responsables de la aparición de hemólisis se encuentra la producción de anticuerpos por el paso de linfocitos del donante al receptor, los producidos por el sistema linfóide del receptor a pesar de la inmunosupresión y por la propia inmunosupresión (ciclosporina) utilizada para evitar el rechazo del órgano. En nuestros pacientes, aproximadamente la mitad de los pacientes llevaba tratamiento inmunosupresor con ciclosporina y el resto con tacrolimus.

La supervivencia de estos pacientes se ha visto disminuida. En nuestra serie 3 (33%) de los 9 pacientes fallecieron y 2 (22,2%) lo hicieron en los 3 primeros meses post-trasplante.

La AHA1 por SLP suele ocurrir entre la primera y la segunda semana después del trasplante. En nuestra serie la hemólisis apareció entre los 8-14 días (mediana 11) en los pacientes ABO incompatibles, momento que coincide con el de otras series<sup>1-5,10</sup>.

El desarrollo de anemia por incompatibilidad del sistema Rh es muy infrecuente. Hasta la fecha el número de casos publicados tras revisión de la literatura en Pubmed es escaso y es destacable tener tres casos en una misma institución. El momento de aparición es más tardío que en los casos de incompatibilidad ABO. En nuestra serie apareció entre 12 y 20 días post-TH (mediana de 12) similar a otros casos<sup>3</sup>. En nuestra serie, los 3 casos de AHA1 por anti-D fueron pacientes de grupo A + que recibieron un donante A- que presentaban anti-D por transfusiones previas al THO. En la serie más amplia publicada por Ramsey y colaboradores se describen 9 casos, 5 por Anti-D, 3 por Anti-C y uno por Anti-E<sup>11</sup> otros anticuerpos han sido responsables de anemia anti-Rh, Jka, anti-Fya.<sup>4,12-14</sup>

El tiempo que permanecen los linfocitos en el receptor así como el tiempo para seguir produciendo hemólisis es una pregunta todavía sin resolver. Hows y colaboradores publicaron que los anticuerpos ABO se eliminan 3 meses después del trasplante, sin embargo los anticuerpos anti-D pueden persistir hasta 1 año después del trasplante hepático<sup>4,15</sup>

Se han propuesto varias medidas para prevenir la hemólisis como evitar el trasplante de linfocitos mediante una técnica cuidadosa, irradiar los órganos o cambiar el tratamiento inmunosupresor. La ciclosporina o el tacrolimus inhiben la acción de la fosfatasa de la calcineurina bloqueando la transducción de los linfocitos T<sup>4,15</sup>, siendo más eficaz en la repuesta primaria la incorporación de azatropina o metrotexate disminuye la actividad de los linfocitos B, por lo cual disminuye la hemólisis, en pacientes tratados con azetropina la hemólisis disminuye en THO en un 3%.<sup>16</sup>

La administración de glucocorticoides es el tratamiento más utilizado y en general suele ser suficiente para resolver el cuadro clínico<sup>3</sup>. También se puede utilizar plasmáferesis y exanguinotrasfusión<sup>3</sup>, en casos de extrema gravedad. La transfusión deberá realizarse con grupo O y/o RhD negativo y con el mismo grupo sanguíneo del donante para evitar la producción de anticuerpos que contribuyan a una mayor hemólisis<sup>7,8</sup>.

Pese a la existencia de tratamientos efectivos la AHA1 por SLP, la necesidad de un aumento del tratamiento con corticoides junto con el aumento de las necesidades transfusionales puede repercutir de manera negativa desde el punto de vista inmunitario, así como en de la evolución de la enfermedad de base que indicó el trasplante hepático, en especial aquellos pacientes trasplantados por cirrosis secundaria al virus C.

En conclusión, la aparición de un cuadro anémico en el contexto de trasplante hepático debe hacernos pensar en la posibilidad de un SLP en pacientes A, B ó AB que han recibido un órgano del grupo O, o en trasplantes con diferente Rh. La disminución de la inmunosupresión, la transfusión con concentrado de hematies del grupo sanguíneo del donante y el uso de glucocorticoides son posibilidades terapéuticas eficaces. Pese a ello, dada la morbi-mortalidad inducida por el tratamiento, la utilización de donantes ABO no idénticos o Rh no idénticos debería reservarse a situaciones excepcionales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bae SH, Jang JW, Kim MS, Oh HJ, Choi JY, Han NI, Han JY, Oh EJ, Kim DG. A case of hemolysis in ABO-unmatched liver transplantation: use of washed group O red blood cells and steroids. Korean J Gastroenterol. 2005; 45(5):369-73.

2. Anurag Maheshwari, Rajnish Mishra, Paul J. Thuluvath. Post-Liver-Transplant Anemia: Etiology and Management Liver Transplantation, 2004; 10 (2): pp 165-173.
3. Victoria Aguilera, Francisco Arriaga, Javier de la Rubia, Martín Prieto y Jaime Sánchez. Anemia hemolítica por anticuerpos del sistema ABO o Rh en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido. Med Clin (Barc) 2003;120(5):177-9.
4. Mara Hareuveni, Hadar Merchav, Noemi Austerlitz, Noemi Rahimi-Leveen, Ofira Ben-Tal. Donor anti-JK<sup>a</sup> causing hemolysis in a liver transplant recipient. Transfusion 2002;42:363-367.
5. Ramsey G. Red cell antibodies arising from solid organ transplants. Transfusion 1991;31:76-86.
6. Session Chair; Edward J. Benz, Jr., MD Speakers: Philip C. Hoffman, MD; Morie A. Gertz, MD; and Robert A. Brodsky, MD. Immune Hemolytic Anemia-Selected Topics. Hematology 2006;13-18.
7. Philip C. Hoffman. Immune Hemolytic Anemia- Selected Topics. Hematology 2006.
8. Petz LD. Immune hemolysis associated with transplantation. Semin Hematol. 2005; 42(3):145-55
9. Triulzy DJ, Shirey RS, Ness PM. Immune hematologic complication of ABO unmatched liver transplants. Transfusion 1992;32:829-33.
10. Ramsey G, Cornell FW, Hahn LF, Larson P, Issitt LB, Starzl TE. Red cell antibody problems in 1000 liver transplant. Transfusion 1989;29:396- 400.ok
11. Ramsey G, Hahn LF, Cornell FW, Boczkowski DJ, Staschak S, Clark R, et al. Low rate of Rhesus immunization from Rh-incompatible blood transfusions during liver and heart transplant surgery. Transplantation 1989;47:993-5.
12. Mark K. Fung, Hina Sheikh, Bijan Eghtesad, and Ileana Lopez-Plaza Severe hemolysis resulting from D incompatibility in a case of ABO-identical liver transplant Transfusion, 2004; 44.
13. Zimmermann T, Maccagno G, Galle PR, Otto G, Hitzler WE, Schuchmann M. Alloimmune hemolytic anemia after liver transplantation from an ABO-identical and Rh-nonidentical donor in a patient with postpartum Budd-Chiari syndrome. Transpl Int. 2006;19(6):514-5
14. Setltsam A, Hell A, Heymann G, Salama A. Donor-derived alloantibodies and passenger lymphocytes syndrome in two of four patients who received different organs from the same donor. Transfusión 2001;41:365-70.
15. Hows J, Beddow K, Gordon-Smith E, et al. Donor-derived red blood cell antibodies and immune hemolysis after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1986;67:177-81.
16. Webster L, Milton J, Thomson A. Inhibition of tolerance induction by cyclosporine A. Transpl Proc 1987;19:4254-5.