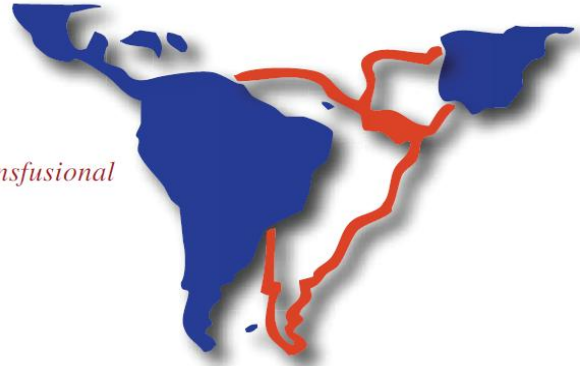

GCIAMT

Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional



**COMITÉ DE EDUCACIÓN CONTINUADA
COORDINADORA: DRA CELINA MONTEMAYOR**

**PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO
COORDINADORA: DRA GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ**

EL SINDROME DE LINFOCITO PASAJERO

**PROFESOR INVITADO: MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ.
MÉDICO ASISTENTE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA.
HOSPITAL MÉXICO – SAN JOSÉ – COSTA RICA.
drrodriguezpineda@gmail.com**

La anemia del paciente post trasplante debe ser abordada considerando las siguientes causas: sangrado trans y post operatorio, medicación inmunosupresora, sangrado gastrointestinal secundario al uso de esteroides como terapia inmunosupresiva, cuadros hemolíticos como la microangiopatía trombótica inducida por tacrolimus, anemia hemolítica autoinmune, anemia aplásica, enfermedad injerto versus hospedero, enfermedad linfoproliferativa, el síndrome hemofagocítico y el síndrome de linfocito pasajero (SLP) ^{1,2,3}

El síndrome de linfocito pasajero (SLP) es una entidad clínica de tipo hemolítico, que ocurre posterior a un trasplante de órgano sólido o de células madre, cuando existe una incompatibilidad menor de grupo sanguíneo ABO o el donador ha sido previamente sensibilizado por un embarazo o una transfusión y posee anticuerpos irregulares. La hemólisis se instaura debido a que el receptor inmunocomprometido desde previo al trasplante y luego inmunosuprimido para evitar el rechazo del órgano, genera las condiciones para que el linfocito del donador pueda producir anticuerpos dirigidos contra antígenos eritrocitarios del receptor e iniciar el cuadro hemolítico, el cual persiste hasta que se cumpla la vida media de los linfocitos B del donador. ⁴

Los anticuerpos responsables del cuadro hemolítico son de tipo IgM o IgG y el cuadro hemolítico se puede instaurar a partir de los 8 días y hasta 3 semanas después del trasplante. La clínica del SLP se caracteriza por una anemia de inicio súbito, que se acompaña con datos de cuadro hemolítico: deshidrogenasa láctica (DHL) elevada, hiperbilirrubinemia de predominio indirecto, haptoglobinas disminuidas o ausentes, reticulocitos altos, y una prueba directa de antiglobulina positiva, ya sea por IgG, IgM o complemento. En todos los casos está indicado el estudio de anticuerpos irregulares y por ABO, en el suero del paciente y el eluido. Como la mayoría de los donantes son cadavéricos, es pertinente buscar en los registros del donante, estudios de anticuerpos irregulares previos que permitan detectar alo sensibilización. A pesar que el cuadro clínico se resuelve, el paciente puede persistir hasta un año con la prueba directa de antiglobulina positiva. ^{4,5,6,7}

La mayoría de los casos descritos se relacionan a trasplantes de órganos sólidos donde el donador es de grupo O y el receptor de grupo A, B, AB, también hay reportes cuando se presentan incompatibilidades entre grupos A y B. Es más frecuente cuando el donador es O, dado a que los títulos de anticuerpos IgG son mayores, si el donador es A o B. La prevalencia de SLP en receptores de grupo A es tres veces mayor que en receptores de grupo B. Sin embargo hay casos de SLP descritos por anticuepros contra antígenos del sistema Rh, Kell, Kidd y Lewis. Los trasplantes en los cuales se ha descrito esta patología son: riñón, páncreas-riñón, hígado y pulmón-corazón, siendo el SLP más frecuente en el trasplante pulmón corazón. ^{3,4,5,6}

Se consideran como factores de riesgo: los trasplantes de órganos donde se ubiquen mayor cantidad de tejido linfoide (intestino, pulmón, hígado y riñón, en orden decreciente) y el tipo de medicación inmunosupresora. El uso de ciclosporina en ausencia de profilaxis con metotrexate, se reconoce como un factor de riesgo y se atribuye a que genera una supresión de la línea de linfocitos T, permitiendo que se sobreexpresen la línea B y se produzcan más anticuerpos, esta situación se describe menos frecuentemente cuando se utiliza tacrolimus que cuando se usa ciclosporina, dado a que la ciclosporina es menos efectiva en reducir los niveles de Interleukina 4 y CD 40, ambos necesarios para la activación del linfocito B, a pesar de ello también se describen casos de SLP asociados a tacrolimus. El uso de células madre recolectadas de sangre periférica, el

uso de quimioterapia de intensidad reducida como parte del acondicionamiento y que no exista un donador HLA 100% compatible, son también factores asociados a SLP.^{4,7,8}

La severidad del cuadro va depender de la cantidad de tejido linfoide trasplantado, del nivel de isoaglutininas o anticuerpos irregulares en el donador y la seroconversión de anticuerpos que haga el receptor.

Se han reportado casos donde un cadáver se utiliza como donante para varios receptores, habiendo una incompatibilidad menor del grupo ABO y ambos receptores desarrollan el cuadro hemolítico típico de este síndrome.⁹ En los casos más severos la hemólisis se ha prolongado a más de 100 días asociando fallo renal y coagulopatía de consumo.⁹

La frecuencia del SLP en trasplante de adultos se comporta de la siguiente manera: riñón 17%, hígado 29% y 70% en corazón-pulmón. Recientemente se describen prevalencias menores en hígado y riñón, probablemente por los regímenes de acondicionamiento. En el caso de trasplante hepático, la ictericia que genera la hemólisis debe ser diferenciada de: trombosis de la vena cava inferior y de la porta, así como de infección. También se describen casos en niños que requieren trasplantes de órganos sólidos.^{3,10,11,12,13,14}

El anti-D es otro anticuerpo IgG que genera hemólisis extravascular que ha sido relacionado como etiología del SLP, descrito en 1986 por Ramsey, esta condición se asocia a donantes femeninas. Se estima que aproximadamente el 13 % de los trasplantes de riñón ocurren entre donantes Rh (D) negativo y receptores Rh (D) positivo.^{9,11,15}

No siempre el SLP se expresa con hemólisis y cuando ocurre, puede pasar desapercibido, porque no es rutinario dar seguimiento con estudios de anticuerpos irregulares al receptor, esto puede ocurrir cuando los linfocitos del donador están sensibilizados contra algún antígeno eritrocitario no expresado por el receptor.¹⁶

El tratamiento propuesto para este síndrome de linfocito pasajero se basa en: medidas de inmunosupresión, se utilizan altas dosis de esteroides, gamaglobulina antitimocítica, plasmaféresis, el rituximab, y la terapia transfusional donde se considere la incompatibilidad ABO, para evitar que el cuadro se perpetúe o empeore. Cada una de estas opciones de acuerdo a la severidad del cuadro.⁸

El grupo de trasplante renal japonés utiliza un esquema de acondicionamiento previo al trasplante que incluye el uso de rituximab con una dosis de 200 mg el día previo y donde no han descrito casos de SLP como complicaciones asociadas al trasplante.¹⁷ El uso de este anticuerpo monoclonal debe ser considerado tomando en cuenta que predispone a infecciones y la reactivación de una infección por el virus de hepatitis B, dado que el paciente trasplantado por su terapia inmuosupresora tiene un riesgo mayor para este tipo de complicaciones.¹⁷

Se describe un caso donde el SLP se asocia a reticulocitopenia, este último dato no concuerda con el diagnóstico y en estos casos se deben descartar otras causas de anemia que asocien hipoplasia medular, como los son el uso de medicamentos inmunosupresores (tacrolimus, micofenolato), la profilaxis anti microbiana que recibe el paciente trasplantado (valganciclovir, trimetropin sulfa, fluconazole), tratamientos para la neuropatía periférica como la gabapentina, infecciones micóticas (histoplasma y aspergillus), infecciones virales (citomegalovirus, HIV, parvovirus), déficit de vitaminas (B12 y ácido fólico) y causas primarias de fallo medular (mielodisplasia o

hemoglobinuria paroxística nocturna). Sin embargo, está descrito desde 1955 por Gasser, que los cuadros hemolíticos pueden asociar reticulocitopenia, por destrucción de los precursores maduros de la serie roja en médula ósea, dando la apariencia de una anemia hemolítica como una pseudo anemia aplásica.^{18,19}

Se considera que los linfocitos B del donante aumentan su capacidad de producción de anticuerpos que inducen a la hemólisis, favorecido por dos condiciones: la inhibición de los linfocitos T por la terapia inmunosupresora y la consecuente sobreexpansión de células B, y activación secundaria a los cuadros infecciosos, a los que se expone un paciente post trasplante.⁷

Dado que se comprende más la inmunología del trasplante y que cada vez se dispone de menos donadores, actualmente se usan más órganos con incompatibilidades menores en ABO, situación que favorece que se presente el SLP.⁷

Cuando se evalúa la prueba de antiglobulina directa previo al trasplante se ha descrito un 19% de los pacientes con dicha prueba positiva y que puede persistir aún después del trasplante sin inducir hemólisis. Además 6% de los pacientes que ingresan a trasplante de hígado, intestino o multivisceral tiene un estudio de anticuerpos irregulares positivo, el 56% de ellos por un anticuerpo dirigido contra antígenos del sistema Rh y 46% tiene múltiples anticuerpos.²⁰

Se ha estudiado pacientes con SLP utilizando reacción en cadena de la polimerasa usando repeticiones cortas en tandem, para detectar los linfocitos causantes de la hemólisis, sin éxito, esto se explica porque los linfocitos injertados migran y anidan en el tejido linfoide y es imposible detectarlos en sangre periférica.²¹

El SLP también ha sido descrito posterior la infusión de células NK como parte del rescate de pacientes con diagnóstico de enfermedades hematológicas y tumores sólidos. Se reportaron dos casos, donde previamente se descartó que los anticuerpos anti-A o anti-B, previnieran del uso de plasma o gamaglobulina. La recolección de células NK conlleva una cantidad de células T y B, las cuales pueden ser depletadas para evitar la complicación de tipo hemolítica.²²

En los trasplantes de células madre el SLP tiene una incidencia hasta del 30%, debido a los regímenes de intensidad reducida y al uso de células madre de sangre periférica. Además los protocolos de profilaxis para enfermedad injerto versus huésped involucran el uso del micofenolato de mofetilo que tiene una vida media inferior a la del metotrexate utilizado en los regímenes mieloablativos, por lo cual es fácilmente reversible; esto permite que el linfocito B escape del control del linfocito T, aumentando la producción de anticuerpos. La incidencia de enfermedad injerto versus huésped agudo es mayor en incompatibilidad mayor y menor ABO, sin embargo la manifestación hepática de esta complicación es mayor en la incompatibilidad menor. En este tipo de trasplante la selección de glóbulos rojos compatibles es vital para el éxito del procedimiento. Una vez detectada la incompatibilidad menor, las transfusiones de glóbulos rojos deben respetar esta condición, siendo lo recomendado que posterior al trasplante solo se le administren concentrados de glóbulos rojos de tipo O. En caso de que el donante presentara anticuerpos irregulares, se deben seleccionar unidades que carezcan del antígeno correspondiente.²³

Los hospitales que realizan trasplantes de órganos sólidos o de células madre, deben tener un protocolo que le permita a las unidades de medicina transfusional conocer los detalles necesarios

para seleccionar un adecuado hemocomponente que evite la hemólisis, así como el seguimiento post trasplante de todos los parámetros que identifiquen el síndrome de manera temprana, para tomar las medidas terapéuticas necesarias.

EL SLP es una complicación hemolítica de los trasplantes que debe ser tomada en cuenta por los especialistas en medicina transfusional, cuando se desea realizar transfusiones de glóbulos rojos de manera exitosa.

Caso clínico de síndrome de linfocito pasajero

Adolescente femenina de 15 años consulta en enero de 2014 con historia de astenia, adinamia y equimosis. Un hemograma documenta anemia, trombocitopenia y leucocitosis con 43% de blastos de aspecto linfoide. La citometría de flujo reporta una LLA B común diploide CD 10, CD 20, HLA DR, CD 34, CD 22, CD 38, CD 79 cit y TdT cit positivos. Negativos para CD 3, CD 33, CD 117, Mieloperoxidasa y CD 3 cit. Sin infiltración a SNC. La biología molecular para t 1,19; t9,22 (p190); t9,22 (p210) y t 12,21 fueron negativas.

Inició protocolo de Berlín modificado, sin respuesta al final de la primera fase, por lo que se decide pasar a segunda línea con protocolo VANDA. Recibe dos ciclos de VANDA y no se logra remisión. Se lleva a una tercera línea de tratamiento, dado que tiene dos hermanos y se pretende rescatar con un alotrasplante; en éste caso se utilizó el protocolo HYPERCVAD y se completó dos ciclos, sin lograr remisión. Como medida heroica se ingresó para cuarta línea, en éste momento se cuenta con los resultados de HLA y tiene un hermano 100% compatible; se le aplicó el esquema de recaídas de la Universidad de Chicago, con el cual se documenta la mejor respuesta al tratamiento: enfermedad mínima residual de 8% blastos.

Se ingresó a la unidad de trasplante de células madre y recibió un protocolo de acondicionamiento con melfalán-fludarabina, al mismo tiempo inició inmunosupresión con tacrolimus y micofenolato. Desde el ingreso a la unidad se cubre profilácticamente con voriconazole, por tener una historia de inmunosupresión y una prueba de galactomanano positivo, sin que se documentara por imágenes ni cultivo.

El día -4 presenta fiebre y se cubre con ceftazidime y amikacina; en la revisión de antibióticos, del día -3, Infectología decide suspender e iniciar piperacilina tazobactán. Este mismo día fue valorada por medicina paliativa por cefalea holocraneal quien le indicó metadona.

El día 0 la paciente presenta deposiciones diarreicas y el análisis de las heces fue positivo por toxina de *Clostridium*, lo cual justificó el inicio de vancomicina oral. Recibe la infusión de células madre del hermano, grupo O Rh positivo, con 4.39×10^6 de células CD 34 +/kg de peso. Sin complicaciones inmediatas, a pesar que el grupo de la paciente era A RH positivo.

Cursa hasta el día +7 sin fiebre, con disminución de las deposiciones y mejoría de la consistencia de éstas, la cefalea mejoró por lo que se disminuyó la dosis de metadona. Ese día presenta temperatura en 38°C, lo cual motivó el inicio de ceftazidime y se sugiere el cambio de vía central la cual llevaba 20 días de colocada.

El día +7 se reporta hiperbilirrubinemia de tipo indirecto: total 3.2 mg/dl e indirecta 2,2 mg/dl. Este aumento justificó el inicio de ursodiol y de solumedrol 75 mg cada 12 horas, considerando que podría tratarse de una enfermedad veno oclusiva. Se le realiza un ultrasonido de abdomen, el cual documenta hepatoesplenomegalia homogénea, con un bazo de longitud de 16 cm.

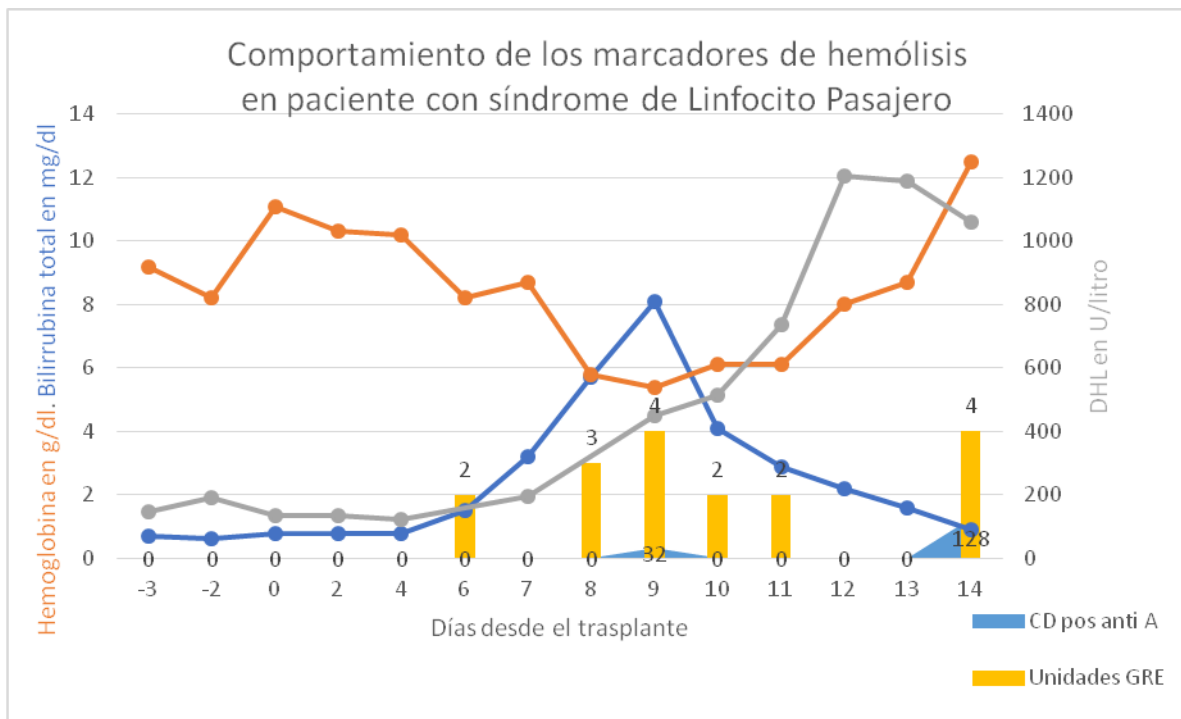
El día +9: la DLH 450 U/L, haptoglobinas < 0.06, el banco de sangre reporta un antiglobulina directa positivo ++, IgG++, C3d +++, Eluído +++++, con un anticuerpo IgG anti-A, y el título del anticuerpo en el eluído de 1:32.

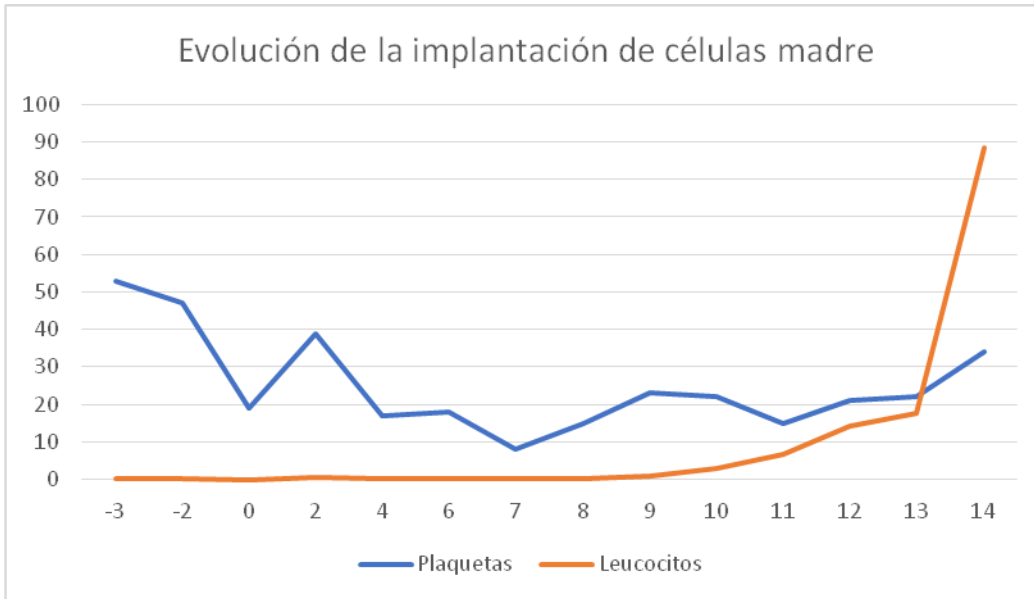
El día +10 presenta disnea y una radiografía de tórax muestra derrame bilateral; dado que aumentó 4 kilos de peso, se consideró sobrecarga circulatoria. Le disminuyeron las soluciones y se le aplicó diurético de asa intravenoso y oxígeno suplementario. Dichas medidas lograron mejoría.

El día +12 recuperación hematológica con leucocitos 14340 NA 10468. Persiste la insuficiencia respiratoria, sin fiebre.

El día +14 el grupo de la paciente cambia a O Rh positivo y el título del anti-A eleva a 1:128, clínicamente persiste la insuficiencia respiratoria, se asocia hipotensión, sin fiebre, se le reanima con soluciones, se inicia vasopresores, se le coloca azul de metileno y no responde, hace paro cardio-respiratorio, se le dan maniobras de resucitación y recobra pulso al tercer ciclo, dos horas después hace asistolia y se declara fallecida.

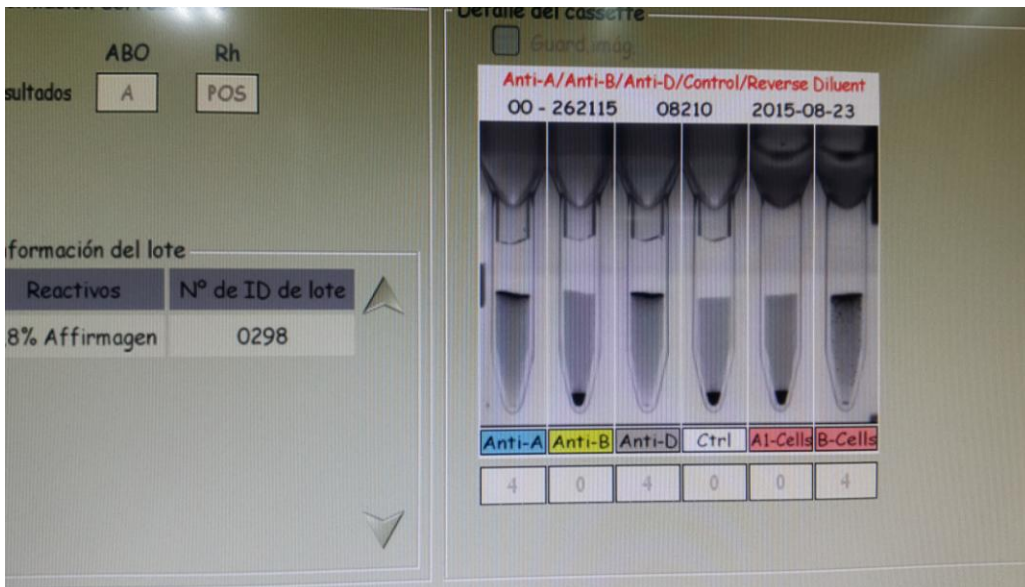
Los galactamananos durante el internamiento oscilaron 0.4, 0.9, 4.0 y 0.9. Las cargas virales por citomegalovirus fueron todas negativas, las últimas, tres días antes de fallecer; los niveles de tacrolimus se mantuvieron en rangos óptimos. Ninguno de los hemocultivos realizados documentó bacteremia. El abordaje transfusional fue con glóbulos rojos A Rh positivo hasta el día 9, cuando se documentó el anticuerpo anti-A, a partir de ahí recibió glóbulos rojos O Rh positivo.



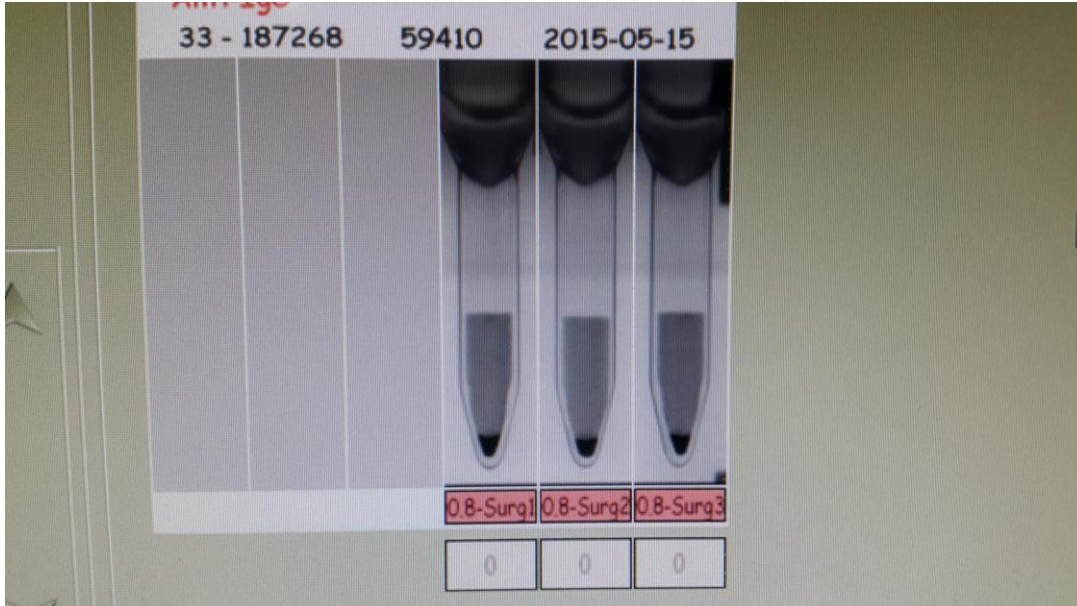


Estudios Inmuno hematológicos

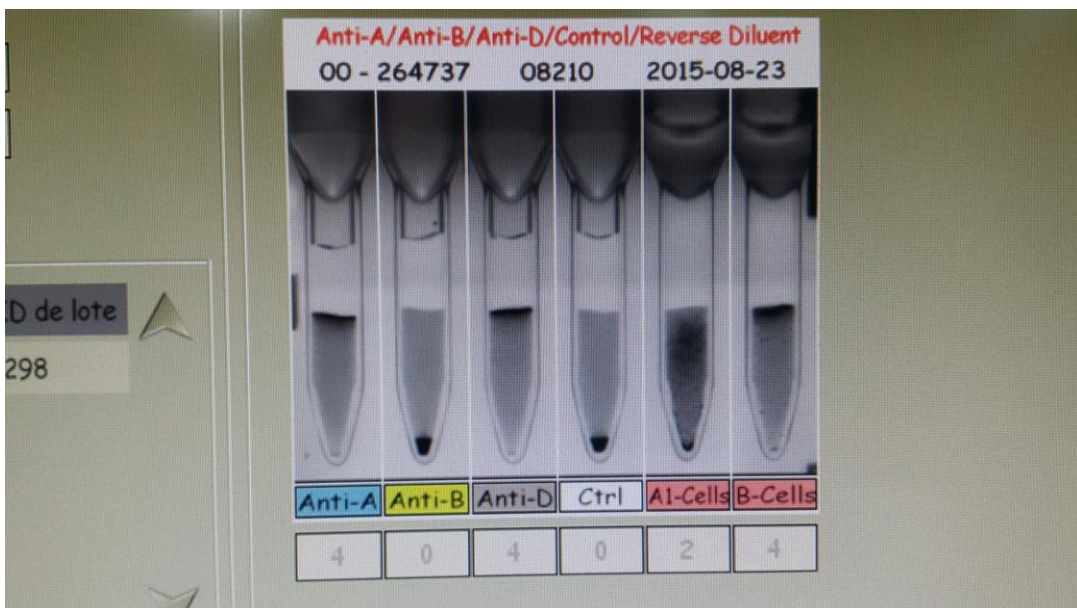
Grupo de la paciente previo al trasplante. Conclusión A Rh positivo



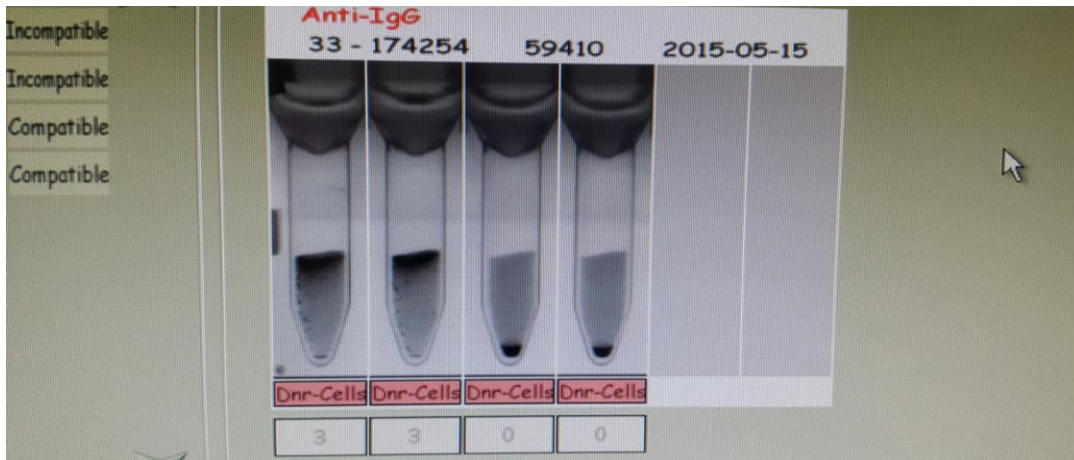
Estudios de anticuerpos irregulares: no se detectan anticuerpos irregulares



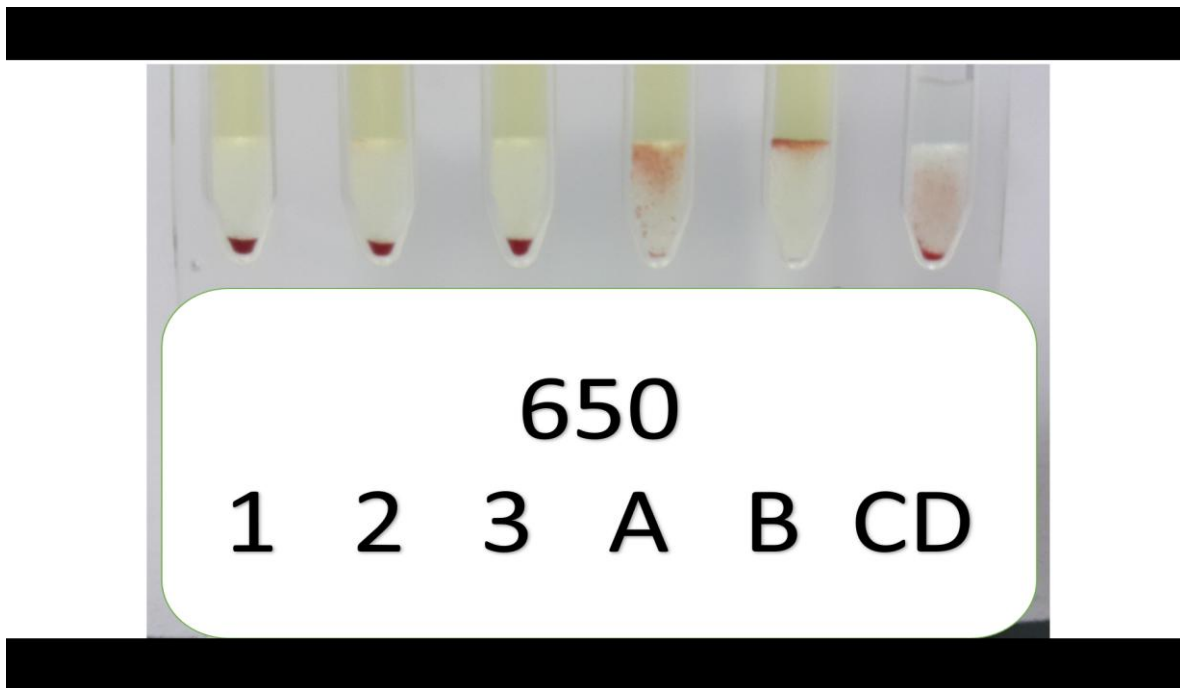
Grupo sanguíneo día +9 se detecta anti-A en el suero de la paciente



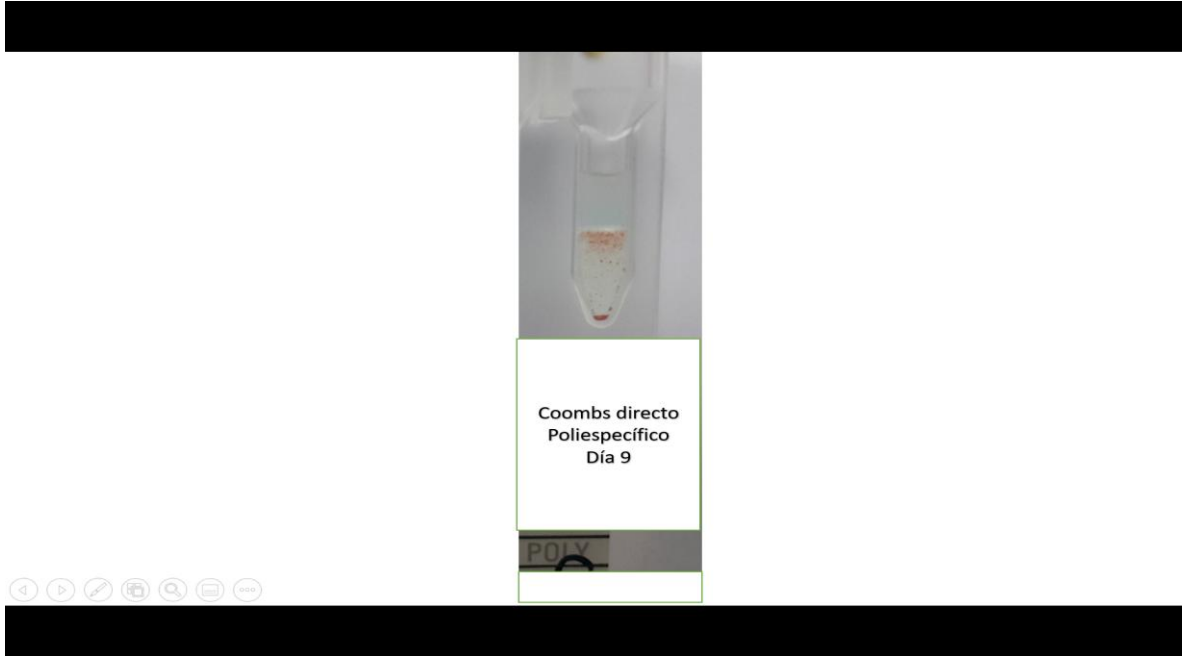
Pruebas cruzada día +9 con dos donadores A Rh positivo incompatibles y dos O Rh positivo compatibles



Rastreo de anticuerpos día +9 utilizando células rastreadoras y células A y B, se demuestra en anti - A



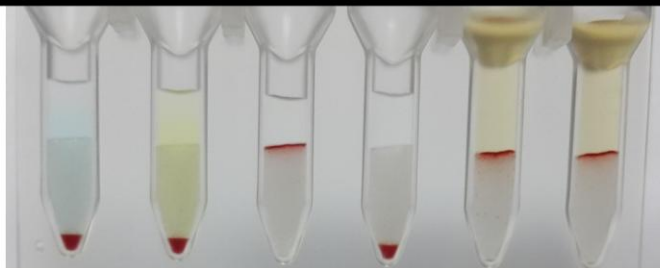
Antiglobulina directa día +9 positivo 3+, hay un campo mixto debio a que la médula se había injertado



Eluído día + 9 con células rastreadoras y células A y B



Grupo de la paciente día + 14 cambia a grupo O



850
Grupo sanguíneo día
14



Bibliografía

1. Aujayeb A, Lordan J, M. Kilner M, Wallis J The passenger lymphocyte syndrome – experience from a cardiothoracic transplant unit. *Transfusion Medicine*. 2014;24:423–425.
2. Iwanaga S, Sakaguchi T, Nakanishi K, Furukuwa M, Ishizeki K, Kogawa K, Tsuji A. Passenger lymphocyte syndrome with hemophagocytic syndrome after peripheral blood stem-cell transplantation from an HLA-matched full biological. sibling: Case report *Transfusion and Apheresis Science*. 2012; 47(3):355–358.
3. Woolfson J, Vandriel S, Stephens D, Dharmaraj B, De Angelis M, Cattral M, Ghanekar A, Grant D, Avitzur Y, Ng V. Passenger Lymphocyte Syndrome After Pediatric Liver Transplantation *JPGN*. 2019;69: 95–101.
4. Petz L. Immune hemolysis associated with transplantation. *Semin Hematol*. 2005 42: 145-155.
5. Audet M, Panaro F, Piardi T, Huang P, Cag M, Cinqualbre J, Wolf P Passenger Lymphocyte Syndrome and Liver Transplantation. *Clinical and Developmental Immunology*. 2008; 2008: 1-4.
6. Ahrens N Hutchinson J Passenger Leucocyte Syndrome Transplantation. 2016; 100(9): 1787-88.
7. Nadarajah L, Ashman N, Thuraisingham R, Barber C, Allard S, Green L Literature Review of Passenger Lymphocyte Syndrome Following Renal Transplantation and Two Case Reports *American Journal of Transplantation* 2013;13: 1594–1600.
8. Lee HJ, Gulbis A, De Padua Silva L, Hosing C, Khouri I, de Lima M, Champlin RE, Ciurea SO. Rituximab for passenger lymphocyte syndrome associated with allogeneic SCT Bone Marrow Transplantation.(2008); 42: 67–69.
9. Cserti-Gazdewich C, Waddell T, Singer G, Chaparro C, Pendergrast J, Hawes J, denHollander N, Tinckam K, Keshavjee S Passenger Lymphocyte Syndrome With or Without Immune Hemolytic Anemia in all Rh-Positive Recipients of Lungs From Rhesus Alloimmunized Donors: Three New Cases and a Review of the Literature. *Transfusion Medicine Reviews*. 2009;23(2):134-145.
10. Ramsey G, Red cell antibodies arising from solid organ transplants *Transfusion*. 1991;31 (1): 76–86.
11. Karanth P, Birchall J, Day S, Unsworth D, Ravanan R. Immune Hemolysis Resulting From Passenger Lymphocyte Syndrome Derived Anti-Rh (D) Reactivity After Kidney Transplantation: A Case Report and Literature Review *Transplantation*. 2014; 97 (9): 2014.
12. Peck J, Elkhammas E, Li F, Stanich P, Latchana N, Black S, Michaels A. Passenger Lymphocyte Syndrome: A Forgotten Cause of Post Liver Transplant Jaundice and Anemia. *Exp Clin Transplant*. 2015; 13(2): 200–202.
13. de Bruijn S, Philipse E, Couttenye M, Bracke B, Ysebaert D, Michielsen P, Francque S, Vanwolleghem T, Verlinden A. Passenger Lymphocyte Syndrome (PLS): A Single-center Retrospective Analysis of Minor ABO-incompatible Liver Transplants. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2017; 5(1): 9–15,
14. Sachan D, Saha S, Reddy S, Rela M Passenger Lymphocyte Syndrome Following Minor ABO Mismatch Liver Transplantation. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2018; 34(4):783–784.

15. Romero S, Solves P, Lancharro A, Cano I, Moscardó F, Carpio N, Sanz M. Passenger lymphocyte syndrome in liver transplant recipients: a description of 12 cases *Blood Transfus.* 2015; 13: 423-8.
16. Tsang H, Samraj A, Morse R, Krumm N, Hess J, Pagano M. Genetic testing to resolve the source of haemolytic antibody in solid organ transplantation *Blood Transfus.* 2019; 17: 307-11.
17. Sandler G, Han S, Langeberg A, Matsumoto C, and Fishbein T. Nonhemolytic passenger lymphocyte syndrome. *Transfusion.* 2017; 57 (12); 2942-45.
18. Tsujimura K, Ishida H, Tanabe K Is Efficacy of the Anti-Cd20 Antibody Rituximab Preventing Hemolysis Due to Passenger Lymphocyte Syndrome? *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2017;21 (1) 21-16.
19. Gniadek T, McGonigle A, Sue Shirey R, Brunker P, Streiff M, Philosophe B, Bloch E, Ness P, King K. *Transfusion* 2017;57;1262–1266.
20. Vaughan JI, Manning M, Warwick RM, Letsky EA, Murray NA, Roberts IA. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N Engl J Med* 1998;338:798-803.
21. El Ansary M, Hanna M, Saadi G, ElShazly M, Fadel F, Ahmed H, Aziz A, ElSharnouby A, Kandeel M. Passenger lymphocyte syndrome in ABO and Rhesus D minor mismatched liver and kidney transplantation: A prospective analysis *Human Immunology.* 2015; 76: 447–45.2.
22. Skeate R, Singh C, Cooley S, Geller M, Northouse J, Welbig J, Slungaard A, Miller J, McKenna D Hemolytic anemia due to passenger lymphocyte syndrome in solid malignancy patients treated with allogeneic natural killer cell products. *Transfusion* 2013;53:419-423.
23. Worel N ABO-Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation *Transfus Med Hemother.* 2016;43:3–12.