



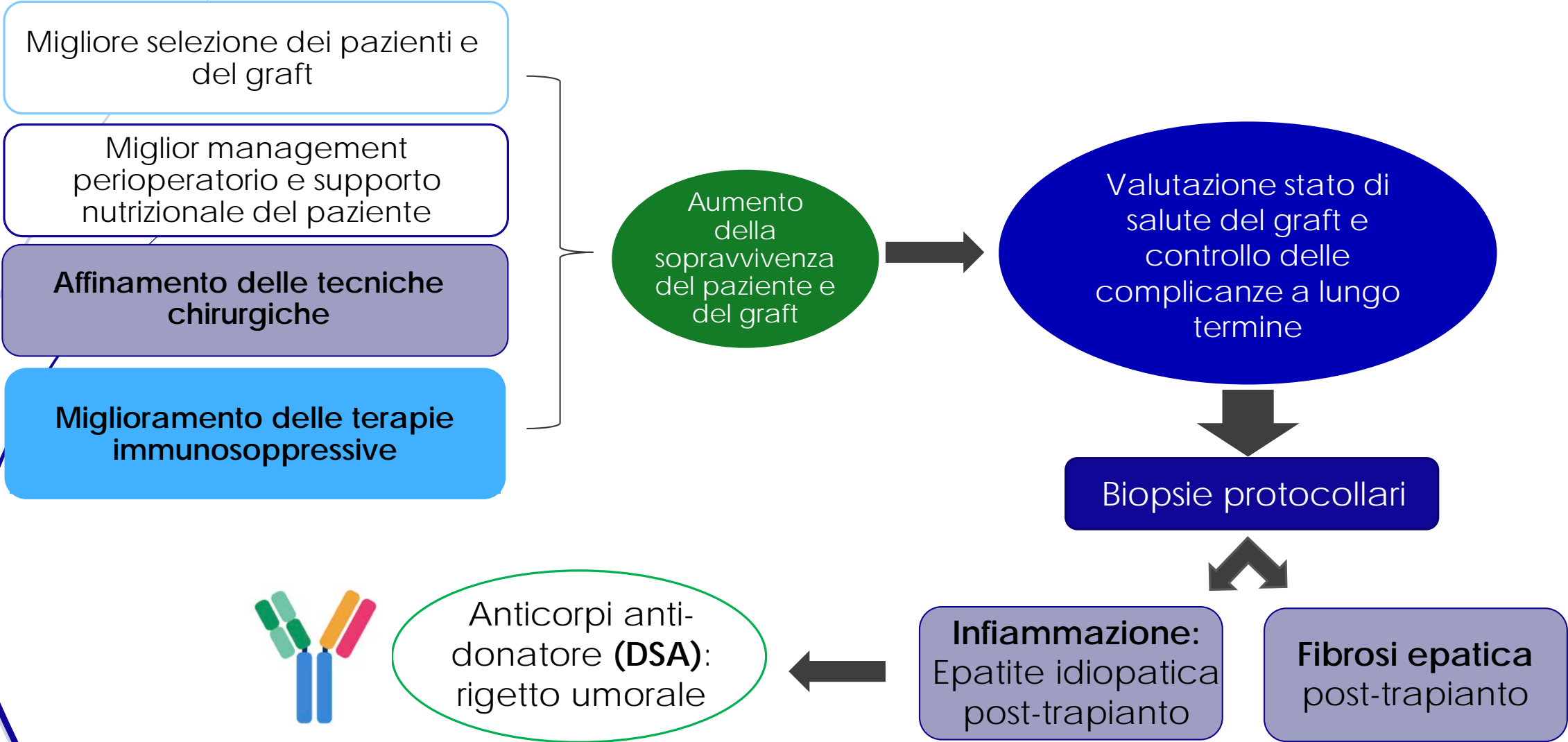
# Anticorpi anti-donatore (DSA) e immunosoppressione nel trapianto di fegato pediatrico: attori principali o semplici spettatori?



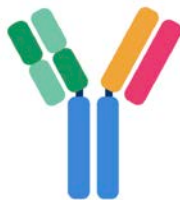
C. Chiadò <sup>1</sup>, C.M. Rosso <sup>2</sup>, C. Caorsi <sup>2</sup>, M. Pinon <sup>3</sup>, A. Pizzol <sup>3</sup>, C. Rigazio <sup>3</sup>, A. Opramolla <sup>3</sup>, G. Calosso <sup>3</sup>, S. Catalano <sup>4</sup>, M. Viola <sup>1</sup>, E. David <sup>5</sup>, D. Dell'Olio <sup>6</sup>, F. Tandoi <sup>4</sup>, R. Romagnoli <sup>4</sup>, P.L. Calvo <sup>3</sup>, S. Deaglio <sup>2</sup>, A. Amoroso <sup>2</sup>

(1) Università di Torino, Torino, (2) Centro di Immunogenetica e Biologia dei Trapianti, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Torino, (3) Università di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Unità di Gastroenterologia Pediatrica, Torino, (4) Università di Torino, Chirurgia Generale 2U, Centro Trapianti di Fegato, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale Molinette, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Torino, (5) Dipartimento di Patologia, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Università di Torino, Torino, (6) Università di Torino, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Centro Regionale Trapianti, Torino

# Trapianto di fegato pediatrico



# DSA (Donor-Specific Antibodies)



- 1. Anticorpi preformati o *de novo*
- 2. Isotipo IgG o IgM
- 3. Diretti contro HLA classe I o II
- 4. Meccanismi di danno complemento-mediati e complemento-indipendenti



[Am J Transplant](#). 2014 Apr;14(4):779-87. doi: 10.1111/ajt.12667. Epub 2014 Mar 1.

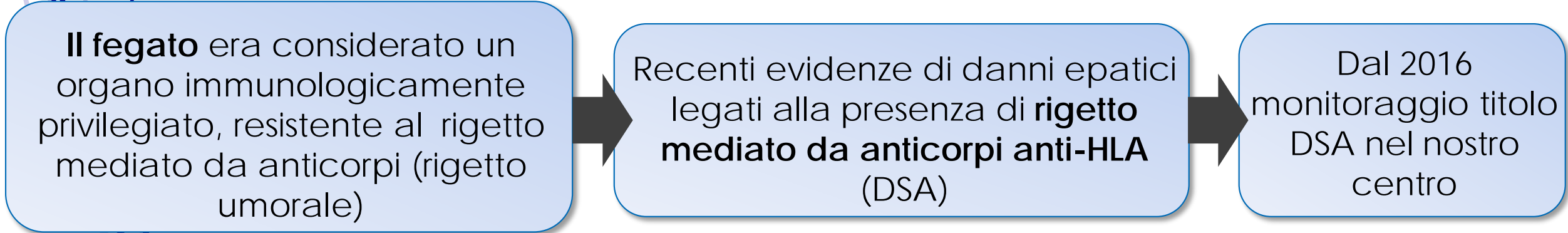
**The role of donor-specific HLA alloantibodies in liver transplantation.**

[O'Leary JG](#)<sup>1</sup>, [Demetris AJ](#), [Friedman LS](#), [Gebel HM](#), [Halloran PF](#), [Kirk AD](#), [Knechtle SJ](#), [McDiarmid SV](#), [Shaked A](#), [Terasaki PI](#), [Tinckam KJ](#), [Tomlanovich SJ](#), [Wood KJ](#), [Woodle ES](#), [Zachary AA](#), [Klintmalm GB](#).

[J Am Soc Nephrol](#). 2017 Jun;28(6):1912-1923. doi: 10.1681/ASN.2016070797. Epub 2017 Mar 2.

**Antibody-Mediated Rejection Due to Preexisting versus *De Novo* Donor-Specific Antibodies in Kidney Allograft Recipients.**

[Aubert O](#)<sup>1</sup>, [Loupy A](#)<sup>2,3,4</sup>, [Hidalgo L](#)<sup>5,6</sup>, [Duong van Huyen JP](#)<sup>7</sup>, [Higgins S](#)<sup>8</sup>, [Viglietti D](#)<sup>1,9</sup>, [Jouven X](#)<sup>1</sup>, [Glantz D](#)<sup>1,9</sup>, [Legendre C](#)<sup>1,3,4</sup>, [Lefaucheur C](#)<sup>1,9</sup>, [Halloran PF](#)<sup>6,10</sup>.



# Disegno dello studio



40 pazienti  
biopsia  
protocollore+  
misurazione  
DSA



16/40 pazienti  
con  
infiammazione  
alla biopsia



7/16 pazienti  
**Aumento IS**  
Biopsia a 1-3 anni



9/16 pazienti  
**NO aumento IS**  
Biopsia a 1-3 anni



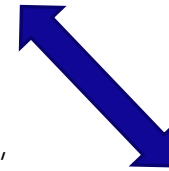
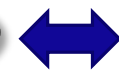
DSA

*Età al trapianto,  
sesso, presenza di  
EBV, episodi di  
rigetto*

Studio  
interventistico  
prospettico

Fibrosi/Infiammazione

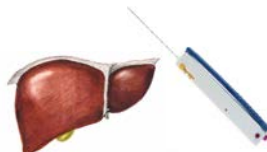
Immunosoppressione



## Fibrosi: Liver Allograft Fibrosis Score (LAFSc)

(Venturi et al., 2012)

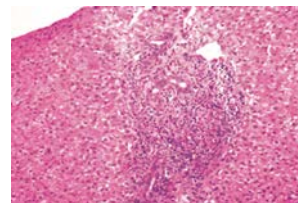
- **Assente:** LAFSc=0
- **Lieve:** una struttura con valore >0
- **Moderata:** una struttura con valore >1
- **Severa:** una struttura con valore >2



## Infiammazione: Rejection Activity Index (RAI)

(Demetris et al., 2000)

- **Assente** RAI=0
- **Molto lieve** RAI=1
- **Lieve** RAI=2-4
- **Moderata** RAI>4

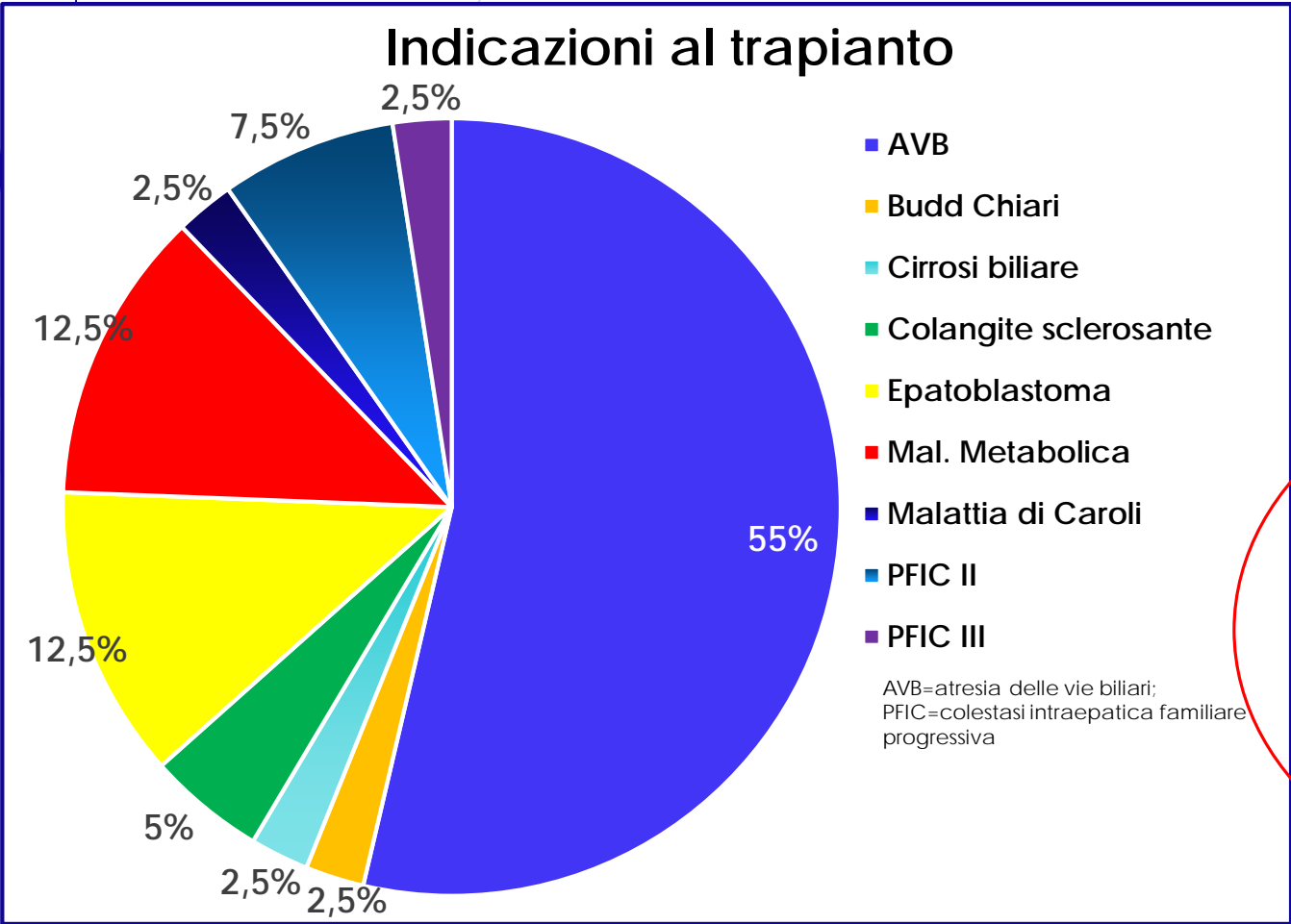


## DSA: metodica **LUMINEX** (Kit Pre- Screening e Kit Single Antigen)

Positività per valori  
Mean Fluorescence  
Intensity (**MFI**) > 3000

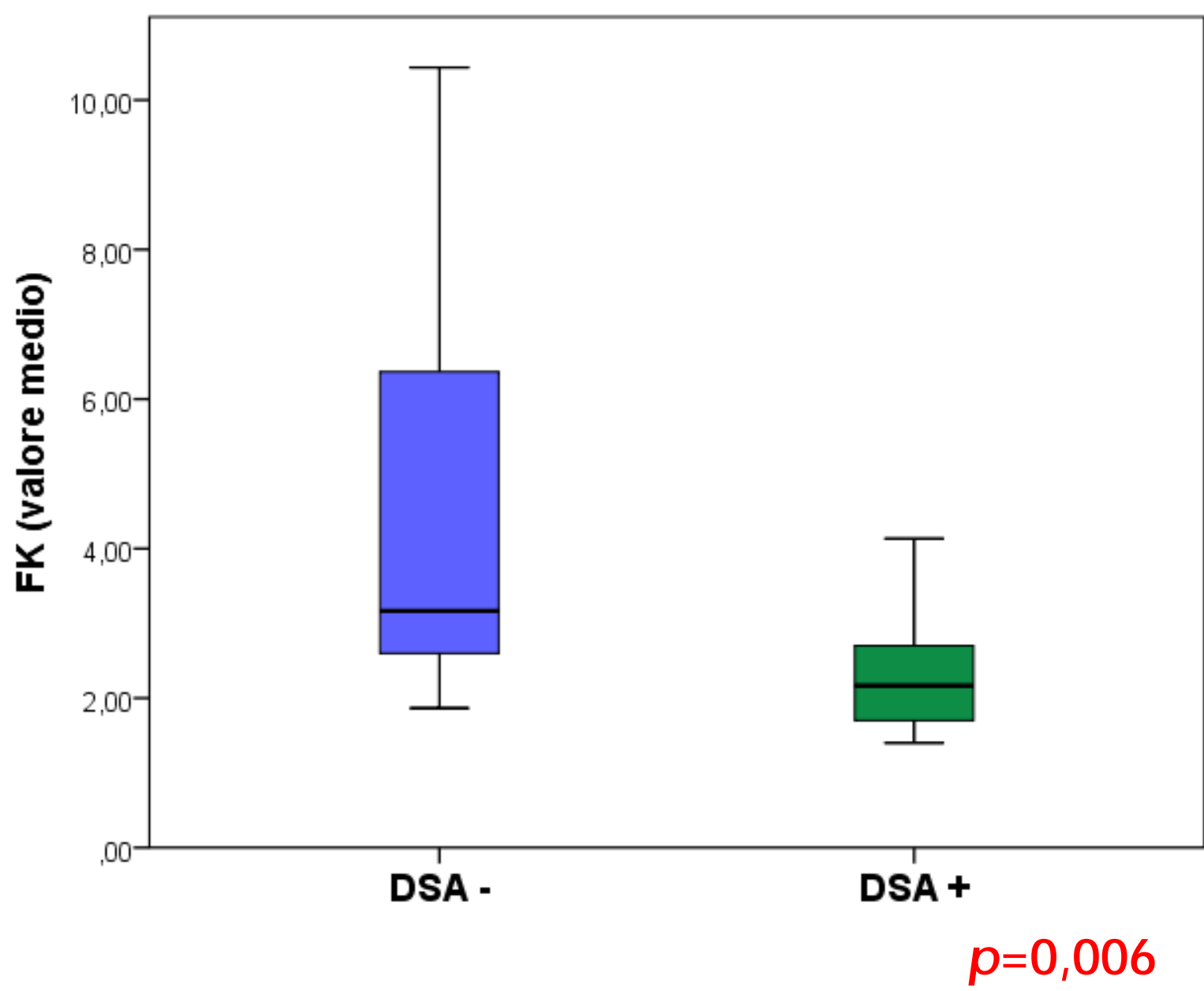


# Ruolo dei DSA (Donor-Specific Antibodies)



Variabili	DSA +	DSA -	TOTALE
N	14 (35%)	26 (65%)	40 (100%)
Ematochimici, media			
AST	33	29	31
ALT	22	25	23
GGT	13	13	13
Autoanticorpi	1 (7%)	3 (11%)	4 (17%)
Distanza trapianto-biopsia, anni	6,32	8,37	7,04
Isotipo DSA			
IgG	14 (100%)	-	-
Antigene DSA			
DQ7	3 (22%)	-	-
DQ2	4 (29%)	-	-
DQ5	2 (14%)	-	-
Antigeni Multipli			
DQ2+DQ8	1 (7%)	-	-
DQ2+DQ9+DR7	1 (7%)	-	-
DQ7+DQ9	1 (7%)	-	-
DQ7+DR11+DR52	1 (7%)	-	-
DQ7+DR52	1 (7%)	-	-
MFI (Mean Fluorescence Index), Mediana (range)	22850 (5400-25800)	-	-

EBVDNA
• +/-
Episodi di
Fibrosi (LA)
• Totale
• Portale
• Sinusoidi
• Centrolobul
Infiammaz
• Totale
• Portale
Età al trap
Livelli di im
• Catego
Sotto
In targ
Sopra
• Valore
Sesso M (%)

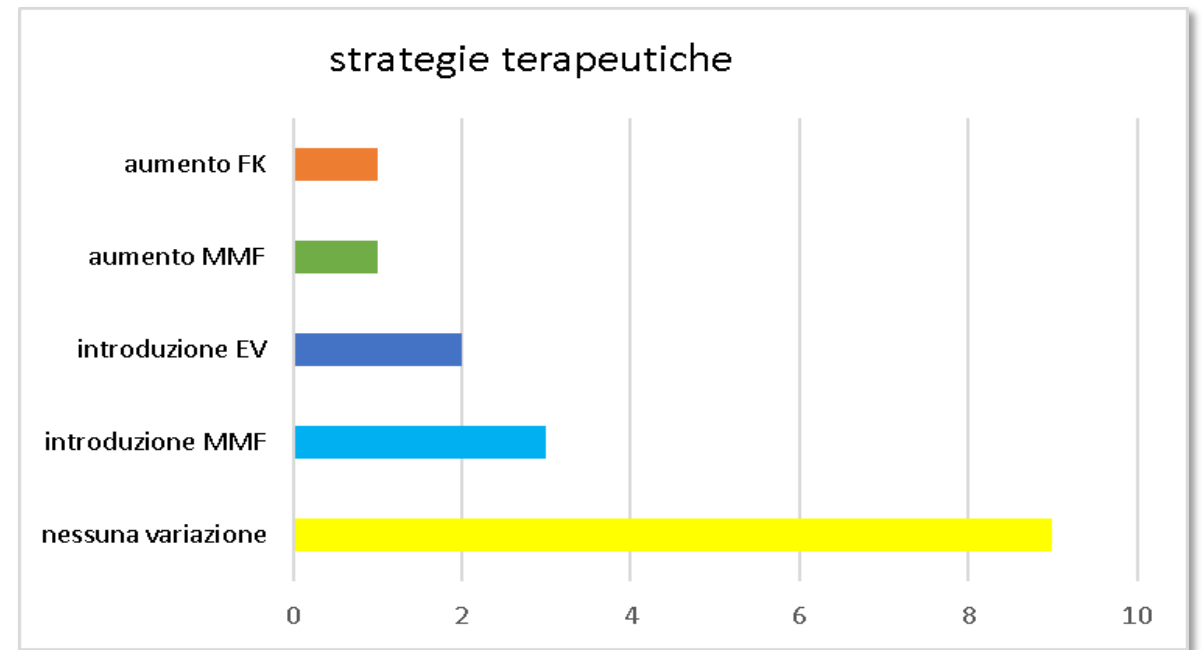


attività
0,63
0,3
0,67
0,72
0,63
0,54
0,29
0,1
0,47
0,049
0,006
0,079



# Studio prospettico interventistico

- Dal 2016 aumento della terapia immunosoppressiva, se possibile, nei pazienti con infiammazione alla biopsia protocolitare, con ricontrollo bioptico e del titolo DSA a 1-3 anni
- Confronto con un gruppo di controllo con infiammazione alla biopsia protocolitare e seconda biopsia a 1-3 anni, ma senza variazioni terapeutiche



FK=Tacrolimus, MMF=Micofenolato Mofetile, EV=Everolimus



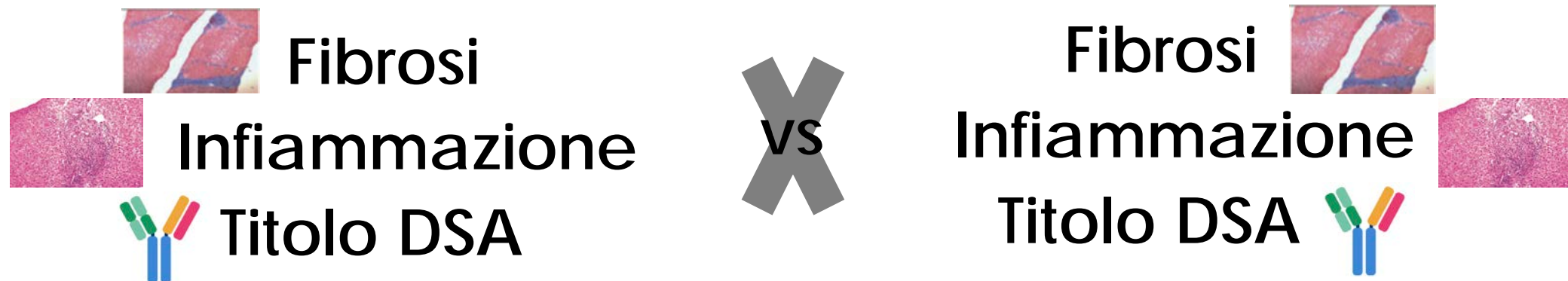
L'aumento dell'IS ha influenzato la progressione di fibrosi e di infiammazione o l'andamento dei DSA?

## ***Criticità dello studio:***


*Bassa numerosità del campione*

*Alta variabilità intercampionaria*

*Intervento terapeutico non  
standardizzato*



## Conclusioni



**Presenza di DSA** associata a una **ridotta immunosoppressione**, ma non a fibrosi o infiammazione

**Infiammazione e fibrosi** non si sono ridotti in seguito all'aumento dell'immunosoppressione, né si sono ridotti i titoli dei DSA

DSA probabilmente epifenomeno, non sono i soli responsabili dello sviluppo della fibrosi; **altri fattori** ed **altri anticorpi** potrebbero avere un ruolo in questo processo

# Grazie per l'attenzione!

Ringraziamenti:

- Professor Antonio Amoroso
- Professoressa Silvia Deaglio
- Dottoressa Cristiana Caorsi
- Dottor Pier Luigi Calvo
- Dottor Michele Pinon
- Professor Renato Romagnoli
- Dottor Francesco Tandoi
- Dottor Dominic Dell'Olio
- Dottor Ezio David
- Dottor Antonio Pizzol



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TORINO