ย่อวารสาร

Clinical importance of extended second field high-resolution HLA genotyping for kidney transplantation

Aleksandar Senev[1,2], Marie-Paule Emonds[1,2], Vicky Van Sandt[1], Evelyne Lerut[3], Maarten Coemans[2], Maarten Naesens[2,4]

[1]Histocompatibility and Immunogenetics Laboratory, Belgian Red Cross-Flanders, Mechelen, Belgium; [2]Department of Microbiology, Immunology and Transplantation, KU Leuven, Leuven, Belgium; [3]Department of Imaging & Pathology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; [4]Department of Nephrology and Renal Transplantation, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium. Am J Transplant. 2020;20:3367–78.

การจัดสรรอวัยวะในปัจจุบันเป็นรูปแบบการยอมรับ HLA mismatch ซึ่งจะพิจารณาจาก 3 ข้อ คือ 1) ผล HLA typing ระดับ 1 field low resolution (LR) ของ HLA 3 loci คือ HLA-A, -B, -DRB1 เป็นอย่างน้อย 2) ผู้ป่วยไม่มี donor specific-HLA antibodies (DSA) และ 3) ผล complement-dependent cytotoxicity (CDC) crossmatch ระหว่างผู้ป่วยกับผู้บริจาค ต้องให้ผล negative เมื่อมีครบทั้ง 3 ข้อข้างต้น จะสามารถทำการปลูกถ่ายอวัยวะได้ แต่การทำ HLA genotype ในระดับ second field high resolution (2F-HR) จะช่วยให้วิเคราะห์หา DSA ได้อย่างแม่นยำกว่า HLA แบบ LR เพราะ HLA แบบ LR ไม่สามารถบ่งบอก unique HLA protein ได้ชัดเจน ในขณะที่ 2F-HR สามารถบอกความแตกต่างของ protein ที่บริเวณ antigen recognition domain (ARD) ได้ จึงได้มีการศึกษาเพื่อดูว่าการทำ 2F-HR genotype จะสามารถสรุป DSA ได้ถูกต้องกว่าการทำ LR genotype หรือไม่

ในปัจจุบันสำหรับการปลูกถ่ายไต ยังไม่มีข้อสรุปถึงความจำเป็นของการทำ extended 2F-HR HLA genotype Aleksandar S. และคณะ จึงเก็บข้อมูลผู้ป่วยปลูกถ่ายไต จำนวน 1,000 ราย โดยผู้ป่วยและผู้บริจาคมีหมู่เลือด ABO ตรงกัน และผล CDC crossmatch เป็น negative ผู้ป่วยได้รับการตรวจหา DSA ก่อนการปลูกถ่ายไต คณะผู้วิจัยได้ทำ HLA typing ของผู้ป่วยและผู้บริจาคเพิ่มในระดับ 2F-HR ด้วยวิธี next generation sequencing (NGS) และนำมาวิเคราะห์หา DSA ซ้ำอีกครั้ง (จากการใช้ 2F-HR HLA genotype) เมื่อนำผล DSA ที่วิเคราะห์ได้มาเปรียบเทียบกัน โดยแบ่งเป็น กลุ่มที่ 1 DSA negative (DSA_{neg} group) จำนวน 860 ราย กลุ่มที่ 2 DSA positive ทั้งจาก LR และ 2F-HR (2F-HR_{pos} LR_{pos} DSA group) จำนวน 108 ราย และกลุ่มที่ 3 DSA positive จาก LR แต่จาก 2F-HR ให้ผล negative (2F-HR_{neg} LR_{pos} DSA group) จำนวน 32 ราย โดยเปรียบเทียบผลทางคลินิกของแต่ละกลุ่ม ได้แก่ การเกิด graft failure และการเกิด antibody-mediated rejection (ABMR)

ผลการศึกษาพบอัตราการอยู่รอดของเนื้อเยื่อไตปลูกถ่ายที่เวลา 10 ปี ไม่แตกต่างกันใน DSA_{neg} group และ 2F-HR_{neg} LR_{pos} DSA group โดยได้ผลเป็นร้อยละ 82.4 และ 93.8 ตามลำดับ ที่ $p = 0.27$ ทั้งสองกลุ่มนี้ยังมี graft survival ที่ดีกว่า 2F-HR_{pos} LR_{pos} DSA group อย่างมีนัยยะสำคัญ อีกทั้งผู้ป่วยทั้ง 32 รายใน 2F-HR_{neg} LR_{pos} DSA group ไม่พบการเกิด histological phenotype ที่เข้าได้กับ ABMR ใน 5 ปีแรกหลังการปลูกถ่ายไต จากผลการศึกษาอาจกล่าวได้ว่าผู้ป่วยที่พบว่ามี DSA positive จากการวิเคราะห์ด้วย LR HLA typing แต่เมื่อวิเคราะห์ด้วย 2F-HR HLA typing พบว่าไม่เป็น DSA ทำให้เกิดเป็น misclassified DSA แต่ในทางปฏิบัติการทำเพียง LR ส่งผลให้ donor-recipient pair กลุ่มนี้ถูกจัดเป็น unacceptable mismatched มีผลทำให้ลดโอกาสในการได้รับไตจากผู้บริจาคดังกล่าว

จากการจัดสรรอวัยวะตามวิธีข้างต้นพบว่า ยังมีปัญหา long term graft outcome ที่ไม่ดี ต่อมาจึงมีการศึกษาเรื่อง epitope ของแอนติบอดี (ส่วนประกอบของแอนติบอดีที่กระตุ้น T cell) มาใช้พิจารณาการจัดสรรอวัยวะ ซึ่งจะใช้โปรแกรม HLA Matchmarker ซึ่งโปรแกรมนี้ต้องใช้ผล HLA typing ระดับ 2F-HR ของผู้ป่วยและผู้บริจาค ที่ตรวจด้วยเทคนิค sequencing และผล HLA antibody ที่ตรวจด้วยน้ำยา single antigen bead (SAB) ใส่ในโปรแกรม แล้วโปรแกรมจะแปลผลเป็นจำนวน eplet mismatch ให้เลือกผู้บริจาคที่เหมาะสม โดยไม่ต้องทำ crossmatch ระหว่างผู้ป่วยกับผู้บริจาค แต่ปัจจุบันการจัดสรรอวัยวะด้วยโปรแกรม Matchmarker ยังไม่เป็นที่แพร่หลายเพราะการตรวจ HLA typing ระดับ 2F-HR และ SAB มีราคาแพง จึงทำให้บางประเทศใช้วิธีการอนุมานผล 2F-HR ด้วยการใส่ผลระดับ LR ในโปรแกรม Haplostat หรือ ใช้ HLA frequencies ของแต่ละประเทศ แต่ก็มีข้อสงสัยว่าการใช้อนุมาน 2F-HR จาก HLA typing ระดับ LR สามารถใช้วิเคราะห์หา DSA ได้ถูกต้องแม่นยำเทียบกับการใช้ HLA genotyping ระดับ 2F-HR หรือไม่ Aleksandar S. และคณะจึงนำผล 2F-HR HLA genotype ที่อนุมานจาก LR HLA genotype มา

เทียบกับผล HLA typing 2F-HR จาก NGS ในการวิเคราะห์หา DSA พบว่า DSA ที่ได้จากการอนุมานมีความคลาดเคลื่อนคิดเป็นร้อยละ 23

โดยสรุป การทำ extended 2F-HR typing สำหรับ donor-recipient pair มีความสำคัญต่อความถูกต้องของการวิเคราะห์ DSA สำหรับการอนุมาน 2F-HR genotype แม้ว่าจะช่วยในการวิเคราะห์หา DSA ได้ถูกต้องมากขึ้นในผู้ป่วยบางราย แต่อย่างไรก็ตามการอนุมานก็ยังเกิด misclassification ได้ จึงต้องมีความระมัดระวังในการใช้การอนุมานนี้ทั้งในทางคลินิก และในการวิจัย

แพทย์หญิงแสงระวี ศรีเมือง
ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย