

# Trapianti

[www.trapiantionline.com](http://www.trapiantionline.com)

2 | 2015

volume 19 | numero 2 | aprile-giugno 2015

Il reinserimento lavorativo  
dei pazienti sottoposti  
a trapianto d'organo **52**

Disfunzione multiorgano  
in pazienti donatori  
a cuore battente (HBD):  
variazione temporale  
dell'incidenza della singola  
disfunzione/insufficienza  
d'organo **55**

Il follow-up  
nel trapianto di rene.  
Indagine conoscitiva  
sugli stili di vita **63**

"Virtual" crossmatch  
quale strumento  
di selezione dei potenziali  
riceventi nel trapianto  
di rene **71**

# Trapianti

## Trapianti

### COMITATO DI REDAZIONE

Alessandro Nanni Costa  
Lucia Rizzato  
Letizia Lombardini  
Francesco Procaccio  
Paola Di Ciaccio  
Vito Sparacino  
Daniela Storani  
Emanuela Grasso

### SEGRETERIA DEL COMITATO

Ufficio Comunicazione del  
Centro Nazionale Trapianti  
Via Giano Della Bella, 34  
00162 Roma

### SEGRETERIA DI REDAZIONE

Il Pensiero Scientifico  
Editore



In copertina:  
Cy Twombly,  
Untitled (Camino Real),  
(dettaglio), 2011.

Vol 19, n. 2, aprile-giugno 2015

### IN QUESTO NUMERO

#### EDITORIALI

- 52 **Il reinserimento lavorativo dei pazienti sottoposti a trapianto d'organo**  
Federica Verga, Alessia Ferrario, Giorgio Piolatto, Enrico Pira

#### ARTICOLI ORIGINALI

- 55 **Disfunzione multiorgano in pazienti donatori a cuore battente (HBD): variazione temporale dell'incidenza della singola disfunzione/insufficienza d'organo**  
Giulia Marcer, Fulvio Iscra, Roberto Bigai, Giovanni Gamboz, Roberto Peressutti, Giorgio Berlot
- 63 **Il follow-up nel trapianto di rene. Indagine conoscitiva sugli stili di vita**  
Marcello Fedi, Eufrazio Girardi, Alessandro Capitanini, Sara Fè, Cinzia Bicchi, Roberta Tesi

#### PROSPETTIVE

- 71 **"Virtual" crossmatch quale strumento di selezione dei potenziali riceventi nel trapianto di rene**  
Antonina Piazza, Elvira Poggi, Giuseppina Ozzella, Annarita Manfreda, Lucia Spano, Silvia Sinopoli, Andrea Giaffreda

#### DALLA LETTERATURA

- 76 **Risolto parte del mistero delle infezioni mortali post-trapianto**
- 76 **Lo strano caso degli xenotrapianti, poco sostegno e scarsi finanziamenti**
- 77 **Dieci mosse per migliorare la donazione degli organi nelle terapie intensive**
- 78 **A lavoro dopo il trapianto polmonare? Fa stare meglio**
- 79 **Trapianto di fegato ad alto rischio, troppo sottile la linea di confine**

#### IMMAGINI

- 81 **Il trapianto è un dono. Promuovere la donazione attraverso lo sport: i World Transplant Games 2015**

#### IL PUNTO SU...

- 89 **Nutrizione e trapianto in fibrosi cistica**  
Cesare Braggion, Maria Luisa Guidotti, Elena Roselli

#### LA FORMAZIONE

- 93 **Piano di formazione 2015**



2015  
Iscritto  
all'Unione  
Stampa  
Periodica  
Italiana

© Il Pensiero  
Scientifico Editore  
Via San Giovanni Valdarno 8  
00138 Roma  
Tel. 06 86 28 21  
Fax 06 86 28 22 50  
E-mail: pensiero@pensiero.it  
Internet: www.pensiero.it

Direttore responsabile  
**Giovanni Luca De Fiore**  
Produzione  
**Manuela Baroncini**  
Progetto grafico  
**Antonella Mion**

Stampa  
**Arti Grafiche Tris**  
Roma  
Finito di stampare:  
luglio 2015  
Registrazione  
del Tribunale di Roma  
n. 365/97 del 2/6/1997

Trapianti è distribuita in abbonamento (comprensivo di accesso alla rivista on line).

#### Abbonamento 2015

Individuale	90,00 €
Istituti, enti, biblioteche	160,00 €
Estero	250,00 €
Volume singolo	40,00 €
Articolo singolo in pdf	20,00 €

#### Come abbonarsi

• Versamento dell'importo su c/c postale n. 902015 intestato a Il Pensiero Scientifico Editore, specificando la causale del versamento.

• Invio in busta chiusa di un assegno bancario non trasferibile intestato a Il Pensiero Scientifico Editore, unitamente ad una lettera di richiesta.

• Richiesta scritta di addebito su Carta di credito (CartaSi, Visa, Mastercard), specificando numero e data di scadenza della carta, dati anagrafici

e recapito telefonico del titolare.

**Ufficio Abbonamenti**  
06 862 82 324  
Numero Verde  
800 259 620

L'editore garantisce la massima riservatezza dei dati relativi agli abbonati e la possibilità di richiederne gratuitamente la rettifica o la cancellazione scrivendo a:

Il Pensiero Scientifico Editore  
Ufficio Promozione  
Via San Giovanni Valdarno 8,  
00138 Roma.  
Le informazioni contenute nell'archivio verranno utilizzate

al solo scopo di inviare agli abbonati vantaggiose proposte commerciali (legge 675/96 tutela dati personali). I diritti di traduzione di memorizzazione elettronica,

di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i Paesi. La violazione di tali diritti è perseguibile a

norma di legge per quanto previsto dal Codice penale. La redazione valuta nuovi contributi per la pubblicazione. Si prega di inviare gli articoli a: redazione@pensiero.it

# “Virtual” crossmatch quale strumento di selezione dei potenziali riceventi nel trapianto di rene

Antonina Piazza<sup>1</sup>, Elvira Poggi<sup>1</sup>, Giuseppina Ozzella<sup>1</sup>, Annarita Manfreda<sup>2</sup>, Lucia Spano<sup>2</sup>, Silvia Sinopoli<sup>2</sup>, Andrea Giaffreda<sup>2</sup>

1. Laboratorio Tipizzazione Tissutale e Immunologia dei Trapianti del Centro Regionale Trapianti Lazio – CNR IFT UOS di Roma S. Camillo
2. Laboratorio Tipizzazione Tissutale e Immunologia dei Trapianti del Centro Regionale Trapianti Lazio

## RIASSUNTO

Un'accurata analisi dello stato di presensibilizzazione anti-HLA dei pazienti in lista d'attesa per trapianto di rene può essere ottenuta mediante utilizzo della nuova tecnica *Luminex Single Antigen beads*, altamente sensibile e specifica. Sulla base degli anticorpi definiti con questa tecnica, abbiamo attuato nel nostro centro un protocollo di “virtual” crossmatch al fine di individuare, tra i pazienti selezionati dal nostro algoritmo di allocazione come possibili riceventi di un donatore di reni, i soggetti da avviare al crossmatch “attuale”.

I risultati di questo studio hanno mostrato come il nostro protocollo di “virtual” crossmatch sia caratterizzato da un'elevata sensibilità (100%) nel predire la compatibilità immunologica donatore-ricevente nel trapianto di rene da donatore cadavere e sottolineano l'importanza di una corretta valutazione della “forza” degli anticorpi, strettamente correlata alla loro rilevanza clinica, al fine di ottimizzare il risultato del “virtual” crossmatch e permettere, quindi, l'accesso al trapianto di pazienti con alloanticorpi “funzionalmente” irrilevanti.

**Parole chiave:** “virtual” crossmatch, anticorpi anti-HLA donatore specifici, *Luminex Single Antigen beads*, trapianto di rene.

## SUMMARY

### Virtual crossmatch: a useful tool for selection of potential recipients in kidney transplantation

An accurate detection and characterization of pre-existing HLA donor-specific antibodies may be obtained using the sensitive and specific *Luminex Single Antigen beads* assay. In our center, on the basis of alloantibodies defined by this technique, a protocol of “virtual” crossmatch was applied to identify, among all patients selected by our allocation algorithm for kidney transplantation, those patients in which to perform the “actual” crossmatch.

The results of this study showed high sensitivity (100%) of our “virtual” crossmatch protocol in predicting donor/recipient compatibility in cadaver-donor kidney transplantation. Also, our data underlined the importance to evaluate antibody “strength” with the purpose of optimizing “virtual” crossmatch results. Moreover, by evaluating the clinical relevance of HLA antibodies in relation to their “strength”, patients showing “functionally irrelevant” alloantibodies were enabled to receive a kidney transplant.

**Key words:** *virtual crossmatch, anti-HLA donor-specific antibodies, Luminex Single Antigen beads, kidney transplantation.*

In ricordo del nostro grande maestro  
Prof. Domenico Adorno.

## Introduzione

Nel trapianto di rene il fattore più importante per una corretta valutazione del “rischio immunologico” del trapianto è rappresentato da un’attenta analisi dello stato di presensibilizzazione del potenziale ricevente. È noto, infatti, da lungo tempo, che la presenza nel ricevente di anticorpi anti-HLA donatore-specifici (DSA) evidenziati mediante tecniche di citotossicità complemento-mediata (CDC), rappresenta una controindicazione assoluta al trapianto di rene<sup>1-3</sup>. Pertanto una precisa valutazione della presenza di DSA specifici per le molecole HLA “non self” espresse sull’organo da trapiantare è indispensabile per evitare l’insorgenza di rigetto iperacuto o accelerato del rene trapiantato.

Negli ultimi anni, sono state introdotte delle nuove metodiche, cosiddette “in fase solida”, quali il test *Luminex Single Antigen (LSA) beads*<sup>4</sup>, molto più sensibili e specifiche del test in CDC, che permettono una rilevazione e caratterizzazione più accurata dei DSA preesistenti nei pazienti in lista d’attesa per trapianto d’organo.

Sulla base degli anticorpi anti-HLA rilevati mediante tecnica LSA, è possibile attuare un “virtual” crossmatch (v-XM), come metodo predittivo dei risultati del “actual” crossmatch (a-XM) che si esegue prima di ogni trapianto di rene da donatore cadavere<sup>5,6</sup>.

Tale v-XM, basato sui DSA evidenziati con tecnica LSA, da un lato facilita l’allocazione dell’organo nei riceventi allo-sensibilizzati e dall’altro può contribuire al successo del trapianto minimizzando il rischio immunologico.

Tuttavia, l’elevata sensibilità del test LSA nel rilevare anche bassi livelli di DSA rende a volte difficile predire correttamente i risultati dell’a-XMs, cioè valutare la reale rilevanza clinica di DSA preformati che presentano differente forza e/o specificità HLA<sup>7-10</sup>.

Lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare l’accuratezza del nostro protocollo di v-XM nel predire i risultati dell’a-XM nel trapianto di rene da donatore cadavere.

## Materiali e metodi

Sui potenziali riceventi rene provenienti dalla lista d’attesa unica regionale, selezionati, in presenza di un potenziale do-

natore di rene mediante l’algoritmo in uso nel Centro Regionale Trapianti – Lazio (CRTL), sono identificati i pazienti da avviare all’a-XM sulla base di un risultato negativo del nostro protocollo di v-XM. Secondo tale protocollo sono considerati “mismatches inaccettabili” le molecole HLA di classe I e di classe II del donatore verso le quali i potenziali riceventi mostrano DSA, evidenziati mediante LSA, con valori normalizzati d’intensità media di fluorescenza (MFI)  $\geq 5000$ . Tutti i DSA con MFI inferiore al cut-off stabilito sono definiti come “DSA accettabili” e, di conseguenza, vengono eseguiti gli a-XM.

Poiché i donatori cadavere sono di norma tipizzati per le molecole HLA-A, -B, -DR e -DQB mediante tecnica di amplificazione del DNA con primer sequenza-specifici (PCR-SSP), nell’esecuzione del v-XM non vengono considerati i DSA diretti verso le molecole HLA-C, -DQA, -DPB; tuttavia, in relazione alla caratterizzazione della risposta anticorpale anti-HLA dei pazienti selezionati, la tipizzazione dei donatori viene allargata anche a queste molecole HLA, se pertinenti.

Nel periodo gennaio 2007 - dicembre 2012, sulla base di un v-XM negativo, sono stati eseguiti, nel Laboratorio di Tipizzazione Tissutale e Immunologia dei Trapianti del CRTL, 507 a-XM tra i sieri di 256 candidati al trapianto renale che presentavano uno stato di presensibilizzazione (% PRA [media  $\pm$  DS]): anti-HLA classe I,  $48 \pm 39$ ; anti-HLA classe II,  $59 \pm 31$ ) e i linfociti T e B di 302 donatori cadaveri. Tutti gli a-XM sono stati eseguiti sia mediante tecnica CDC sia con la più sensibile tecnica di citometria a flusso (FC). In tabella I sono riportate le caratteristiche dei 256 pazienti arruolati nello studio.

## Risultati

L’analisi dei risultati degli a-XM, in relazione all’assenza di DSA/presenza di DSA “accettabili” nei pazienti con v-XM negativi (tabella II), ha evidenziato una più che buona corrispondenza tra i risultati predetti negativi dal v-XM e quelli ottenuti mediante CDC-XM o FC-XM (rispettivamente 97% e 90%).

L’elevata sensibilità (100%) del nostro protocollo di v-XM era dovuta all’assenza di risultati falsi negativi per DSA definiti dalla tecnica LSA.

Una ridotta specificità del v-XM con entrambe le tecniche di a-XM (CDC-XM, 74%; FC-XM, 79%) era da noi attesa poiché in alcuni pazienti erano presenti DSA "accettabili". In particolare, in 145 dei 507 a-XM i sieri dei pazienti presentavano DSA accettabili e/o DSA anti-DQA/DPB. Come riportato in tabella III, 16 (3%) a-XM davano risultati positivi con entrambe le tecniche di cross match (CDC e FC); 13 casi erano presenti DSA specifici per molecole HLA di classe I e/o II del donatore,

mentre nei restanti 3 casi erano presenti DSA anti-DPB con elevati valori di MFI.

In 35 a-XM (7%) sono stati ottenuti risultati positivi solo con FC-XM; 31 sieri contenevano DSA "accettabili" anti-HLA-A, -B, -DR e -DQ; i restanti 4 sieri contenevano DSA anti-DPB con valori di MFI sopra il livello da noi definito accettabile.

Novantaquattro (90%) a-XM hanno dato risultati negativi con entrambe le tecniche di crossmatch utilizzate: in 89 casi erano presenti "DSA accettabili" diretti verso molecole HLA-A, -B, -DR e -DQ, mentre in 5 casi i risultati erano negativi nonostante la presenza di DSA anti-DQA o -DPB con valori

**Tabella I.** Caratteristiche dei 256 pazienti selezionati come potenziali riceventi di trapianto di rene sulla base di un risultato negativo del v-XM per i quali sono stati eseguiti gli a-XM sia con tecnica di citotossicità sia con tecnica citofluorimetrica.

Caratteristiche	Potenziali riceventi (%)
<b>Sesso:</b> maschi	113 (44%)
femmine	143 (56%)
età (anni)	50±13
<b>Eventi sensibilizzanti:</b>	
trasfusioni	146 (57%)
gravidezze/aborti	96 (37%)
pregressi trapianti	72 (28%)
<b>Positività al PRA:</b>	
classe I	222 (87%)
classe II	128 (58%)
<b>Positività per DSA "accettabili"</b>	
classe I	76 (30%)
classe II	52 (20%)
classe I e classe II	17 (7%)

**Tabella II.** Correlazione tra i risultati di a-CDC-XM ed a-FC-XM eseguiti in pazienti negativi al v-XM che presentavano assenza di DSA o presenza di DSA "accettabili" rilevati con tecnica LSA.

		DSA "accettabili"	Assenza di DSA
CDC-XM	Pos	16	0
	Neg	129	362
FC-XM	Pos	51	0
	Neg	94	362
a-XMs totali		145	362
<b>Confronto tra negatività del v-XM</b>			
		CDCXM	FCXM
Sensibilità		100%	100%
Specificità		74%	79%

**Tabella III.** Specificità HLA e forza (MFI) dei DSA "accettabili" e dei DSA anti-DQA/-DPB (MFI>5000) presenti in 145 sieri utilizzati per eseguire gli a-XM.

a-XMs	DSA "accettabili" (MFI)	anti-DQA/DPB (MFI)
CDCXM +/-FCXM + (n = 16)	A2(2200/2200), A11(4300), A31(4600), A32(4825), A29(1800)+B44(2500), B51(2847), B58(3800), Cw2(4555)+Cw4(2892), B37(1200)+B63(4300), DR2(4500), DQ2(4500)	DPB1*13(12140), DPB1*17(16500), DR14(2000)+DPB1*09(9200)
CDCXM -/FCXM + (n = 35)	A2(1500/2200), A3(3000), A33(2200), B8(2081), B13(1100), B18(3600), B35(3500), B38(3700), B44(2100, 2500), B51(3200, 2931), B57(1900), B58(2598/2900), B63(4500), A11(1280)+B51(1890), A24(2000)+B38(4000), DR8(2500), DR10(2400), DR14(2300), DQ4(3158), DQ7(4200), DQ9(1785), DR4(1300)+DR8(1400), DR8(3500)+DQ4(4800), A32+B52+DR16(tutti 1200), B51(2100)+DQ6(2481)	DPB1*01(13000), DPB1*02:02(6000), DPB1*03(20600/20600), DPB1*13(17300)
CDCXM -/FCXM - (n = 94)	A1(1400/2110), A2(1000/1100/2700/1000/2100/3012), A11(2800), A24(1000/2397/3000/3000), A26(2000), A29(1100/1200), A30(1000/1000), A31(1050/2000/3880), A32(2500), B7(1500/2000), B18(1200), B27(1000/3700/1100), B35(1800/1836/1900/2000), B44(1020/1300/2068), B49(1200), B51(2500), B52(1000), B55(1920), B60(1200), B61(2000), B63(1000), A3(1500)+ B51(4500), A24(1200)+A31(1200), A25(4500)+B51(1600), DR1(3600), DR4(1070), DR7(2000/2200), DR11(1500/1500/1800/1800/2000/3000/3500/2000), DR16(2200), DR17(2000), DQ5(1630/1846), DQ6(1200), DQ7(1000/1457), DQ8(1900), DPB1*10(3300), DR15(1100)+DQ1(1300), DR7(3500)+ DRB3(1000), DR4(2200)+DQ7(2000), A1(2000)+DR17(1700)+ DPB1*03(4300), B7(1000) + DQ6(1400), B63(1800) + DR15(2700)	DQA1*05:05(13800), DPB1*04:02(9192), DPB1*05(18700), DPB1*09(9900), A25(1500)+DPB1*14(11200)

inaccettabili di MFI. È comunque importante sottolineare come la presenza di DSA anti-DQA o -DPB con valori inaccettabili di MFI, abbia determinato una maggiore percentuale di a-XM positivi, sia con tecnica CDC sia con tecnica FC, rispetto a quelli negativi (rispettivamente 14% vs 5%). Durante il periodo dello studio, 171 dei 256 pazienti sensibilizzati testati con a-XM hanno ricevuto un trapianto di rene; il 30% (51) di questi presentavano “DSA accettabili” verso le molecole del potenziale donatore.

Per tutti i 171 pazienti il follow up clinico minimo è stato di 12 mesi; i 51 pazienti trapiantati in presenza di “DSA accettabili” presentavano invece un tempo di follow-up (media $\pm$ SD) di 41 $\pm$ 17 mesi.

Durante il periodo di osservazione non è stato osservato alcun episodio di rigetto anticorpo-mediato del rene trapiantato dovuto a DSA preformati.

### Discussione

Scopo del presente studio è stato quello di analizzare l'accuratezza del nostro protocollo del v-XM, basato sulla rilevazione/caratterizzazione dei DSA mediante tecnica citofluorimetrica LSA, nel predire i risultati degli a-XMs nel trapianto di rene da donatore cadavere.

Molti studi hanno evidenziato che non tutti i DSA rilevati mediante tecnica LSA sono “funzionalmente” rilevanti<sup>11,12</sup>. È stata, infatti, documentata una notevole discrepanza tra presenza di DSA rilevati con tecnica LSA e risultati di crossmatch eseguiti sia mediante tecnica CDC sia mediante tecnica FC. Tale discrepanza può essere ricondotta in primo luogo a una diversa densità degli antigeni HLA adesi alle biglie utilizzate nella metodica LSA rispetto all'espressione degli stessi antigeni sulle cellule del donatore; un'elevata densità antigenica sulle microbiglie rispetto a quella normalmente presente sulle cellule potrebbe determinare una risposta positiva del test LSA sovrastimata<sup>13</sup>. Infatti, come evidenziato nel nostro studio, una scarsa o assente reattività del siero nel test di crossmatch (CDC o FC), in presenza di alti livelli (MFI>5000) di DSA specifici per le molecole HLA-DQA e -DPB, può essere ricondotta alla costitutiva bassa espressione di tali molecole a livello cellulare.

Inoltre non è ancora ben definita la corrispondenza tra “forza” dei DSA evidenziati con tecnica LSA e reattività degli anticorpi presenti nei sieri dei pazienti con le cellule del donatore<sup>14</sup>. I risultati del nostro studio evidenziano che la soglia di positività da noi stabilita per i DSA “accettabili” (MFI<5000) non è sostanzialmente discrepante con la predizione di un risultato negativo dell'a-XM (v-XM vs CDC-XM o FC-XM: 90% e 97%, rispettivamente). La presenza di alcuni crossmatch positivi (11% con CDC e 24% con FC) in presenza di DSA da noi definiti “accettabili”, ci conforta nel ritenere di non aver escluso dal trapianto pazienti con DSA clinicamente irrilevanti.

Tuttavia la presenza di DSA “accettabili” specifici per più di una molecola HLA del donatore può amplificarne l'effetto citotossico, come evidenziato in due a-XM risultati positivi al CDC-XM per la contemporanea presenza di più DSA (Cw2+Cw4 e B37+B63).

Trentacinque (24%) a-XM sono risultati positivi con la sola tecnica FC. In 5 di questi casi, erano presenti, nei sieri dei pazienti, anticorpi anti-DPB con elevati valori di MFI (>5000); in altri 6 casi erano presenti più di un DSA “accettabile”, mentre nei restanti 24 casi l'espressione antigenica, sulle cellule del donatore era d'intensità tale da determinare positività solamente con la più sensibile tecnica del FC-XM.

La correttezza del nostro approccio conservativo, che considera come possibili riceventi tutti i pazienti che presentano DSA con un valore di MFI<5000, è supportata dal fatto che 94 (65%) degli a-XM, eseguiti con sieri contenenti DSA “accettabili”, sono risultati negativi con entrambe le tecniche di crossmatch utilizzate. Di conseguenza, l'adozione di un protocollo di v-XM può essere considerato come strumento idoneo per la corretta selezione di potenziali riceventi di trapianto di rene, senza escludere la possibilità di trapianto a pazienti con presenza di DSA “funzionalmente irrilevanti”.

In conclusione, i risultati di questo studio evidenziano come il nostro protocollo di v-XM sia caratterizzato da un'elevata sensibilità nel predire la compatibilità immunologica donatore-ricevente nel trapianto di rene da donatore cadavere e sottolineano l'importanza di valutare la “forza” dei DSA al

fine di ottimizzare il risultato del v-XM. Tuttavia il valore predittivo del v-XM basato sulla caratterizzazione degli anticorpi mediante LSA beads può risentire della densità degli antigeni sulle beads che può non essere rappresentativa della densità, soprattutto per molecole HLA di alcuni loci quali il DQA e il DPB, di quegli stessi antigeni sulle cellule del donatore, perché costitutivamente poco espressi.

La rilevazione di anticorpi anti-DPB/DQA in pazienti sensibilizzati evidenzia la necessità di definire tutte le molecole HLA del donatore al fine di eseguire un accurato v-XM.

Il buon andamento del trapianto nei pazienti con bassi livelli di DSA e crossmatch negativo sia citotossico che citofluorimetrico, sottolinea inoltre l'importanza di definire, nell'esecuzione del v-XM, un valore soglia di "forza" degli anticorpi, al fine di permettere l'accesso al trapianto di pazienti con alloanticorpi anti-HLA clinicamente irrilevanti. •

#### INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

##### Antonina Piazza

Laboratorio di Tipizzazione Tissutale e Immunologia dei Trapianti del Centro Regionale Trapianti Lazio – CNR IFT UOS di Roma S. Camillo – Pad. Marchiafava C.ne Gianicolense, 87 00152 Roma  
antonina.piazza@cnr.it

#### Bibliografia

1. Lefaucheur C, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, et al. Clinical relevance of preformed HLA donor-specific antibodies in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 324.
2. Gebel HM, Moussa O, Eckels DD, et al. Donor-reactive HLA antibodies in renal allograft recipients: considerations, complications and conundrums. *Hum Immunol* 2009; 70: 636.
3. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1398.
4. Lachmann N, Todorova K, Schulze H, et al. Luminex and its applications for solid organ transplantation, hematopoietic stem cell transplantation, and transfusion. *Transfus Med Hemother* 2013; 40: 182.
5. Bingaman Aw, Murphey CL, Palma-Vargas J, et al. A virtual crossmatch protocol significantly increases access of highly sensitized patients to deceased donor kidney transplantation. *Transplantation* 2008; 86: 1864.
6. Leffell MS. Real benefit from virtual crossmatches. *Transplantation* 2010; 89: 139.
7. Vaidya S. Clinical importance of anti-human leukocyte antigen-specific antibody concentration in performing calculated panel reactive antibody and virtual crossmatches. *Transplantation* 2008; 85: 1046.
8. Zachary AA, Sholander JT, Houpp JA, et al. Using Real data for a virtual crossmatch. *Hum Immunol* 2009; 70: 574.
9. Vlad G, Ho EK, Vasilescu ER, et al. Relevance of different antibody detection methods for the prediction of antibody-mediated rejection and deceased-donor kidney allograft survival. *Hum Immunol* 2009; 70: 589.
10. Claas FHJ, Doxiadis IN. Human leukocyte antigen antibody detection and kidney allocation within Eurotransplant. *Hum Immunol* 2009; 70: 610.
11. Morris GP, Phelan DL, Jendrisak MD, et al. Virtual crossmatch by identification of donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies by solid-phase immunoassay: a 30 months analysis in living donor kidney transplantation. *Hum Immunol* 2010; 71: 268.
12. Süsal C, Ovens J, Mahmoud K, et al. No association of kidney graft loss with human leukocyte antigen antibodies detected exclusively by sensitive Luminex single-antigen testing: a collaborative Transplant Study Report. *Transplantation* 2011; 91: 883.
13. Caro-Oleas JL, González-Escribano MF, González-Roncero FM, et al. Clinical relevance of HLA donor-specific antibodies detected by single antigen assay in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1231.
14. Liu C, Wetter L, Pang S, et al. Cutoff values and data handling for solid-phase testing for antibodies to HLA: effects on listing unacceptable antigens for thoracic organ transplantation. *Hum Immunol* 2012; 73: 597.