Síndrome del Linfocito Pasajero en trasplante de pulmón: el "Caballo de Troya" inmunohematológico.

Esther Parra Virto; Eduardo Catalinas Muñoz; Julia Díaz Miravalls; Miguel Jiménez Gómez.

1. Introducción

1.1 Definición

El síndrome del linfocito pasajero (SLP) es una complicación inmunohematológica que ocurre en el receptor tras someterse a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o bien a uno de órgano sólido (descrito en trasplante pulmonar, cardiaco, renal o hepático entre otros). Se produce por la transferencia pasiva de linfocitos B de memoria competentes presentes en el injerto, y que una vez en el receptor proliferan y son capaces de producir aloanticuerpos dirigidos específicamente contra los antígenos presentes en la superficie de los eritrocitos, plaquetas u otros componentes del receptor. Su destrucción es causa de anemia hemolítica, neutropenia o plaquetopenia.

El primer registro reportado corresponde a Beck y colaboradores, quienes en 1971 propusieron que la causa de hemólisis de un paciente que había sido sometido a un trasplante de pulmón debía relacionarse con linfocitos del donante. Se trató de un receptor con grupo sanguíneo A que presentó títulos elevados de anticuerpos anti-A siendo el donante de grupo O (incompatibilidad menor ABO). El término SLP sería acuñado oficialmente por Stevens y colaboradores en 1981.[1]

A diferencia de otros órganos sólidos, la incidencia de SLP es notablemente superior en el aloinjerto pulmonar, especialmente en el trasplante bipulmonar, ya que este alberga una gran masa de tejido linfoide asociado a los bronquios (o BALT, *bronchus-associated lymphoid tissue*) lo que favorece la transferencia de una carga superior de linfocitos del donante. En esta revisión de la evidencia científica disponible, nos centraremos en este tipo de trasplante.

1.2 Justificación del trabajo, objetivos

Actualmente esta entidad, si bien está bien descrita, presenta una alta complejidad y supone un reto diagnóstico y terapéutico para los profesionales sanitarios implicados en los procesos de trasplante. Esto lleva a que frecuentemente sea infradiagnosticada, atribuyendo erróneamente las citopenias a otras entidades como hemorragias quirúrgicas, microangiopatía trombótica o toxicidad por inmunosupresores. A esto se le suma una falta de consenso acerca de los protocolos de cribado inmunohematológico temprano y al manejo transfusional óptimo. Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo analizar la evidencia disponible para facilicitar en la medida de lo posible un reconocimiento precoz, así como un manejo terapéutico y preventivo adecuados en el contexto de SLP y trasplante de pulmón.

2. Fisiopatología

Los linfocitos B inmunocompetentes transferidos al receptor junto al injerto son capaces de desencadenar la destrucción celular por distintos mecanismos interrelacionados:

-Hemólisis extravascular: considerada la principal. Están implicados anticuerpos de tipo IgG (siendo IgG1 e IgG3 las subclases más hemolíticas) que son sintetizados por linfocitos del donante y que se unen con alta afinidad a antígenos de membrana de los hematíes del receptor (proceso de opsonización). También pueden unirse a estos hematíes opsoninas del complemento. Estos hematíes "marcados" van a ser fácilmente reconocibles por macrófagos esplénicos y hepáticos, quienes se encargarán de su fagocitosis y destrucción local (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos).[2]

-Hemólisis intravascular: cuando la activación del complemento (por vía clásica o alternativa) progresa hasta culminar en la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC). Mediante la vía clásica del complemento, un sistema proteico basado en la reacción en cadena de sus distintas unidades, el complemento es activado fundamentalmente por anticuerpos de tipo IgM (principalmente anticuerpos anti-A seguidos de anti-B) o por IgG1 o IgG3 a altas concentraciones. El complejo C1 reconoce esta señalización, y al unirse al anticuerpo (a su vez en contacto con la membrana del hematíe del receptor) inicia la reacción: a destacar el papel de la C3 convertasa que favorece por un lado la inflamación y por otro genera C3b, unidad proteica encargada de la opsonización y que finaliza con la formación del MAC o C5b-9. Este sistema provocará poros en la membrana del hematíe marcado provocando su destrucción por lisis osmótica.

El aumento de concentración de la proteína C3b es capaz de amplificar su propia producción por retroalimentación positiva, lo que conduce a mayor formación de MAC (activación del sistema de complemento por vía alternativa).[3] Proteínas reguladoras, como factor H, I o CD59 se encargan de contener esta respuesta, si bien en ocasiones, esta activación masiva del complemento resulta desmesurada y es capaz de saturar estos mecanismos inhibitorios, llegando a producir *bystander hemolysis* ("hemólisis de transeúnte" o "espectador inocente"), la destrucción involuntaria de hematíes que no expresaban el antígeno diana. Si bien esta vía es anecdótica, ha sido descrita su participación en algunos casos de SLP.[4]

En cuanto a los anticuerpos generados, estos tienen como diana principal los antígenos de membrana eritrocitaria expresados por el receptor, a destacar fundamentalmente dos escenarios:

1. **Incompatibilidad menor del sistema ABO:** es la causa más común. Ocurre predominantemente cuando el donante pulmonar tiene un grupo sanguíneo O y transfiere linfocitos a un receptor de grupo sanguíneo A (o menos frecuentemente B o AB). Los linfocitos sintetizan isoaglutininas dirigidas contra el antígeno A (comúnmente subtipo anti-A_1), anti-B o anti-AB, respectivamente. Estos anticuerpos son predominantemente de clase IgG e IgM.[5]

2. **Aloinmunización no-ABO**: en donantes previamente sensibilizados (con anticuerpos anti-D, anti-C o anti-E, o de otros sistemas como anti-Kell, anti-Duffy o anti-Kidd) los linfocitos B de memoria activan una respuesta masiva al entrar en contacto con los hematíes del receptor si estos cuentan en su superficie de membrana con el antígeno para el cual el donante está sensibilizado. Este tipo de aloinmunización se caracteriza por presentar títulos detectables del anticuerpo correspondiente hasta por 6.5 meses postrasplante, tiempo notablemente superior al de la inmunización ABO.[6]

Si bien como ya hemos comentado, los hematíes del receptor son la diana principal de esta destrucción inmune se han reportado casos de SLP en los que los linfocitos del donante sintetizan aloanticuerpos contra glicoproteínas de membrana plaquetaria del huésped (como HPA-3a), moléculas del sistema HLA clase I o bien anticuerpos anti-neutrófilo del receptor. En estos casos, se puede producir en el postrasplante un cuadro de trombocitopenia, neutropenia o citopenias combinadas según los anticuerpos implicados.[1,7]

3. Epidemiología y factores de riesgo

El SLP en el contexto del trasplante pulmonar presenta una incidencia global variable según el reporte, aunque marcadamente superior en el trasplante bipulmonar (alcanzando entre el 30% y el 70% en presencia de incompatibilidad ABO menor) frente al unipulmonar (estimada del 15% – 35%).[8]

Entre los factores de riesgo descrito en la bibliografía disponible encontramos: [1,5,6,8]

-<u>Incompatibilidad ABO menor:</u> es el principal condicionante. Situación donde el donante presenta de forma natural anticuerpos frente al grupo sanguíneo ABO del receptor: donante O

y receptor A, B o AB; o bien donante A o B y receptor AB. La combinación de donante O y receptor A acumula la mayor frecuencia y gravedad de cuadros hemolíticos (se estima que abarca el 85% de los casos sintomáticos de SLP en trasplante ABO incompatible), siendo el antígeno A1 del receptor el que suscita una respuesta inmune más intensa y caídas agudas de hemoglobina .

-Sensibilización previa del donante (aloinmunización no-ABO): menos del 5%, aunque descrita con más frecuencia en donantes mujeres multíparas, con pérdidas gestacionales previas o con transfusiones previas.

-Masa de aloinjerto y tejido linfoide asociado: mayor en trasplante pulmonar (vs otros órganos sólidos) y bipulmonar.

-Tiempo de isquemia reducido: que aumenta la viabilidad de los linfocitos infundidos.

-Linfopenia previa o en el receptor: ya que se facilita la expansión de los linfocitos B transferidos del donante.

-Regímenes farmacológicos en postrasplante pulmonar basados en inmunosupresión no depletiva de linfocitos B. La pauta estándar que incluye anticalcineurínicos (como tacrólimus o ciclosporina), antimetabolitos (como micofenolato) y corticoides en combinación, tiene como objetivo fundamental evitar el rechazo celular del injerto (mediado por linfocito T), pero no eliminan eficazmente los linfocitos B de memoria del donante, permitiendo su activación y proliferación.

4. Manifestaciones clínicas y de laboratorio, diagnóstico integrado

Su presentación es variable y abarca desde una seroconversión asintomática en hallazgo de laboratorio hasta una anemia hemolítica fulminante con riesgo vital.

El signo guía más frecuente es una caída brusca de los niveles de hemoglobina (frecuentemente ≥ 2-3 g/dl en 24-48h) en un paciente sin evidencia de sangrado activo, de causa hemolítica y que debuta entre los días 5 y 14 postrasplante (habitualmente hasta 21 días y anecdóticamente hasta los 120 días).3,5 Cuadros con hemólisis más intensas pueden asociar ictericia mucocutánea, coluria, hemoglobinuria o fiebre y si la anemización acompañante es rápida o acusada, asociará las manifestaciones clínicas propias de la anemia en severidad variable (astenia, inestabilidad hemodinámica, problemas de oxigenación tisular, daño orgánico)

Si los linfocitos transferidos sintetizan aloanticuerpos dirigidos contra las plaquetas o neutrófilos del receptor, habrá una caída en el recuento plaquetar, de neutrófilos o citopenias combinadas, aumentando el riesgo hemorrágico e infeccioso, si bien estos casos son minoritarios. 1,7

Para un diagnóstico de confirmación, debemos complementar la sospecha clínica inicial con la demostración de la destrucción eritrocitaria mediante marcadores bioquímicos y la identificación inmunohematológica del aloanticuerpo implicado del donante.3

-Marcadores bioquímicos de hemólisis:

- Consumo de haptoglobina sérica hasta niveles indetectables (< 10 mg/dL), siendo el indicador más sensible de hemólisis intravascular (predominantemente) y extravascular.
- Elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) y potasio sérico (ambos en alta concentración en el interior del hematíe)
- Hiperbilirrubinemia de predominio indirecto (fracción no conjugada ≥80%)
- Elevación frecuentemente aislada de transaminasa AST/aspartato aminotransferasa
- Frotis de Sangre Periférica: abundantes esferocitos (típico de hemólisis extravascular), policromasia y anisocitosis. Pueden observarse eritroblastos y aumento reticulocitario. En fases agudas y activación del complemento, pueden observarse esquistocitos ocasionales.3
- Hemoglobinemia y hemoglobinuria: en casos de hemólisis intravascular, con hemoglobina libre en plasma y orina en ausencia de hematuria macroscópica.

-Hallazgos de inmunohematología:

Según las directrices de Kim et al. (2026)3 y Moosavi et al. (2020)2, la confirmación serológica precisa cuatro pilares fundamentales:

1. Prueba de Coombs Directa (DAT) positiva fuerte (2-4+) para IgG (característica de hemólisis extravascular) y/o C3d (indicador de fijación de complemento). La positividad de DAT puede ir o no acompañado de hemólisis: entre el 50% y el 70% de los receptores de trasplante de pulmón con incompatibilidad ABO menor positivizan el DAT en las primeras 1 a 4 semanas postrasplante y de ellos del 30-50% no presentan hemólisis acompañante (seroconversión subclínica).

En el algoritmo diagnóstico, en caso de prueba de DAT negativa, habrá que considerar fundamentalmente causas no inmunes de hemólisis.

2. Estudio del eluido eritrocitario: es el estándar de oro para el diagnóstico. Se basa en la disociación de los anticuerpos unidos a la membrana de los hematíes del receptor y su posterior identificación, revelando así la presencia de isoaglutininas del donante (anti-A, anti-B) o aloanticuerpos eritrocitarios no-ABO (anti-D, anti-C, anti-E, anti-K entre otros).
3. Escrutinio de anticuerpos irregulares y su identificación y titulación en suero: anticuerpos libres circulantes en el plasma del receptor que no estaban presentes en el cribado pretrasplante.
4. Las discrepancias en el tipaje sérico o hemático de ABO/Rh pueden explicarse por la interferencia de aloanticuerpos circulantes.

5. Diagnóstico diferencial

En el postoperatorio temprano del trasplante pulmonar (días 3 a 21), la aparición repentina de anemia, ictericia, coluria, trombocitopenia o neutropenia obliga a plantear un diagnóstico diferencial entre distintas entidades, a destacar:[1]

-<u>Entidades que cursan con anemia de causa inmune (DAT positivo):</u>

- Anemia hemolítica autoinmune (AHAI): destrucción de hematíes por la presencia de autoanticuerpos generados por el propio paciente contra sus propios hematíes (origen autólogo). Prueba de autocontrol es positiva. El eluido muestra frecuentemente la presencia de un anticuerpo panreactivo, sin especificidad aparente. En raras ocasiones puede mostrar especificidad (habitualmente anti-e), por lo que resulta necesario revisar los estudios inmunohematológicos realizados al donante previos al trasplante de pulmón y cotejar discrepancias fenotípicas con el receptor. A diferencia del SLP, la AHAI es persistente o recidivante.
- Reacción hemolítica transfusional: se produce por anticuerpos generados por el receptor de una transfusión de hematíes con fenotipo discrepante, frecuentemente frente a un antígeno menor (origen alogénico). Autocontrol es variable, debido a la presencia de doble población de hematíes (los propios del paciente y los transfundidos). Requiere

cotejar el fenotipo eritrocitario del receptor y de los hematíes transfundidos, siendo la prueba cruzada incompatible. Es útil la revisión de los antecedentes inmunohematológicos del receptor de la transfusión.

-Entidades que cursan con anemia de causa no inmune (DAT negativo):

- Sangrado activo oculto: no se acompaña de aumento de parámetros de lisis y frotis de sangre periférica poco expresivo. Puede precisar pruebas complementarias de imagen según sospecha.
- Microangiopatía trombótica asociada a inmunosupresores (MAT) o secundaria a circulación extracorpórea/oxigenación por membrana extracorpórea: hemólisis secundaria a daño endotelial microvascular o cizallamiento directo, respectivamente. Frecuentes esquistocitos en frotis de sangre periférica y plaquetopenia marcada en caso de MAT.
- Origen central como déficits carenciales ó infecciones (citomegalovirus, virus de Epstein Barr, parvovirus, fúngicas…): es frecuente la combinación de distintas citopenias, con reticulocitos normales o bajos. Precisa la solicitud de pruebas serológicas y bioquímicas dirigidas.

*En caso de insuficiencia respiratoria y anemia acompañantes, resulta mandatorio descartar un rechazo agudo pulmonar subyacente (pruebas de imagen, biopsia transbronquial, pruebas de función respiratoria…)

*Considerar posibles causas de DAT falsamente negativo (anticuerpo de baja afinidad o densidad, anticuerpos de tipo IgD, E o A, subclases inhabituales, errores técnicos…)

6. Manejo

Las recomendaciones sobre el soporte de SLP (incluido en trasplante de pulmón) proceden en su mayoría de revisiones sistemáticas de casos y series, por lo que se consideran consenso de expertos en base a la experiencia publicada. Estas incluyen:[1,2,3,5,8]

-Soporte transfusional adaptado: obligada en todos los casos en los que se precise transfusión. Selección estricta de glóbulos rojos antígeno-negativos para el anticuerpo implicado, precisando prueba cruzada compatible. Se recomienda la monitorización analítica con

hemograma y de parámetros bioquímicos de lisis. No precisan hematíes irradiados por este motivo.

-En casos de SLP moderado (anemia sintomática o que necesita transfusión): valorar la administración de corticoides en pulsos y/o aumento de esteroides en mantenimiento, como estrategia sobre linfocitos B. Si bien es una práctica extendida, la evidencia científica que avala esta estrategia es baja.

-En casos de SLP grave (hemólisis rápidamente progresiva, con inestabilidad hemodinámica, fallo orgánico acompañante o refractaria): valorar iniciar plasmaféresis y/o recambio eritrocitario (retirada de anticuerpos circulantes o bien hematíes sensibilizados por otros compatibles), administrar inmunoglobulinas (más útil si predomina la lisis extravascular) o inicio de fármacos anti-CD20 (Rituximab). El uso de inhibidores de C5 (Eculizumab / Ravulizumab), que bloquean la formación del MAC en casos de hemólisis intravascular masiva mediada por complemento, no está establecido en SLP, pero podría considerarse anecdóticamente.

-Ajustes de la inmunosupresión de base: por regla general se mantiene el régimen estándar, habitualmente triple terapia con anticalcineurínico, micofenolato y corticoides (con soporte transfusional adaptado y terapias adyuvantes añadidas si precisa). Se sugiere una preferencia de tacrólimus frente a ciclosporina en caso de SLP, por presentar menor activación de linfocitos B.[9]

7. Impacto pronóstico

El SLP presenta característicamente una naturaleza limitada, con inicio precoz de la caída de hemoglobina entre los días 5-14, con pico de severidad clínica a las 2-3 semanas postrasplante y con resolución completa tras la eliminación natural de los linfocitos del donante en torno a la semana 4-8 postrasplante.[5] El SLP tras trasplante de pulmón presenta el rango de presentación más amplio (hasta 120 días) por el alto contenido de tejido linfoide asociado, y en estudios puntuales como el de Cserti-Gazdewich et al, se caracteriza el SLP no-ABO (anticuerpos contra el sistema Rh y sistemas menores) con un inicio retardado (más allá de los 20–45 días postrasplante) y de duración prolongada con hemólisis activa y positividad serológica hasta 23–26 semanas.[6]

La intensidad del DAT comienza a descender progresivamente a partir de la tercera semana postrasplante, con negativización completa en el 80–90% de los pacientes entre los días 30 y 60 (y media alrededor de los 42–45 días).[3]

Respecto a la mortalidad asociada a SLP, es inferior al 3-5% en series de trasplante de órgano sólido y ocurre principalmente por complicaciones de la hemólisis intravascular fulminante. En más del 85-90% de los casos reportados, el SLP tiene un pronóstico excelente a mediano y largo plazo.[2]

Se debe considerar que el SLP no induce de forma directa la disfunción crónica del injerto pulmonar, si bien, distintos mecanismos pueden potencialmente favorecerla: estrés oxidativo secundario a hemólisis sostenida, sensibilización del receptor del órgano a antígenos HLA (en caso de precisar soporte transfusional intenso) o complicaciones secundarias al ajuste de la inmunosupresión, aspectos a tener en cuenta en el manejo de esta entidad.[1,10]

8. Vistas a futuro

Basándose en la evidencia publicada[1,2,3,6,8] el manejo del SLP ha evolucionado desde una actitud reactiva a una que busca anticiparse a la instauración del cuadro y se sustenta en una planificación más eficiente:

-Protocolo de cribado inmunohematológico pretrasplante: especialmente en asociaciones donante-receptor con discordancia menor ABO y donantes de mayor riesgo (mujeres, personas transfundidas o sensibilizadas). Incluirá en el donante la tipificación ABO/Rh, fenotipado extendido, escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) y titulación de isoaglutininas (Anti-A / Anti-B). Se considera de alto riesgo títulos de IgG ≥1:128 o 1:256. El receptor deberá contar con un fenotipo eritrocitario extendido, DAT basal, EAI y registro en la base de datos de inmunohematología.

-Soporte transfusional adaptado desde el quirófano: con concentrados de hematíes compatibles con el donante y plasma fresco congelado y plaquetas compatibles con el receptor. Se precisa un sistema de alerta temprana al Banco de Sangre para una correcta planificación de transfusión antígeno-negativa sostenida en el tiempo. A valorar cuidadosamente rituximab profiláctico[11] o transfusión temprana en los pacientes de alto riesgo para SLP.

-Medidas de identificación, cuantificación o reducción de la masa linfoide asociada al injerto. La Perfusión Pulmonar Ex Vivo (EVLP), cada vez más extendida, abre la puerta a la

investigación a este respecto. Se trata de un método ex vivo de preservación de la funcionalidad del injerto, basado en la ventilación y perfusión del injerto con una solución normotérmica y un sistema asociado a un filtro de leucodepleción. Diversas publicaciones preclínicas sugieren que esta tecnología podría relacionarse con una menor transferencia de leucocitos del donante, si bien no se ha relacionado con una depleción selectiva y cuantificada de linfocitos B del donante ni con una menor incidencia de SLP.[12,13,14] A destacar también un estudio ex vivo de administración de rituximab mediante EVLP en pulmones, que sugiere que pueda tratarse de una plataforma terapéutica factible y segura a futuro.[15] Otras investigaciones incluyen, también en el contexto de EVLP, el empleo de inhibidores de células plasmáticas como anti-CD38, anti-BTK o terapia con células mesenquimales.[16]

9. Conclusiones

-El síndrome del linfocito pasajero (SLP) es una complicación inmunohematológica secundaria a la transferencia pasiva de linfocitos B de memoria asociados al injerto (pulmón), los cuales proliferan en el receptor y sintetizan aloanticuerpos dirigidos contra antígenos eritrocitarios, plaquetarios o leucocitarios del huésped.

-Debido a la gran masa de tejido linfoide asociado a los bronquios (BALT), el SLP presenta una incidencia significativamente mayor en trasplante de pulmón.

-La destrucción eritrocitaria es mayoritariamente secundaria a hemólisis extravascular (anticuerpos IgG) pudiendo asociar hemólisis intravascular en los casos más severos o con anticuerpos IgM implicados.

-En más del 85–90% de los casos, el SLP es un proceso transitorio y con resolución espontánea en 4 a 8 semanas postrasplante. Aunque no causa disfunción directa sobre el aloinjerto, la sobrecarga transfusional puede favorecer la sensibilización anti-HLA.

-La incompatibilidad ABO menor (fundamentalmente donante O y receptor A1) es el factor de riesgo de mayor peso y presentando estos casos un debut agudo (días 5 a 14 postrasplante). La aloinmunización no-ABO tiene un inicio más tardío y una persistencia serológica prolongada. Otros factores de riesgo incluyen mayor carga linfoide asociada al injerto, tiempo de isquemia reducido, linfopenia del receptor o empleo de inmunosupresión no depletiva de linfocitos B.

-El SLP es frecuentemente infraestimado y requiere realizar diagnóstico diferencial con entidades como sangrado activo, toxicidad por fármacos, anemia hemolítica autoinmune, reacción hemolítica transfusional o microangiopatía trombótica.

-El diagnóstico de confirmación requiere la demostración de hemólisis bioquímica, una prueba de Coombs directa (DAT) positiva e identificación del aloanticuerpo causal en el eluido eritrocitario.

-El pilar terapéutico fundamental es el soporte transfusional adaptado con concentrados de hematíes compatibles con el donante (antígeno-negativos para el aloanticuerpo implicado), con plasma fresco congelado y plaquetas compatibles con el receptor. En casos más severos, la práctica clínica habitual suele suponer aumento de corticoterapia, inmunoglobulinas, sesiones de plasmaféresis o recambios eritrocitarios o inmunoterapia (rituximab), sin modificar por lo general el régimen de inmunosupresión de base.

-Se precisa un cribado inmunohematológico exhaustivo pretrasplante en parejas donante-receptor de alto riesgo. Asimismo, la Perfusión Pulmonar Ex Vivo (EVLP) emerge como una plataforma prometedora para la depleción leucocitaria o la administración ex vivo de inmunoterapia dirigida pretrasplante.

- Son necesarios más estudios para profundizar en el conocimiento del SLP y obtener evidencia científica más robusta.

Bibliografía

1. Pan Y, Zhao A, Jiang X, Zhou N, Wang J, Sun C, et al. Passenger lymphocyte syndrome - Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and future directions: A review. Biomol Biomed [Internet]. 2025;26(2):215–26. Disponible en: http://dx.doi.org/10.17305/bb.2025.12548
2. Moosavi MM, Duncan A, Stowell SR, Roback JD, Sullivan HC. Passenger lymphocyte syndrome; A review of the diagnosis, treatment, and proposed detection protocol. Transfus Med Rev [Internet]. 2020;34(3):178–87. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.tmrv.2020.06.004
3. Kim HJ, Youk H-J, Kim HJ, Chung Y, Kim H, Hwang S-H, et al. Passenger lymphocyte syndrome after solid organ transplantation: Laboratory perspective. Transfus Apher Sci

[Internet]. 2026;65(3):104436. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2026.104436

4. Evangelidis P, Evangelidis N, Vlachaki E, Gavriilaki E. What is the role of complement in bystander hemolysis? Old concept, new insights. Expert Rev Hematol [Internet]. 2024;17(4–5):107–16. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2024.2348662
5. Low M, Gregory G. Passenger lymphocyte syndrome after lung transplant. Blood [Internet]. 2012;120(20):4122. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-06-438614
6. Cserti-Gazdewich CM, Waddell TK, Singer LG, Chaparro C, Pendergrast JM, Hawes J, et al. 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. Transfus Med Rev [Internet]. 2009;23(2):134–45. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.tmrv.2008.12.003
7. French W, Hopkins M, Poles A, Mijovic A. Passenger lymphocyte thrombocytopenia due to human platelet antigen 3a antibodies: Case report and review of literature. Transfusion [Internet]. 2020;60(10):2185–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/trf.15905
8. Kohl MM, Schwarz S, Jaksch P, Muraközy G, Kurz M, Schönbacher M, et al. High rate of passenger lymphocyte syndrome after ABO minor incompatible lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2024;209(8):995–1000. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202306-1107OC
9. Kang Z-Y, Han X-Y, Liu C, Liu W, Li D-H. Passenger lymphocyte syndrome following organ and stem cell transplantation: current insights and clinical implications. Front Immunol [Internet]. 2026;17(1814252):1814252. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2026.1814252
10. Xuan C, Boping Z, Junting H, Xiaoqian S, Caiting H, Qiuhua L, et al. Incidence and risk factors of passenger lymphocyte syndrome after ABO minor-incompatible lung transplantation. Transfus Med [Internet]. 2026;(tme.70087). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/tme.70087
11. Tsujimura K, Ishida H, Tanabe K. Is efficacy of the anti-Cd20 antibody rituximab preventing hemolysis due to passenger lymphocyte syndrome?: Efficacy of rituximab for preventing PLS. Ther Apher Dial [Internet]. 2017;21(1):22–5. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/1744-9987.12483

12. Hu MA, Zhang ZL, Hoffmann RF, Gan CT, Verschuuren EAM, Van De Wauwer C, et al. Eliminating circulating donor passenger leukocytes during clinical ex vivo lung perfusion does not attenuate inflammation. JHLT Open [Internet]. 2026;13(100619):100619. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhlto.2026.100619
13. Lee ACH, Edobor A, Wigakumar T, Lysandrou M, Johnston LK, McMullen P, et al. Donor leukocyte trafficking during human ex vivo lung perfusion. Clin Transplant [Internet]. 2022;36(7):e14670. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/ctr.14670
14. Wong A, Zamel R, Yeung J, Bader GD, Dos Santos CC, Bai X, et al. Potential therapeutic targets for lung repair during human ex vivo lung perfusion. Eur Respir J [Internet]. 2020;55(4):1902222. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02222-2019
15. Ku TJY, Ribeiro RVP, Ferreira VH, Galasso M, Keshavjee S, Kumar D, et al. Ex-vivo delivery of monoclonal antibody (Rituximab) to treat human donor lungs prior to transplantation. EBioMedicine [Internet]. 2020;60(102994):102994. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102994
16. Nakajima D, Watanabe Y, Ohsumi A, Pipkin M, Chen M, Mordant P, et al. Mesenchymal stromal cell therapy during ex vivo lung perfusion ameliorates ischemia-reperfusion injury in lung transplantation. J Heart Lung Transplant [Internet]. 2019;38(11):1214–23. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2019.07.006