Caso 18

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA COMO PRESENTACIÓN DE UN RECHAZO AGUDO HUMORAL.

R. Palomar, M. Mayorga, J. M. Pastor,
M. López-Hoyos, E. Rodrigo, O. Castañeda,
R. Valero, J.F. Val-Bernal y M. Arias.

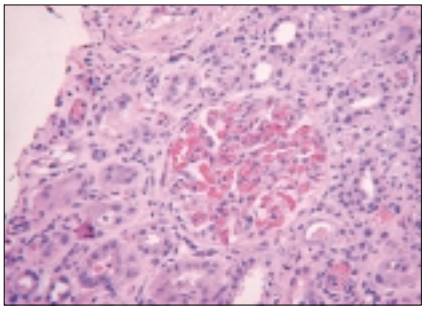
Servicios de Nefrología, Anatomía Patológica e Inmunología. H.U.M.Valdecilla.
Santander.

Caso clínico:

Se trata de una mujer de 40 años, VHC +, con insuficiencia renal crónica secundaria a hipoplasia renal congénita que inició tratamiento renal sustitutivo en 1985. Mal acceso vascular con cuatro fístulas arteriovenosas fallidas. Recibe un primer trasplante renal en 1987, realizándose trasplantectomía a los 4 días por trombosis de la arteria renal atribuida a causa no inmunológica. Se realiza un 2º trasplante renal en noviembre del 2003 de un donante cadáver de 61 años fallecido a causa de un TCE, PRA pre-trasplante 0%, con una isquemia fría de 31 horas y 20 trasfusiones pre-trasplante. Los datos inmunológicos de los dos trasplantes fueron los siguientes:

Receptora:	A9 A30	B5 -	DR1 DR15
1º Donante:	A10 A30	B5 B16	DR2 DR11
2º Donante:	A11 A25	B14 B27	DR1 DR8

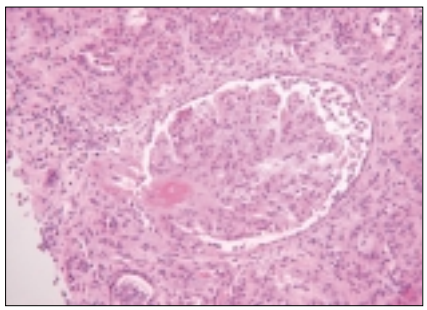
Se inicia Tacrolimus, Micofenolato-mofetil y Prednisona como terapia inmunosupresora. La evolución inicial del injerto fue oliguria con isótopos compatibles con NTA. En el 8º día del postoperatorio sufre un descenso de la diuresis coincidiendo con una elevación de la LDH 1346, plaquetopenia de 66.000, junto con anemia (Hb 9,2 gr/dl y Hto 29%) con 3% de esquistocitos en sangre periférica. Se realiza una biopsia renal informada como *microangiopatía trombótica*, confirmando nuestra sospecha clínica por lo que se decide suspender el Tacrolimus pensando que era el responsable del cuadro clínico. Se inicia tratamiento con plasmaféresis y transfusión de plasma fresco, consiguiendo normalizar el número de plaquetas y la LDH pero sin observar aumento de diuresis, por lo que a los 12 días de la primera biopsia se realiza otra en la que se observan lesiones de *rechazo agudo tipo III.* La paciente recibe 6 bolus de Urbason (3000 mg) y Timoglobulina durante 10 días con lo que se produce un progresivo aumento de la diuresis. Se añade Sirolimus a su terapia inmunosupresora y es dada de alta a su domi-

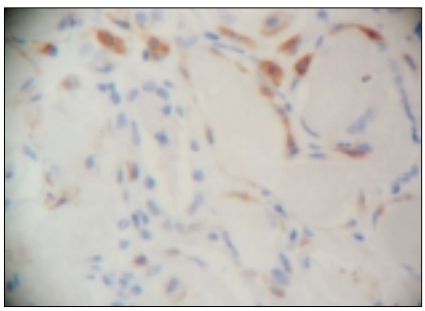


cilio al mes y medio de la cirugía precisando HD y con una creatinina sérica de 5,5 mg/dl. A los 4 meses del trasplante ingresa por cuadro de leucopenia, fiebre, malestar abdominal y deterioro de la función renal, confirmándose una infección por CMV que respondió de manera favorable a tratamiento con Ganciclovir intravenoso durante 2 semanas. Actualmente y un año después del trasplante se encuentra con injerto funcionante y creatinina de 1,9 mg/dl. La tinción para C4d fue positiva en CPT en la 1ª biopsia renal y negativa en la 2ª. El estudio serológico reveló una respuesta humoral intensa con presencia de Ac donante específicos frente a 3/4 antígenos de clase I (A11 A25 B27) y un incremento de los Ac de clase II (tal como se ve en la gráfica).

Ratio MFI (citometría de flujo con células del donante).

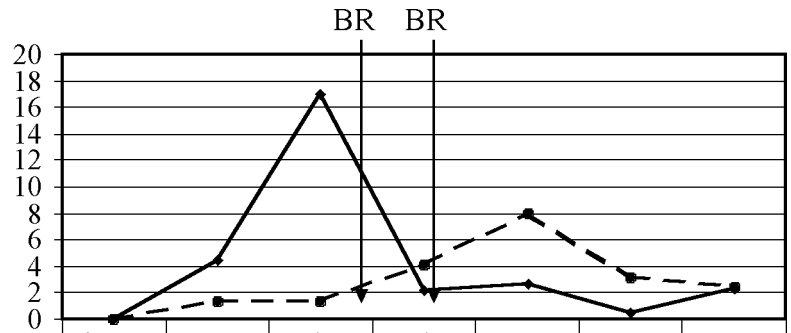
Así pues nuestro diagnóstico retrospectivo fue un Rechazo agudo humoral que se presentó en forma de microangiopatía trombótica, lo que correspondería al tipo III del rechazo mediado por anticuerpos según la clasificación de Banff 97.





Discusión:

El rechazo humoral se define como la presencia de lesiones histológicas agudas (neutrófilos o mononucleares en los CPT y glomérulos junto con arteritis) y anticuerpos donante específicos (ADS), además de depósito de C4d en la biopsia renal [1].



	jun-03	pre-Tx	4 días	12 días	4 meses	8 meses	12 meses
clase I	0	4,46	17,02	2,21	2,63	0,53	2,34
clase II	0	1,29	1,3	4,1	8,01	3,1	2,39

En 1960 se describió por primera vez el papel deletéreo de los anticuerpos anti-HLA en el trasplante renal. Una década después, el grupo de Jeannet y cols. define el papel patogénico de los ADS en el rechazo agudo[2]. Al principio el rechazo mediado por anticuerpos se diagnosticaba por la presencia de Ac anti-HLA y/o cambios histológicos que se consideraban específicos. Fue posteriormente Feutch el primero en hablar del C4d como marcador de rechazo y de supervivencia del injerto, aunque no hizo seguimiento de los anticuerpos post-trasplante[3]. Desde entonces varios autores han demostrado una relación entre la presencia de anticuerpos pos-trasplante, específicos del donante o no, y la supervivencia del injerto[4].

El rechazo humoral puede ser hiperagudo (generalmente debido a la presencia de Ac preformados en el receptor), agudo (cursa con un disfunción del injerto similar a la NTA) o crónico (probablemente relacionado con la glomerulopatía del trasplante)[5].

Dentro de las formas de presentación del rechazo agudo humoral se ha descrito la microangiopatía trombótica como inusual. En el caso de nuestra paciente la evolución inicial del injerto fue de necrosis tubular aguda, después las alteraciones hematológicas y la biopsia apuntaron al diagnóstico de microangiopatía trombótica. El tratamiento con tacrolimus (fármaco capaz de producir microangiopatía trombótica) hizo que este diagnóstico fuese considerado el responsable de la evolución del injerto y se trató como tal. Una vez recibido el resultado del C4d de la primera biopsia, la positividad de los ADS y la evidencia histológica de rechazo en la segunda muestra se inició tratamiento del RAH. La evolución de los Ac anti-HLA donante-específicos fue especialmente importante y precoz frente a los antígenos de clase I.

Creemos que este es un caso muy ilustrativo de una forma inusual, pero descrita, de presentación del RAH. Insistimos en la necesidad de poder disponer de técnicas específicas para la detección del C4d en todas las biopsias de trasplante de forma precoz, puesto que de ella dependerá la instauración de tratamiento adecuado y la evolución del injerto.

Bibliografía:

1. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, et al. Antibody-mediated rejection criteria-an addition to the Banff'97 classification of renal allograft rejection. Am J Transplant 2003; 3 (6): 708-14.
2. Böhmig G, Regele H. Diagnosis and treatment of antibody-mediated kidney allograft rejection. Transpl Int 2003; 16 (11): 773-87.
3. Feucht HE, Felber E, Gokel MJ, et al. Vascular deposition of complement-split products in kidney allografts with cell-mediated rejection. Clin Exp Immunol 1991; 86 (3): 464-70.
4. Terasaki P. Humoral theory of transplantation. Am J Transplant 2003; 3 (6): 665-73.
5. Halloran P. The clinical importance of alloantibody-mediated rejection. Am J Transplant 2003; 3 (6): 639-40.

Euroforum El Escorial (Madrid)
10-11 Marzo 2005