

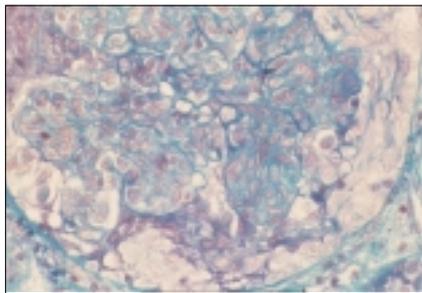
# XII Reunión Científica del Club de Nefropatología

## Caso seleccionado para publicar en NEFROLOGÍA

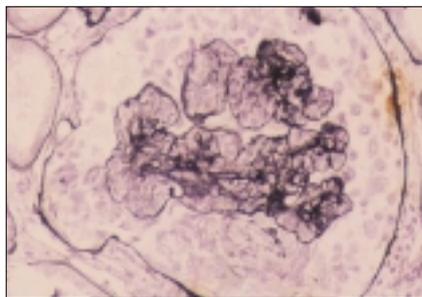
### RECHAZO AGUDO INTRATABLE EN UN CUARTO TRASPLANTE RENAL: CUANDO EL ARSENAL TERAPÉUTICO RESULTA INSUFICIENTE PARA UNA INMUNOSUPRESIÓN ADECUADA.

M. Marques Vidas, J. Blanco\*, M. Saiz-Pardo\*, L. Kilmurray\*,  
D. Prats, A. Sánchez-Fructuoso, J. Conesa, A. Barrientos.

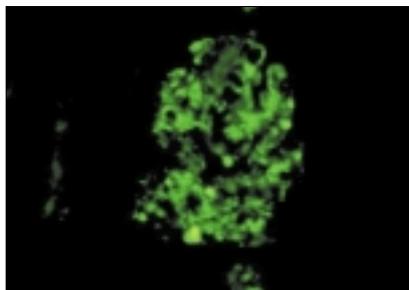
Servicios de Nefrología y Anatomía Patológica, del Hospital Clínico San Carlos  
de Madrid



1ª BIOPSIA RENAL



1ª BIOPSIA RENAL



1ª BIOPSIA RENAL IgG

Varón de 35 años que ingresa para recibir cuarto trasplante renal de donante cadáver.

Insuficiencia renal crónica secundaria a GN postinfecciosa (Proliferativa extracapilar tipo II) en programa de hemodiálisis desde el 1/4/1984.

*Primer trasplante renal* de vivo emparentado el 23/4/1986 con rechazo agudo (RA) sin respuesta a tratamiento con anticuerpos policlonales antilinfocitarios y corticoides con resultado de rotura renal y nefrectomía el 12º día postrasplante.

*Segundo trasplante renal* de donante cadáver en Noviembre de 1989 con un primer episodio de rechazo agudo tardío en Febrero de 1990 tratado con timoglobulina con respuesta parcial, y un nuevo episodio de RA en Mayo 1990 tratado nuevamente con timoglobulina con deterioro de función renal residual importante y reingreso en programa de diálisis. Síndrome de intolerancia del injerto que motivó trasplantectomía en Agosto de 1990.

*Tercer trasplante renal* de donante cadáver en Enero de 1994 con 2 incompatibilidades HLA. En ese momento el paciente presentaba un PRA (*peak reactive antibodies*) máximo del 24% con un actual del 3%. Recibió régimen inmunosupresor cuádruple secuencial: inducción con RATG seguida de triple terapia con CsA, Azatioprina y esteroides con suspensión precoz de Azatioprina por leucopenia. A los 10 días de trasplante presentó deterioro de la función del injerto tratado empíricamente con

un nuevo ciclo de RATG tras presentar cuadro encefalítico relacionado con uso de anticuerpos monoclonales anti-CD3. Función renal final adecuada (creatinina sérica 1.6 mg/dl) con HTA severa que motiva realización de arteriografía que descarta la presencia de estenosis de la arteria del injerto. En el segundo año postrasplante presenta un leve ascenso de la cifra de creatinina (2.1-2.6 mg/dl) motivo por el que se introduce Micofenolato mofetilo logrando estabilizar la función renal hasta 1999 (5º año) donde presenta un nuevo escalón motivo por el que se cambia CsA por Tacrolimus sin respuesta. En los dos años sucesivos desarrolla un lento pero progresivo ascenso de productos nitrogenados con HTA severa y síndrome nefrótico completo con un último intento de rescate con Rapamicina y vuelta a programa de diálisis en Junio 2001.

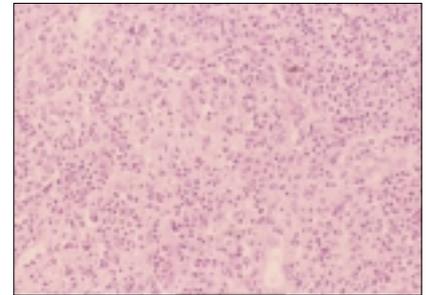
Vuelve a lista de espera meses después con una tasa de anticuerpos citotóxicos frente a panel del 95% que se mantienen estable a lo largo de los años siguientes. Otros antecedentes destacables: hepatopatía VHC(+) con PCR persistentemente positiva y elevación episódica de transaminasas, poli trasfundido.

*Cuarto trasplante renal* de donante cadáver muerte cerebral con pruebas cruzadas históricas y actuales negativas sin antígenos HLA comunes a donantes previos. Recibe tratamiento con timoglobulina en la inducción (1 mg/k/día) y triple terapia con tacrolimus-MMF-esteroides con retardo en el inicio de la función del injerto y sangrado preinjerto que obliga a cirugía urgente donde se realiza una primera biopsia renal a la vista de la cual se mantiene triple terapia previa a la que se añade Ig policlonal iv.

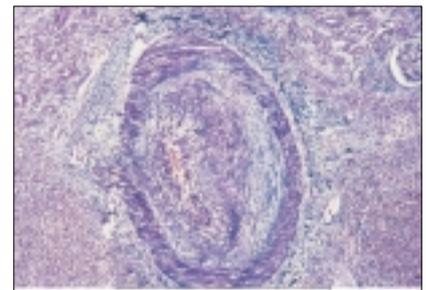
Inicia aumento de la diuresis hasta el 14/6/04 (1er mes) en que nuevamente disminuye diuresis y aparece fiebre por lo que se realiza una segunda biopsia renal a la vista de la cual se reinicia timoglobulina, se continúa administración de Ig polyclonal 2 g/k/semana y se añade plasmaféresis al tratamiento. En la semana sucesiva aparece pancitopenia con presencia de varios focos infecciosos activos: infección respiratoria por *Trycosporidium Asahii*, infección del tracto urinario por *Cándida glabrata* y antígeno p65 de CMV positivo en sangre.

Dado el riesgo vital del paciente se decide suspender el tratamiento inmunosupresor y realizar trasplantectomía.

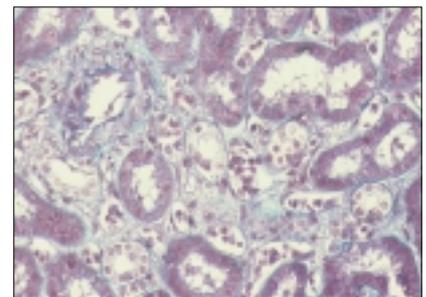
## Diagnósticos histológicos:



1º Tx BIOPSIA



1º Tx. NEFRECTOMIA

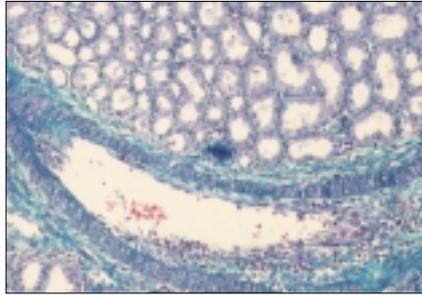


4º Tx BIOPSIA

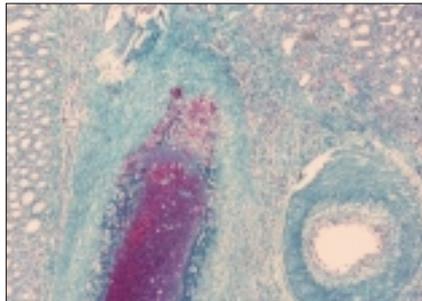


4º Tx BIOPSIA

## XII Reunión Científica del Club de Nefropatología



4º Tx NEFRECTOMIA



4º Tx NEFRECTOMIA



4º Tx-C4d

**1- Enfermedad original:** Glomerulonefritis proliferativa epitelial (con semilunas epiteliales en el 100% de los glomérulos) tipo II (por inmunocomplejos).

**2.- Primer trasplante:** Biopsia renal: Rechazo agudo tipo I B de Banff 97. Nefrectomía por rotura renal por Rechazo agudo tipo II B de Banff 97 y trombosis de arteria y vena renales.

**3.-Segundo trasplante:** Biopsia renal: Rechazo agudo tipo I B de Banff 97.

Nefrectomía: Nefropatía crónica/esclerosante grado 3. Rechazo agudo tipo II B de Banff.

**4.-Cuarto trasplante:** 1ª biopsia renal: Necrosis tubular aguda. 2ª biopsia renal: Rechazo agudo mediado por anticuerpos (humoral) tipo II (capilar C4d +). Rechazo agudo celular tipo II B de Banff 97

### **Diagnóstico clínico:**

Rechazo agudo humoral y celular severo en paciente farmacológicamente inmunocomprometido con riesgo vital severo: rechazo agudo no susceptible de tratamiento adicional.

### **Discusión:**

Presentamos un caso clínico que plantea la dificultad que a fecha de hoy, con un arsenal creciente de fármacos inmunosupresores y un manejo teóricamente más adecuado de los mismos, aún plantea el lograr una adecuada inmunotolerancia y por tanto una buena supervivencia

de injerto y paciente en casos seleccionados.

Aún cuando la introducción de los inhibidores de la calcineurina, Ciclosporina A y Tacrolimus, mejoró sustancialmente la supervivencia del trasplante renal debido al mejor control del rechazo agudo, aún un número no despreciable de pacientes, que oscila entre el 8 y el 25%, dependiendo de las series, sufre un rechazo agudo en el inmediato postrasplante. Un alto porcentaje de casos responde satisfactoriamente a corticoides y/o anticuerpos anti-linfocitarios. Sin embargo existe un pequeño grupo de pacientes en los que el tratamiento convencional fracasa.

La detección de activación del complemento en el tejido renal procedente de biopsias del injerto con signos histológicos clásicos de rechazo ha generado el diagnóstico de rechazo

agudo humoral con la intención de separar una entidad donde la respuesta humoral con aparición de anticuerpos donante-específicos domina la respuesta inmune del receptor frente al injerto. El uso de protocolos específicos encaminados a eliminar-bloquear la inmunidad humoral con plasmaféresis/inmunoabsorción y gammaglobulinas intravenosas policlonales o anti-CMV ha incrementado el interés de esta herramienta diagnóstica más allá de un mero dato descriptivo, ofertando buena respuesta a este tipo de tratamiento en casos cada vez más numerosos en la literatura. Sin embargo, la aparición de C4d no es específica de rechazo agudo actual dado que puede perdurar en el injerto meses tras el episodio inicial. Pero además, pacientes con episodios de rechazo agudo C4d pueden ser igualmente resistentes a tratamiento inmunosupresor agresivo. Esto demuestra, como el caso que presentamos, las lagunas que aún existen en el conocimiento de la inmunobiología del trasplante.

Trabajos recientes parecen haber demostrado la existencia de polimorfismos genéticos para los genes del TNF-alfa y IL-10 que parecen guardar correlación con individuos predispuestos a sufrir episodios de rechazo resistentes a corticoides, aunque esta correlación solo es evidente en los casos donde existe un episodio de rechazo agudo. Quizá esta sea otra vía diagnóstica y terapéutica a explorar para resolver el problema que plantean estos pocos pero complejos pacientes donde el tratamiento inmunosupresor actual resulta claramente insuficiente.

## **Bibliografía:**

1. Vanrenterghem YF. Acute rejection and renal allograft outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(Suppl1):29
2. Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, Mauiyyedi S, Collins AB, Fitzpatrick D, Farrell ML, Williams WW, Delmonico FL, Cosimi AB, Colvin RB, Saidman SL. Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation*. 2001 Mar 15;71(5):652-8.
3. Crespo M, Lozano M, Sole M, Mila J, Esforzado N, Martorell J, Oppenheimer F.
4. Diagnosis and treatment of acute humoral rejection after kidney transplantation: preliminary experience. *Transplant Proc.* 2003 Aug; 35(5): 1677-8
5. Regele H, Exner M, Watschinger B, et al. Endothelial C4d deposition is associated with inferior kidney allograft outcome independently of cellular rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2058-2066.
6. Wrammer LG, Norrby J, Hahn-Zoric M, Ahlmen J, Börjesson P, Carlstrom J, Hytönen AM, Olausson M, Hansson L, Padyukov L. Impaired kidney graft survival is associated with the TNF-alfa genotype. *Transplantation* 2004; 78:117-121.
7. Racusen LC, Solez K, Colvin B et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713-723.
8. 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: 708- 714.

## XII Reunión Científica del Club de Nefropatología

9. Böming GA, Exner M, Habicht A, et al. Capillary C4d deposition in kidney allografts: A specific marker of alloantibody-dependent graft injury. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1091-1099.
10. Mauyyedi S, Crespo M, Collins AB, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, Immunopathology, and Pathological Classification. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 779-787.
11. Mauyyedi S, Dellapelle P, Saidman S, Collins AB et al. Chronic humoral rejection: Identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 574-582.

# Casos Clínicos