



Recurrencia rápida de una vasculitis ANCA-MPO positivo tras trasplante renal de donante en asistolia

A. López Montes, M. Márquez Vidas*, T. Álvarez Flores**, L. González López**, A. Sánchez Fructuoso*, J. Blanco** y A. Barrientos*

Unidad de Nefrología. Hospital General Universitario de Albacete. *Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. **Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

RESUMEN

Publicamos un caso de un paciente con insuficiencia renal avanzada con lesiones compatibles con vasculitis renal asociada a anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA) en fase de esclerosis que recibió un injerto renal de cadáver en asistolia tras un año en programa de hemodiálisis con ausencia de sintomatología vasculítica. El tratamiento inmunosupresor se realizó acorde a nuestro protocolo en este tipo de donantes basado en daclizumab, dosis media de tacrolimus, micofenolato mofetil y esteroides.

En la tercera semana post-trasplante la biopsia renal mostró una glomerulonefritis necrotizante con semilunas. El paciente fue inicialmente diagnosticado de rechazo agudo vascular y recibió tratamiento con 6-metilprednisolona y anticuerpos monoclonales anti-CD3. Dos días más tarde el paciente desarrolló una púrpura cutánea cuya biopsia mostró una vasculitis aguda necrotizante. La determinación de ANCA circulante anti mieloperoxidasa (MPO) fue positiva. Se inició tratamiento con ciclofosfamida oral retirándose el micofenolato mofetil, con rápida desaparición de las lesiones purpúricas y mejoría de la función renal.

Palabras clave: **Trasplante renal. Anticuerpos contra citoplasma de neutrófilo (ANCA). Vasculitis. Recurrencia. Donante cadáver en asistolia.**

RAPID RECURRENCE OF ANCA-MPO POSITIVE VASCULITIS AFTER NON-HEART BEATING DONOR RENAL TRANSPLANTATION

SUMMARY

We report a patient with end stage renal disease with lesions compatibles with renal vasculitis antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) - associated in phase of sclerosis that underwent renal transplantation from a non-heart beating donor after one year of haemodialysis treatment, without evidence of active vasculitis. Post-transplantation management was performed according to our protocol in this kind of donors with immunosuppressive treatment based on daclizumab, half-doses of tacrolimus, mycophenolate mofetil and steroids. In the third week the

Correspondencia: Aurora López Montes
Sección de Nefrología
Hnos. Falcó, s/n.
Albacete (España)
E-mail: auroralmontes@hotmail.com

renal biopsy showed an acute necrotizing vasculitis associated with crescent glomerulonephritis.

The patient was initially diagnosed of acute vascular rejection and initiated treatment with 6-metilprednisolone and anti-CD3 monoclonal anti-bodies. Two days later he developed a cutaneous purpura and the skin biopsy showed an acute necrotizing vasculitis. The determination of circulating ANCA-anti-myeloperoxidase (MPO) was positive. We initiated treatment with oral cyclophosphamide plus mycophenolate mofetil discontinuation with rapid improvement of cutaneous lesions and initiation of renal function recovery.

Key words: **Renal transplantation. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA). Vasculitis. Recurrence. Non-beating heart donor.**

INTRODUCCIÓN

Las glomerulonefritis necrotizantes pauciinmunes son la expresión renal de las vasculitis sistémicas ANCA positivas. Pueden manifestarse como una insuficiencia renal rápidamente progresiva o bien evolucionar de manera tórpida, en cuyo caso suelen predominar las lesiones esclerosas en la biopsia renal.

Debido a su alta morbi-mortalidad muy pocos pacientes entran a formar parte de una lista de espera de trasplante renal.

Los ANCAs anti Proteinasa -3 se suelen asociar a la Granulomatosis de Wegener, mientras que los ANCAs anti mieloperoxidasa aparecen con más frecuencia en pacientes con poliangeítis microscópica¹.

La vasculitis sistémica necrotizante con afectación renal es la causa más frecuente de deterioro rápido y progresivo de la función renal producido por una glomerulonefritis cuyo tratamiento inmunosupresor se basa habitualmente en esteroides sistémicos y ciclofosfamida. A pesar de un correcto tratamiento, muchos de estos pacientes evolucionan hacia la insuficiencia renal crónica.

Se han realizado trasplantes renales en pacientes con vasculitis ANCA positivo con buenos resultados, pero el riesgo de recurrencia de dicha enfermedad requiere una continua vigilancia. El manejo de la inmunosupresión en estos casos todavía es incierto y hay pocos datos sobre este problema en la literatura.

Describimos un caso de recurrencia rápida de vasculitis ANCA positivo en el post-trasplante.

CASO

Paciente varón de 54 años, con función renal normal un año previo al diagnóstico de insuficiencia

renal, acudió a Urgencias por un cuadro de dolor abdominal, astenia, anorexia, vómitos y oliguria. Los hallazgos biológicos más destacados fueron: sedimento urinario con cilindros hemáticos y en el análisis de sangre: Cr 13,9 mg/dl, Urea 305 mg/dl, Hb 8,9 gr/dl, HCTO 25,3%, VCM 92 fl, CHCM 33 g/dl, Ca 6,3 mg/dl. La ecografía renal mostró unos riñones de ecoestructura y tamaño normal. La detección de ANCA-MPO y PR3 se realizó mediante la técnica ELISA (*direct antigen-specific enzyme-linked immuno-sorbent*), la determinación de ANCA-MPO fue 176 u/ml, sin ninguna manifestación de vasculitis a nivel sistémico. Tras estos hallazgos se realizó una biopsia renal que mostró una glomerulosclerosis global (fig. 1). Tras recibir tratamiento con esteroides intravenosos sin ninguna mejoría en sus parámetros sanguíneos, el paciente fue incluido en programa de hemodiálisis.

Un año después, el paciente recibió un injerto renal de donante cadáver en asistolia. El tratamiento inmu-

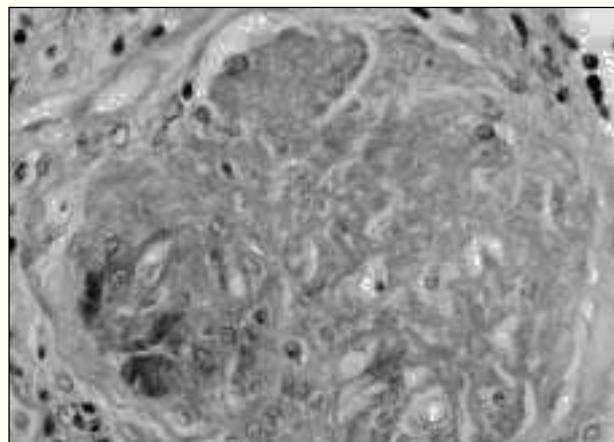


Fig. 1.—Enfermedad renal de base: glomerulosclerosis global en un glomérulo y depósitos fibrinoides. Tricrómico de Masson.

nosupresor se basó, de acuerdo al protocolo de donante en asistolia, en dosis medias de tacrolimus, daclizumab, micofenolato mofetil y esteroides. Acorde a nuestro protocolo en este tipo de donantes, se realizó una biopsia semanal con la finalidad de detectar episodios de rechazo agudo subclínico. Tras dos semanas de detectar necrosis tubular aguda (fig. 2) sin mejoría en la función renal, la tercera biopsia mostró una vasculitis necrotizante aguda (fig. 3), sospechándose un rechazo agudo vascular. En este momento el paciente presentaba: Cr 8 mg/dl y comenzó tratamiento con 3 bolos de 6-metilprednisolona (500 mg) y 5 dosis de anticuerpos monoclonales anti-CD3 (5 mg). Dos días después, el paciente desarrolló una púrpura en piel y la biopsia cutánea reveló una vasculitis aguda necrotizante (fig. 4), el título de ANCA-MPO en ese momento fue 50 u/ml.

El paciente fue diagnosticado de vasculitis ANCA-MPO positivo con afectación cutánea y renal, comenzando tratamiento con ciclofosfamida oral (1,5 mg/kg/día), retirándose el tratamiento con micofenolato mofetil con rápida mejoría en las lesiones cutáneas e iniciando una mejoría progresiva en la función renal (Cr 2,1 mg/dl) durante los 6 meses posteriores a la realización del trasplante.

DISCUSIÓN

Las vasculitis que cursan con anticuerpos contra citoplasma de neutrófilo (ANCA) son un grupo raro de enfermedades que afectan principalmente a pacientes de mediana y avanzada edad y que conlleven una gran morbi-mortalidad. La seguridad en la realización del trasplante renal en este tipo de pacientes es todavía materia de discusión. Hasta la

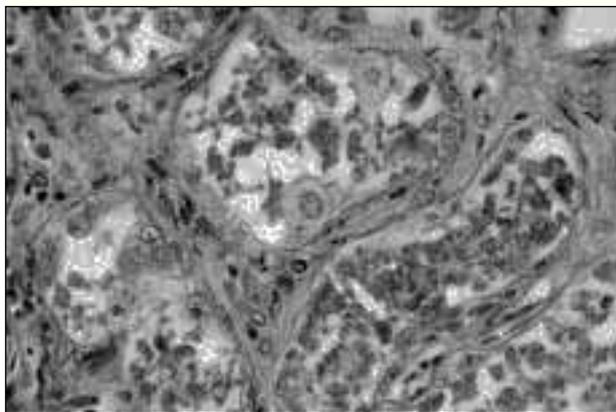


Fig. 2.—Biopsia del injerto. Necrosis tubular con importantes signos regenerativos. Tricrómico de Masson.

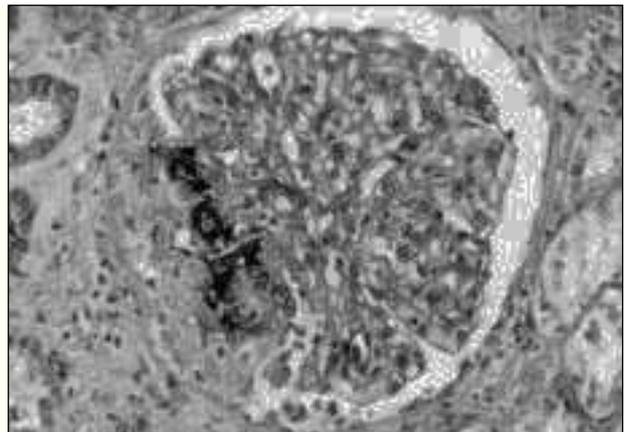


Fig. 1.—Lesiones de glomeruloesclerosis.

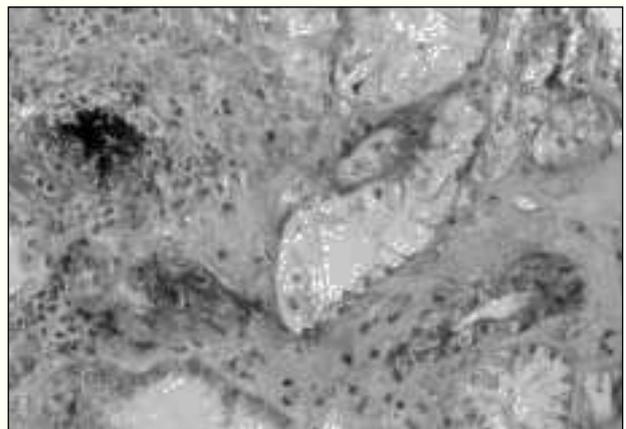


Fig. 3.—Biopsia del injerto: A) Necrosis fibrinoide en el glomérulo y semiluna epitelial. B) Necrosis fibrinoide en una arteriola. Tricrómico de Masson.

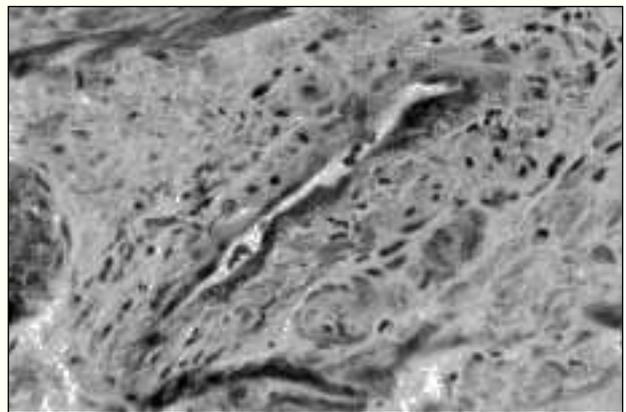


Fig. 4.—Biopsia de piel. Arteriola con necrosis fibrinoide e infiltrados inflamatorios en la pared vascular. Tricrómico de Masson.

fecha hay pocas series que describan el porcentaje de recurrencias post-trasplante de las vasculitis ANCA positivo. En 1999, Nahman y cols., cifran el porcentaje de recurrencia de las vasculitis ANCA positivo en el post-trasplante en 17,3%². Esta recurrencia se ha asociado con una peor supervivencia del paciente y un aumento del riesgo de pérdida del injerto renal³.

Los anticuerpos contra citoplasma de neutrófilo pueden persistir en la circulación durante mucho tiempo, incluso sin signos clínicos apreciables de enfermedad activa. Se ha postulado que la realización de un trasplante renal en este tipo de pacientes con ANCA circulantes se puede llevar a cabo con buenos resultados⁴. Los datos aportados por la literatura indican que no existe una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de recidivas entre pacientes con ANCA circulante o no en el momento del trasplante², indicando que los títulos de ANCA circulante no tienen valor predictivo en el desarrollo de un trasplante renal^{5,6}. Tampoco se ha encontrado diferencias significativas en el porcentaje de recidivas entre vasculitis ANCA positiva y negativas en una serie de 94 casos⁷.

La recurrencia de las vasculitis ANCA positivo en el post-trasplante se ha descrito tanto en los primeros días del trasplante^{8,9}, como ocurre en nuestro caso, como a los años de realizarse el trasplante¹⁰⁻¹⁵.

Actualmente la terapia inmunosupresora en el trasplante más extendida en nuestro medio se basa en el uso de inhibidores de la calcineurina, habitualmente combinados con azatioprina/micofenolato mofetil y esteroides. El mantenimiento de esta triple terapia cuando existe una recurrencia sobre el injerto renal de una vasculitis ANCA positivo es controvertido¹⁶.

De acuerdo con la literatura científica, la Ciclofosfamida en combinación con el uso de esteroides han demostrado ser la terapia de elección en las vasculitis ANCA positivo¹⁷. Hasta la fecha se ha publicado una serie de casos de recurrencia de una vasculitis en el post-trasplante que han evolucionado bien con el uso de ciclofosfamida². La introducción de la ciclofosfamida puede incluso resultar, como en nuestro caso, en una rápida resolución tanto de la sintomatología derivada de la vasculitis, como en una mejoría en los parámetros analíticos, no siendo infrecuente la necesidad de discontinuar el tratamiento debido a su toxicidad medular, en esta ya inmunosuprimida población.

A pesar de que la ciclofosfamida parece ser la droga de elección en estos pacientes, el mejor tratamiento para prevenir la recurrencia post-trasplante de la vasculitis está todavía por determinar.

El tratamiento con esteroides, bien en pulsos o en dosis continua diaria, parece ser útil para el tratamiento de la recurrencia de la vasculitis en el post-trasplante¹⁸. Aunque, en el caso que aquí describimos el tratamiento con esteroides no mostró efecto beneficioso alguno, incluso, apareció una púrpura vasculítica en el seno de dicho tratamiento.

Ni el tratamiento con ciclosporina^{2,19} ni con tacrolimus, como muestra nuestro caso, parece tener un efecto protector, tanto para evitar la recurrencia como para el tratamiento una vez que ésta ya se ha establecido.

El micofenolato mofetil ha demostrado reducir la incidencia de rechazo agudo en el trasplante renal al compararse con la triple terapia convencional que incluía azatioprina. La eficacia del micofenolato mofetil tanto en tratar como en mantener la remisión de las vasculitis ANCA positivo ya ha sido descrita^{20,21}, pero por ahora no ha demostrado su utilidad a la hora de evitar la recidiva de la vasculitis²².

La asociación entre la elevación de títulos de ANCA en sangre y la recidiva de una vasculitis es un hecho descrito en la literatura, así como la eficacia del aumento de la medicación inmunosupresora en estos casos para prevenir cualquier signo clínico de vasculitis activa²³. Esta práctica terapéutica podría ser la indicada en pacientes con antecedentes de vasculitis ANCA positivo que van a ser sometidos a un trasplante renal, pero, hasta la fecha no existen datos sobre el uso profiláctico de la ciclofosfamida en el trasplante inmediato en este tipo de pacientes. Tampoco existe un tratamiento establecido para la recidiva de la vasculitis ANCA positivo cuando esta reaparece en el paciente trasplantado. La ciclofosfamida parece ser la mejor opción, pero, ¿cuánto tiempo se ha de mantener y cuál debe ser el fármaco más apropiado para sustituirla con el fin de evitar una nueva recidiva?. En este respecto, Constantinescu y cols.²⁴ publicaron la efectividad del tratamiento con Rapamicina en el control de la actividad vasculítica e incluso la negativización en los títulos de ANCA en un caso aislado de vasculitis resistente al tratamiento convencional previo al trasplante renal y en el tratamiento de mantenimiento posterior como parte de la terapia inmunosupresora con buenos resultados.

Así, el trasplante renal debe ser ofrecido como tratamiento sustitutivo opcional a los pacientes con vasculitis ANCA positivo, al igual que en otras enfermedades autoinmunes que originen una situación de enfermedad renal terminal, ya que tanto la supervivencia del paciente como la del injerto parece ser equivalente a la de la población general sometida a trasplante renal acorde a los datos aportados en la literatura^{5,6,25}.

Hasta la fecha, los mecanismos involucrados en la fisiopatología de las enfermedades asociadas a ANCA es desconocida. El por qué las vasculitis ANCA positivo recidiva solo en un selecto grupo de pacientes a pesar de un intenso tratamiento inmunosupresor está aún por descubrir. Se sabe que dicha recidiva es menos frecuente entre la población en diálisis que entre la población trasplantada (0,06 recidiva/paciente/año vs 0,24 recidiva/paciente/año, $p < 0,02$)⁶. Si este hecho es debido a una «tormenta» de mecanismos inmunológicos, al tratamiento inmunosupresor empleado en el trasplante o a infecciones oportunistas deberá ser analizado en un futuro.

El caso nos enseña que cuando un paciente trasplantado con ANCA positivos hace un episodio agudo como el que nos ocupa y que se caracteriza por ser una glomerulonefritis necrotizante con semilunas, una opción diagnóstica a considerar es el de la recidiva de su enfermedad de base. De este modo la introducción de la ciclofosfamida puede ser precoz con el consiguiente beneficio terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jennette JC, Falk RJ: Clinical and pathological classification of ANCA associated vasculitis: what are the controversies? *Clin Exp Immunol* 101: 18-22 (Supl. 1), 1995.
2. Nachman PH, Segelmark M, Westman K, Hogan SL, Satterly KK, Jennette JC y cols.: Recurrent ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: a pooled analysis. *Kidney Int* 56: 1544-1550, 1999.
3. Harriharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP y cols.: Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation* 68: 635-641, 1999.
4. Frascá GM, Neri L, Martello M, Sestigiani E, Borgnino LC, Bonomini V: Renal transplantation in patients with microscopic polyarteritis and antityeloperoxidase antibodies: report of three cases. *Nephron* 72: 82-85, 1996.
5. Nyberg G, Akesson P, Norden G, Wieslander J: Systemic vasculitis in a kidney transplant population. *Transplantation* 63: 1273-1277, 1997.
6. Kliem V, Haubitz M, Ehlerding G, Nashan B, Schlitt HJ, Oldhafer KJ y cols.: Outcome of kidney transplantation in patients with systemic autoimmune disease. *Transplant Proc* 29: 957-958, 1997.
7. Cohen BA, Clark WF: Pauci-immune renal vasculitis: natural history, prognostic factors, and impact of therapy. *Am J Kidney Dis* 36: 914-924, 2000.
8. Reaich D, Cooper N, Main J: Rapid catastrophic onset of Wegener's granulomatosis in a renal transplant. *Nephron* 67: 354-357, 1994.
9. Lowance DC, Vosatka K, Whelchel J, Campbell W, Hochgelerent E, Frederickson E y cols.: Recurrent Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 92: 573-575, 1992.
10. Steinman TI, Jaffe BF, Monaco AP, Wolff SM, Fauci AS: Recurrence of Wegener's granulomatosis after kidney transplantation. Successful re-induction of remission with cyclophosphamide. *Am J Med* 68: 458-460, 1980.
11. Turney JH, Adu D, Michael J, MC Master P: Recurrent crescentic glomerulonephritis in renal transplant recipient treated with cyclosporin. *Lancet* 1: 1104, 1986.
12. Haubitz M, Olbricht CJ, Mascheck H, Frei U, Koch KM: Lethal relapse of Wegener's disease 4 years after successful kidney transplantation. *Nephron* 71: 118-120, 1995.
13. Curtis JJ, Diethelm AG, Herrera GA, Crowell WT, Whelchel JD: Recurrence of Wegener's granulomatosis in a cadaver renal allograft. *Transplantation* 36: 452-454, 1983.
14. Fogazzi GB, Banfi G, Allegri L, Bignardi L: Late recurrence of systemic vasculitis after kidney transplantation involving the kidney allograft. *Adv Exp Med Biol* 336: 503-506, 1993.
15. Rosentein ED, Ribot S, Ventresca E, Kramer N: Recurrence of Wegener's granulomatosis following renal transplantation. *Br J Rheumatol* 33: 869-871, 1994.
16. Clarke AE, Bitton A, Eappen R, Danoff DS, Esdaile JM: Treatment of Wegener's granulomatosis after renal transplantation: is cyclosporine the preferred treatment? *Transplantation* 50: 1047-1051, 1990.
17. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 98: 76-85, 1983.
18. Oka K, Moriyama T, Izumi M, Sugiura T, Nakamura H, Nagatoka K y cols.: A case of relapse of C-ANCA-associated glomerulonephritis in post-transplant patients. *Clin Transplant* 14 (Supl. 3): 33-36, 2000.
19. Grotz W, Wanner Ch, Röther E, Schollmeyer P: Clinical course of patients with antineutrophil cytoplasm antibody positive vasculitis after kidney transplantation. *Nephron* 69: 234-236, 1995.
20. Waiser J, Budde K, Braasch E, Neumayer HH: Treatment of acute c-ANCA-positive vasculitis with mycophenolate mofetil. *Am J Kidney Dis* 34: e9, 1999.
21. Nowack R, Gobel U, Klooker P, Hergesell O, Andrassy K, Van der Woude FJ: Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 10: 1965-1971, 1999.
22. Chow KM, Wang AY, Mac-Moune Lai F, Wong TY, Li Pk: Rapid recurrence of ANCA-negative pauci-immune vasculitis after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 38: e3, 2001.
23. Han WK, Choi HK, Roth RM, McCluskey RT, Niles JL: Serial ANCA titers: useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 63: 1079-1085, 2003.
24. Constantinescu AR, Liang M, Laskow DA: Sirolimus lowers myeloperoxidase and p-ANCA titers in a pediatric patient before kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 40: 407-410, 2002.
25. Haubitz M, Kliem V, Koch KM, Nashan B, Schlitt HJ, Pichlmayr R, Brunkhorst R: Renal transplantation for patients with autoimmune disease. *Transplantation* 63: 1251-1257, 1997.