

Journal Pre-proof



Enfermedad glomerular en enfermedad injerto versus huésped crónica

Leticia Peluffo Lucía Barceló Gabriela Otatti Andrés Urrestarazu
Ruben Coitiño Cecilia Baccino Sofía San Román Agustín Noboa
Jimena Cabrera Haydee Aunchaunya Fernanda Varela Cecilia
Coelho Lucía Santini Eliana Cabrera Paula Gauronas Santiago Acle
Oscar Noboa Ricardo Silvariño Dr

PII: S0211-6995(25)00023-2

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.nefro.2025.02.002>

Reference: NEFRO 1326

To appear in: *NEFROLOGÍA*

Received Date: 2 December 2024

Accepted Date: 2 February 2025

Please cite this article as: Peluffo L, Barceló L, Otatti G, Urrestarazu A, Coitiño R, Baccino C, Román SS, Noboa A, Cabrera J, Aunchaunya H, Varela F, Coelho C, Santini L, Cabrera E, Gauronas P, Acle S, Noboa O, Silvariño R, Enfermedad glomerular en enfermedad injerto versus huésped crónica, *NEFROLOGÍA* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.02.002>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Enfermedad glomerular en enfermedad injerto versus huésped crónica.

Leticia Peluffo ^a

Lucía Barceló ^b

Gabriela Otatti ^c

Andrés Urrestarazu ^d

Ruben Coitiño ^e

Cecilia Baccino ^f

Sofía San Román ^g

Agustín Noboa ^h

Jimena Cabrera ⁱ

Haydee Aunchaunya ^j

Fernanda Varela ^k

Cecilia Coelho ^l

Lucía Santini ^m

Eliana Cabrera ⁿ

Paula Gauronas ^o

Santiago Acle ^p

Oscar Noboa ^q

Ricardo Silvariño ^r

- a- Unidad académica de Nefrología y Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, y Servicio de Nefrología, Cooperativa de Servicios Médicos (COSEM). Av. Italia s/n, CP 1600, Montevideo, Uruguay. lpeluffo1993@gmail.com
- b- Unidad académica de Nefrología y Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Av. Italia s/n, CP 1600, Montevideo, Uruguay. luciabarcelo_87@hotmail.com
- c- Unidad académica de Nefrología y Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Av. Italia s/n, CP 1600, Montevideo, Uruguay. gottati@gmail.com
- d- Unidad académica de Nefrología y Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Av. Italia s/n, CP 1600, Montevideo, Uruguay. docurre@gmail.com
- e- Nefrólogo, Nefropatólogo. Montevideo, Uruguay. rucoitino@gmail.com
- f- Unidad académica de Nefrología y Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, y Servicio de Nefrología,

- Cooperativa de Servicios Médicos (COSEM). Av. Italia s/n, CP 1600, Montevideo, Uruguay. baccinocecilia@yahoo.com
- g- Unidad académica de Nefrología y Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, y Servicio de Nefrología, Cooperativa de Servicios Médicos (COSEM). Av. Italia s/n, CP 1600, Montevideo, Uruguay. ferrisanroman@gmail.com
- h- Unidad académica de Nefrología y Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, y Servicio de Nefrología, Cooperativa de Servicios Médicos (COSEM). Av. Italia s/n, CP 1600, Montevideo, Uruguay. agusnb@gmail.com
- i- Servicio de Nefrología, Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Av. Centenario s/n, CP 11600, Montevideo, Uruguay. majicabe@gmail.com
- j- Unidad Académica de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Av. Italia s/n, CP 1600, Montevideo, Uruguay. mhaunchayna@hotmail.com
- k- Servicio de Nefrología, Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Av. Centenario s/n, CP 11600, Montevideo, Uruguay. mfervarela2@hotmail.com
- l- Servicio de Nefrología, Cooperativa de Servicios Médicos (COSEM). Av. Italia s/n, CP 1600, Montevideo, Uruguay. ceciliacoelho97@gmail.com
- m- Servicio de Nefrología, Cooperativa de Servicios Médicos (COSEM). Av. Italia s/n, CP 1600, Montevideo, Uruguay. luciasantini31@gmail.com
- n- Servicio de Nefrología, Cooperativa de Servicios Médicos (COSEM). Av. Italia s/n, CP 1600, Montevideo, Uruguay. cabreraeliana28@gmail.com
- o- Servicio de Nefrología, Cooperativa de Servicios Médicos (COSEM). Av. Italia s/n, CP 1600, Montevideo, Uruguay. gauronasp@gmail.com
- p- Servicio de Nefrología, Cooperativa de Servicios Médicos (COSEM). Av. Italia s/n, CP 1600, Montevideo, Uruguay. santiagoocle@gmail.com
- q- Unidad académica de Nefrología y Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, y Servicio de Nefrología, Cooperativa de Servicios Médicos (COSEM). Av. Italia s/n, CP 1600, Montevideo, Uruguay. onoboa@gmail.com
- r- Unidad académica de Nefrología y Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, y Servicio de Nefrología, Cooperativa de Servicios Médicos (COSEM). Av. Italia s/n, CP 1600, Montevideo, Uruguay. rsilvarino@gmail.com

Correspondencia. Dr Ricardo Silvariño. Unidad Académica de Nefrología y Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Av. Italia s/n, CP 1600; Montevideo, Uruguay. rsilvarino@gmail.com

Highlights

- La afectación glomerular en enfermedad injerto versus huésped es excepcional.
- La lesión más frecuente es la nefropatía membranosa y lesión glomerular mínima
- Se presenta con síndrome nefrótico o alteración mínima del sedimento urinario
- La biopsia renal es imprescindible para hacer diagnóstico y guiar tratamiento
- Suele responder a inmunosupresores como corticoides, micofenolato y rituximab

Resumen.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es un procedimiento ampliamente utilizado y el desarrollo de enfermedad injerto versus huésped (EIVH) una complicación frecuente. El compromiso glomerular por EIVH es excepcional. Objetivo: describir la presentación clínica e histopatológica de pacientes con enfermedad glomerular secundaria a EIVH. Material y métodos: se revisó retrospectivamente el registro uruguayo de glomerulopatías en busca de biopsias renales de pacientes con EIVH demostrada. Resultados: se identificaron 7 pacientes, 4 de sexo masculino, edad 41 (8-58) años. La presentación clínica-analítica más frecuente fue el síndrome nefrótico. Los hallazgos histopatológicos fueron glomerulonefritis membranosa (4), esclerohialinosis segmentaria y focal (1), glomerulonefritis membranoproliferativa (1) y microangiopatía trombótica (1). La totalidad de pacientes se trataron con corticosteroides asociados con inmunosupresores, más frecuentemente micofenolato mofetilo y rituximab. Presentaron remisión completa 5 pacientes, remisión parcial 1 y no remisión 1. La combinación de corticoides con rituximab mostró una buena tasa de respuesta en quienes se presentaron con podocitopatía en la biopsia renal.

Palabras clave: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; enfermedad injerto versus huésped; síndrome nefrótico; biopsia renal; nefropatía membranosa; rituximab

Glomerular disease in chronic graft versus host disease.**Abstract.**

Allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation is a widely used procedure, and graft-versus-host disease (GVHD) is a common complication. Glomerular involvement due to GVHD is exceptional. Objective: to describe the clinical and histopathological presentation of patients with glomerular disease secondary to GVHD. Materials and methods: a retrospective review of the Uruguayan registry of glomerulopathies was conducted to identify renal biopsies from patients with confirmed GVHD. Results: seven patients were identified, four male, with a median age of 41 years (range 8–58). The most common clinical and analytical presentation was nephrotic syndrome. Histopathological findings included membranous glomerulonephritis (4), segmental and focal sclerothyalinosis (1), membranoproliferative glomerulonephritis (1), and thrombotic microangiopathy (1). All patients were treated with corticosteroids in combination with immunosuppressors, most frequently mycophenolate mofetil and rituximab. Five patients achieved complete remission, one had partial remission, and one did not respond. The combination of corticosteroids with rituximab showed a good response rate in those presenting with podocytopathy in the renal biopsy.

Keywords: allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation; graft-versus-host disease; nephrotic syndrome; renal biopsy; membranous nephropathy; rituximab.

Journal Pre-proof

Introducción

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es un procedimiento ampliamente utilizado para el tratamiento de múltiples enfermedades hematológicas[1]. Una complicación del TAPH es la enfermedad de injerto versus huésped (EIVH), que puede desarrollarse de forma aguda durante los 100 primeros días post-TAPH (EIVH-a) o ser una complicación crónica (EIVH-c) cuando ocurre después de ese período de tiempo[2]. La EIVH-c es la complicación tardía más frecuente en pacientes con TAPH, presente en 40-80% de pacientes trasplantados, y responsable de elevada morbilidad y mortalidad[3]. Las manifestaciones más comunes del EIVH-c son cutáneas y mucosas (liquen plano, lesiones esclerodermiformes, erosiones de mucosas con lesiones ulceradas), gastrointestinales y hepáticas[1].

El riñón puede verse afectado en el curso del TAPH como consecuencia de toxicidad farmacológica vinculada al acondicionamiento pre- trasplante, sepsis, o toxicidad por anticalcineurínicos utilizados para prevenir la EIVH[4]. Esta afectación puede ser a forma de fracaso renal agudo con una incidencia de 50-75%[5], o presentarse como enfermedad renal crónica con rangos de incidencia reportados entre 7 y 66% según las series[6]. El compromiso glomerular secundario a EIVH-c es una complicación excepcional, con una prevalencia menor al 2% en las series publicadas. Los patrones histopatológicos más frecuentes son la nefropatía membranosa y la enfermedad a cambios mínimos, seguidas por lesiones mucho menos frecuentes como glomeruloesclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía IgA, glomerulonefritis crescética y lesiones glomerulares símil-nefritis lúpica[7]. El objetivo del presente trabajo es describir las características clínicas y analíticas de pacientes con EIVH-c a los que se realizó biopsia renal por presentar manifestaciones de lesión glomerular.

Material y métodos

Pacientes. Se revisó retrospectivamente el registro uruguayo de glomerulopatías (RUG), en busca de biopsias renales de pacientes receptores de TAPH con diagnóstico de EIVH-c confirmado. Se incluyeron pacientes con edad ≥ 14 años, biopsiados en el periodo 2000-2024. El RUG se inició en 1970 en la Unidad Académica de Nefrología de la Facultad de Medicina, Universidad de la República y progresivamente fue incluyendo datos de pacientes con enfermedad glomerular confirmada por biopsia. Desde el año 2000 el reporte de las biopsias renales es obligatorio, por lo que el RUG reúne la información de la totalidad de biopsias renales realizadas en el país[8]. Se revisó la historia clínica de los pacientes incluidos, obteniéndose datos epidemiológicos, patología que determinó la indicación de TAPH, fármacos recibidos durante el proceso de acondicionamiento pre-trasplante, presentación clínica nefrológica, y datos analíticos previos y posteriores a la realización de la biopsia renal.

Para evaluar la respuesta renal a los tratamientos establecidos, se definió remisión completa frente a la reducción de proteinuria < 0.3 g/día, reducción de creatininemia a valores basales previos al desarrollo de compromiso renal y albuminemia ≥ 3.5 g/dL; remisión parcial frente a la reducción de proteinuria < 3.5 g/día y > 0.3 g/día y estabilización en valores de creatininemia no superiores a 25% sobre los valores basales previos al desarrollo de compromiso renal; y no remisión frente al no cumplimiento de las definiciones previas.

Aspectos éticos. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina (N°55-24). Las enfermedades glomerulares son de denuncia obligatoria en Uruguay y al momento de su realización se obtiene consentimiento informado mediante el cual los pacientes aceptan que los datos obtenidos de la biopsia renal, así como los datos clínicos recabados en el momento de realización de la misma, sean utilizados con fines de investigación.

Resultados

Población. Fueron incluidos 7 pacientes biopsiados en el periodo estudiado, 4 de sexo masculino, y edad de 41 (8-58) años. En la tabla 1 se muestran las características de los pacientes, y los datos vinculados a la enfermedad hematológica, TAPH y desarrollo de EIVH.

Enfermedad injerto versus huésped. Presentaron manifestaciones extra renales de EIVH antes de los primeros 100 días del TAPH 4/7 pacientes. Las manifestaciones más frecuentes fueron las cutáneas presentándose como lesiones hiperpigmentadas, en la mucosa oral como liquen plano y hepáticas principalmente como elevación de las transaminasas hepáticas. En todos los casos se indicó profilaxis de EIVH, siendo la ciclosporina A el fármaco más utilizado. Ningún paciente se presentó de inicio con manifestaciones renales atribuibles a EIVH. El tratamiento inmunosupresor de las manifestaciones de EIVH incluyó en todos los casos el uso de corticosteroides, a los que se asociaron con diferente frecuencia ciclosporina A, micofenolato mofetilo y rituximab (tabla 1).

Enfermedad glomerular vinculada a EIVH. En la tabla 2 se muestran los hallazgos histopatológicos más relevantes de los pacientes de la cohorte. La edad al momento de desarrollar manifestaciones renales fue 42 (17-60) años. El tiempo entre el TAPH y el desarrollo de manifestaciones atribuibles a enfermedad glomerular fue 1144 (360-3240) días. La presentación clínica más frecuente fue el síndrome nefrótico (6/7), con proteinuria 8.58 (2.2-16) g/día, creatinemia 1.1 mg/dL y una mediana 0,8 mg/dL. El patrón histopatológico más frecuente fue de glomerulonefritis membranosa (GM) (4/7), menos frecuentemente los hallazgos fueron compatibles con esclerohialinosis segmentaria y focal (EHSF), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y microangiopatía trombótica (MAT). Uno de los casos con GN (Caso 1) presentaba positividad para Pla2r por inmunofluorescencia en la muestra de tejido, con negatividad de anticuerpos anti Pla2r plasmáticos. En la figura 1 se muestran los hallazgos histopatológicos más relevantes de cada caso.

El tratamiento incluyó en todos los casos la administración de corticosteroides recibiendo bolos de metilprednisolona y luego prednisona, asociados a rituximab (4/7), micofenolato mofetilo (2/7) y/o ciclosporina (2/7).

La respuesta al tratamiento instituido fue satisfactoria, con remisión completa en 5/7 y remisión parcial en 1/7. En un solo caso (caso 6) no hubo respuesta. Se trataba de un paciente que se presentó clínicamente con una insuficiencia renal rápidamente progresiva, mostrando en la histopatología un patrón compatible con microangiopatía trombótica, que determinó la necesidad de inicio de diálisis crónica.

Discusión

Presentamos una serie de pacientes con enfermedad glomerular vinculada EIVH crónica. En todos los casos el compromiso glomerular apareció en pacientes que presentaban otras manifestaciones de EIVH. La presentación clínica más frecuente fue el SN en contexto de GM y con menor frecuencia EHSF, coincidente con otros reportes (tabla 3). El hallazgo de MAT, presente en nuestro grupo y otras series (tabla 3), puede ser consecuencia de actividad inmunológica de la EIVH o del tratamiento con inhibidores de la calcineurina utilizados como profilaxis de ésta. En nuestro caso (caso 6), la MAT apareció luego del desarrollo de EIVH, en un paciente con múltiples manifestaciones extra renales de la enfermedad, lo que sugiere que pueda ser consecuencia directa de la misma. En otras series el hallazgo de MAT (tabla 3), se vincula al uso de anticalcineurínicos principalmente. Un caso de GM de nuestra serie (caso 1) tuvo positividad tisular para el receptor de la fosfolipasa A2 (inmunohistoquímica) sin hallarse anticuerpos anti-receptor de fosfolipasa A2 (Pla2r) a nivel plasmático. Esta situación descrita en casos aislados[9][10] puede explicarse en contexto de la EIVH, por la producción de anticuerpos provenientes del donante como respuesta frente a alovariantes de antígenos podocitarios (Plar2) del receptor[11]. Otros antígenos podocitarios identificados en GM de pacientes con EIVH fueron NELL-1 (Neural epidermal growth factor-like 1 protein) [12], descrito en çGM primaria (sin enfermedad de base identificada), enfermedades malignas, fármacos, enfermedades autoinmunes y trasplante de órganos sólidos y hematopoyéticos[13]. En un reciente reporte, Sethi y cols., identifican la procaderina FAT1 en 5 de 9 pacientes que desarrollaron GM en contexto de EIVH[14]. En la mayor parte de nuestros pacientes con GM no estudiamos el antígeno involucrado en el depósito de la membrana basal. El mayor uso de microdissección láser y espectrofotometría de masa posiblemente permitan mayor conocimiento de los antígenos involucrados en el desarrollo de GM en pacientes con EIVH. Los tratamientos indicados en nuestra serie fueron variados (tabla 2), destacando la respuesta favorable en quienes se presentaron con podocitopatías (GM / EHSF) comparado con quienes presentaron MAT o GNMP. En nuestra serie 3 pacientes fueron tratados con rituximab obteniéndose remisión completa en corto periodo de tiempo. En otras series (tabla 3), el tratamiento con rituximab se asoció a remisión completa en elevado número de casos, lo que puede explicarse por la participación de linfocitos B en la patogenia de la EIVH, particularmente en etapas tardías (EIVH crónica)[2][3]. El pronóstico funcional fue bueno en nuestra serie, solo un paciente (caso 6) con insuficiencia renal rápidamente progresiva y lesiones de MAT en la biopsia renal requirió diálisis crónica. La fortaleza del trabajo es que recoge la totalidad de pacientes con EIVH crónica biopsiados en el país. Presenta como debilidad el carácter retrospectivo del análisis que puede determinar la pérdida de información relevante.

Conclusiones

El compromiso glomerular secundario a la EIVH crónica es excepcional. El patrón histopatológico más frecuente en la biopsia renal es la GM, seguida de EHSF, GNMP y MAT. El tratamiento en base a corticosteroides asociados a otros inmunosupresores logra adecuadas tasas de respuesta. El rituximab parece tener un lugar destacado en el tratamiento de quienes se presentan con podocitopatía (GM, EHSF) en este contexto. El uso más extendido de espectrofotometría de masa posiblemente permita conocer los antígenos vinculados a los depósitos de membrana en quienes desarrollan GM en el contexto de EIVH secundaria a TAPH

Journal Pre-proof

Financiación. La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro

Agradecimientos. A todos los nefrólogos que reportan al Programa de Prevención y Tratamiento de Glomerulopatías de Uruguay.

Journal Pre-proof

Referencias bibliográficas

- [1] Socié G, Stone JV, Wingard JR, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1999; 341: 14–21.
- [2] Williams KM, Inamoto Y, Im A, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2020 etiology and prevention working group report. *Transplant Cell Ther* 2021; 27: 452–466.
- [3] Pérez-Simón JA, Encinas C, Silva F, et al. Prognostic factors of chronic graft-versus-host disease following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: the national institutes health scale plus the type of onset can predict survival rates and the duration of immunosuppressive therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 1163–1171.
- [4] Ganguli A, Sawinski D, Berns JS. Kidney diseases associated with haematological cancers. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 478–490.
- [5] Renaghan AD, Jaimes EA, Malyszko J, et al. Acute kidney injury and CKD associated with hematopoietic stem cell transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15: 289–297.
- [6] Hingorani S. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1995–2005.
- [7] Chanswangphuwana C, Townamchai N, Intragumtornchai T, et al. Glomerular diseases associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. In: *Transplantation Proceedings*. Elsevier, 2014, pp. 3616–3619.
- [8] Garau M, Cabrera J, Ottati G, et al. Temporal trends in biopsy proven glomerular disease in Uruguay, 1990-2014. *PLoS One* 2018; 13: e0206637.
- [9] Byrne-Dugan CJ, Collins AB, Lam AQ, et al. Membranous nephropathy as a manifestation of graft-versus-host disease: association with HLA antigen typing, phospholipase A2 receptor, and C4d. *Am J kidney Dis* 2014; 64: 987–993.
- [10] Huang X, Qin W, Zhang M, et al. Detection of anti-PLA2R autoantibodies and IgG subclasses in post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation membranous nephropathy. *Am J Med Sci* 2013; 346: 32–37.
- [11] Ronco P, Debiec H. Target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephropathy: of rats and men. In: *Seminars in immunopathology*. Springer, 2007, pp. 445–458.
- [12] Kudose S, Sekulic M, Mehring CJ, et al. NELL1-associated membranous glomerulopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Kidney Int Reports* 2021; 6: 1992–1995.
- [13] Sethi S. The many faces of NELL1 MN. *Clin Kidney J* 2023; 16: 442–446.
- [14] Sethi S, Madden B, Moura MC, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplant-Membranous Nephropathy Is Associated with Protocadherin FAT1. *J Am Soc Nephrol* 2022; 33: 1033–1044.
- [15] Elghawy O, Wang JS, Hafey AC, et al. Minimal change disease secondary to graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplant for myelodysplastic syndrome. *Case Reports Nephrol Dial* 2022; 12: 31–37.
- [16] Wong E, Lasica M, He SZ, et al. Nephrotic syndrome as a complication of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation.

- Intern Med J* 2016; 46: 737–741.
- [17] Mii A, Shimizu A, Kaneko T, et al. Renal thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation: involvement of chronic graft-versus-host disease. *Kidney Int Reports* 2018; 3: 743–747.
- [18] Roy G, Iordachescu I, Royal V, et al. Kidney Biopsy Findings Among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients With Kidney Injury: A Case Series. *Kidney Med* 2023; 5: 100674.
- [19] Imai H, Oyama Y, Miura AB, et al. Hematopoietic cell transplantation–related nephropathy in Japan. *Am J kidney Dis* 2000; 36: 474–480.

Financiación. La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Journal Pre-proof

Tablas y figuras

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7
Edad al TAPH (años)	58	16	55	41	14	8	55
Sexo (M/F)	M	F	M	F	M	M	F
Enfermedad hematológica	LAM	LLA	LNH	LAM	LAM	LLA	LAM
Compatibilidad del donante de MO	I	I	I	E	E	I	I
Tratamiento de acondicionamiento	FLU/MEL	FLU/RCT	FLU/MEL	CF/BU	CF/BU/ETO	CF/RCT	ARAC-DAU
Profilaxis de EIVH	CsA	CsA/MMF	CsA/Mtx	CsA/MMF	CsA	CsA/MMF	CsA
Tiempo TAPH-inicio EIVH (días)	120	120	90	90	90	90	450
Manifestaciones de EIVH (no-renal)	C/D/H	C/M/H/O/R/A	C/H	C/M/H	C/M/H/O/R	C/R	M/H/O
Tratamiento de EIVH	CC/MMF/CsA	CC	CC/CsA	CsA	CC/MMF/CsA	CC/MMF	CC/CsA/Rtx

Tabla 1. Características de la población, TAPH, EIVS-no renal- y tratamiento recibido.

TAPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. EIVS: enfermedad injerto versus huésped. M: masculino. F: femenino. LAM: leucemia aguda mieloblástica. LLA: leucemia linfoblástica aguda. LNH: linfoma no-Hodgking. I: donante idéntico. E: donante emparentado. FLU: fludarabina. MEL: Melfalán. RCT: radiación corporal total. CF: ciclofosfamida. BU: busulfán. ETO: etopósido. ARAC: citarabina. DAU: daunorrubicina. CsA: ciclosporina A. CC: corticosteroides. MMF: micofenolato mofetilo. Mtx: metotrexate. Manifestaciones de EIVH: cutáneas (C), mucosas (M), digestivas (D), hepáticas (H), oculares (O), respiratorias (R), osteoarticulares (A).

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7
Edad al diagnóstico EIVH-G (años)	60	18	56	42	20	17	57
Tiempo TAPH – EIVH-G (días)	630	690	480	360	2160	3240	450
Manifestación nefrológica	SN	SN	SN	SN	SN	IRRP	SN
Creatininemia (mg/dL)	1.1	0.5	1.4	0.8	0.5	3.1	0.4
Proteinuria (g/día)	2.54	11	16	7.68	11.7	SD	2.2
Histopatología: patrón MO	GM (E1)	EHSF	GNMP	GM (E1)	GM (E2)	MAT	GM (E1)
Histopatología: IF indirecta	IgG+/K+/L+/Pla2r+/IgM-/IgA-/C1q-/C3-	IgG-/IgM-/IgA-/C1q-/C3-/K-/L-	C3+(pc)/IgG-/IgM-/IgA-/C1q-/K-/L-	IgG++/IgM-/IgA-/C1q-/C3-/K-/L-	IgG++(pc)/IgM+/IgA-/C1q-/C3-/K-/L-/Pla2r-	IgG-/IgM-/IgA-/C1q-/C3-/K-/L-	IgG+++ (pc)/IgM-/IgA-/C1q-/C3-/K-/L-/Pla2r-
Histopatología: ME	SD	SD	FP difusa, DC en MBG, Depósitos SEn e IM	FP difusa, Depósitos SEp	SD	SD	SD
Tratamiento	CC/Rtx	CC/Rtx	CC/MMF	CC/CsA/Rtx	CC	CC/MMF/EVE	CC/CsA/Rtx
Seguimiento (meses)	15	14	100	72	96	24	34
Respuesta al tratamiento	RC	RC	RP	RC	RC	NR*	RC

Tabla 2. Presentación clínica, histopatología, tratamiento y evolución del compromiso glomerular asociado a EIVH (EIVH-G).

EIVH-G: compromiso glomerular por enfermedad injerto versus huésped. TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. SN: síndrome nefrótico. IRRP: insuficiencia renal rápidamente progresiva. MO: patrón histopatológico en la microscopía óptica. IF: patrón de inmunofluorescencia indirecta en histopatología. ME: hallazgos histopatológicos en la microscopía electrónica. GM: glomerulonefritis membranosa. E1: estadio 1. E2: estadio 2. EHSF: esclerohialinosis segmentaria y focal. GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa. MAT: microangiopatía trombótica. IgG: inmunoglobulina G. IgM: inmunoglobulina M. IgA: inmunoglobulina A. C1q: fracción C1q del complemento. C3: fracción C3 del complemento. K: cadena ligera kappa. L: cadena ligera lambda. Pla2r: receptor de la fosfolipasa A2. FP: fusión pedicular. DC: doble contorno. SEn: depósitos sub-endoteliales. SEp: depósitos sub-epiteliales. pc: depósitos pericapilares. IM: depósitos intramembranosos. CC: corticosteroides. Rtx: rituximab. MMF: micofenolato mofetilo. CsA: ciclosporina A. EVE: everolimus. RC: remisión completa. RP: remisión parcial. NR: no remisión. SD: sin dato. *ingreso a programa de diálisis crónica.

Autor (año)	Casos (n)	Motivo TAPH	Acondicionamiento	Presentación EIVH-G	Patrón histopatológico	Tratamiento	Evolución
Chanswangphuwana C (2014)[7]	4	LMC	SD	SN	GM	MMF	RP
		LF-CG	CyA + MMF + RCT	SN	EHSF (BR-1) / GM (BR-2)	CC (BR-1) / CC + CyA + MMF (BR-2)	NR (BR-1) / RC (BR-2)
		AA	CyA + MMF + CF + RCT	SN	GM + NL clase III-IV	CC + CyA + MMF + Rtx	RC (1)
Elghawy O (2022) [15]	2	LMC	SD	SN + IRRP	No BR	CC + CyA + MMF	RC
		SMD	SD	SN	LGM	CC + TAC	RC
		SMD	SD	SN	LGM	CC + TAC	RC
Wong E (2016) [16]	4	LAM	FLU + MEL	SN	GM	CC	RP
		LAM	FLU + MEL	SN	GM	CC + MMF + Rtx	RP (2)
		LF-CG	FLU + MEL	SN	LGM	CC + CyA	RC
		LAL	RCT + ETO	SN	GM	CC + TAC	RC (3)
Mii A (2018) [17]	4	SMD	FLU + CF	AUA	MAT	Descenso de TAC	NR
		LNH	CF + ETO	IRA	MAT	CC	SD
		AA	FLU + CF + TIM	IRA	MAT	CC	RP
		LAM	CF + CIT	IRA	MAT	CC + descenso CyA	RP
Guillaume R (2023) [18]	17	LAM (5p)	SD	SD	MAT (4p)	SD	NR en MAT
		LLC (3p)			NTA (5p)		RC en GM y LGM (4)
		LH (3p)			GM (4p)		
		LNH (2p)			EHSF (1p)		
		SMD (1p)			NIA (2p)		
		SD (3p)			LGM (1p)		
Hirokazu I (2000) [19]	51	LAM (10p)	SD	IRA y SN	MAT (2p)	SD	RC si NO-MAT
		LAL (13p)			GM (3p)		NR casos con MAT
		LMC (7p)			LGM (1p)		
		LNH (5p)			EHSF (1p)		
		AA (1p)			GPM (3p)		
		SD (15p)					

Tabla 3. Serie de casos de enfermedad glomerular asociada a enfermedad injerto versus huésped en receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos publicados en el periodo 2014-2024.

TAPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. EIVH-G: compromiso glomerular por enfermedad injerto versus huésped.

LMC: leucemia mieloide crónica. LF-CG: linfoma folicular de células gigantes. AA: anemia aplásica. SMD: síndrome mielodisplásico. LAM: leucemia aguda mieloblástica. LAL: leucemia aguda linfoblástica. LNH: linfoma no Hodgking. LLC: leucemia linfocítica crónica. LH: linfoma de Hodgking. GM: glomerulonefritis membranosa. EHSF: esclerohialinosis segmentaria y focal. NL: nefritis lúpica. LGM: lesión glomerular mínima. GPM: glomerulonefritis proliferativa mesangial. MAT: microangiopatía trombótica. NTI: nefropatía tubulointersticial. CyA: ciclosporina A. MMF: micofenolato mofetil. RCT: radiación corporal total. CF: ciclofosfamida. CC: corticosteroides. Rtx: rituximab. FLU: fludarabina. MEL: Melfalán. TAC: tacrolimus. ETO: etoposido. TIM: timoglobulina. SIR: sirolimus. CIT: citarabina. SN: síndrome nefrótico. IRRP: insuficiencia renal rápidamente progresiva. AUA: alteraciones urinarias asintomáticas. IRA: injuria renal aguda. NTA: necrosis tubular aguda. NIA: nefritis intersticial aguda. RC: respuesta completa. RP: respuesta parcial. NR: no respuesta. SD: sin datos. BR: biopsia renal

- (1) RC inicial con CC + CyA, recaída que se trató con Rtx + MMF con RC sostenida.
- (2) NR con CC, se asoció Rtx y se obtuvo RP
- (3) RP con CC, se asoció TAC y se obtuvo RC
- (4) Se trataron con combinación de CC, CyA y Rtx

Pie de figura

Figura 1.

Caso 1. Vista panorámica de fragmento cortical-tricrómico de Masson- (a). Glomérulo donde se visualizan asas capilares rígidas (flechas)-ácido peryódico de Schiff- (b). Asas capilares con microespículas (flechas) en el sector externo de la membrana basal glomerular-metenamina argéntica- (c). Inmunohistoquímica con positividad intensa para anticuerpos contra fosfolipasa A2 en la membrana basal glomerular (d).

Caso 2. Vista panorámica de fragmento cortical-tricrómico de Masson- (a). Glomérulo donde se visualizan asas capilares rígidas (flechas)-ácido peryódico de Schiff- (b). Membranas basales delgadas (flechas) sin espículas ni dobles contornos-metenamina argéntica- (c). Microscopía electrónica donde se visualiza asa capilar glomerular sin depósitos y fusión pedicelar difusa (flechas) (d).

Caso 3. Glomérulo con hiper celularidad intracapilar segmentaria (flechas)-ácido peryódico de Schiff- (a). Asas capilares a mayor aumento, con ocasionales imágenes de dobles contornos (flechas)-ácido peryódico de Schiff- (b). Glomérulo con imágenes segmentarias de dobles contornos en la membrana basal glomerular (flechas)-metenamina argéntica- (c). Microscopía electrónica donde se visualizan depósitos subendoteliales difusos (*) y fusión pedicelar (flechas) (d).

Caso 4. Glomérulo donde se visualizan asas capilares rígidas (flechas)-ácido peryódico de Schiff- (a). Asas capilares glomerulares rígidas (flechas)-metenamina argéntica- (b). Microscopía electrónica donde se visualizan depósitos subepiteliales regulares y difusos (*) en el sector externo de la membrana basal glomerular, y fusión pedicelar difusa (flechas) (c y d).

Caso 5. Glomérulo donde se visualizan asas capilares engrosadas y rígidas (flechas)-ácido peryódico de Schiff- (a). Espículas difusas en la vertiente externa de la membrana basal glomerular (flechas)-metenamina argéntica- (b y c). Inmunofluorescencia directa con tinción para IgG con patrón pericapilar granular fino (d).

Caso 6. Glomérulo con plegamiento de las membranas basales (flechas); arteria interlobular con fibrosis miointimal (*) y arteriola con trombosis luminal (‡) -ácido peryódico de Schiff- (a). Arteriola a mayor aumento, con oclusión completa de la luz (*) y colagenización de la pared arteriolar (‡) -ácido peryódico de Schiff- (b). Vasos de diferente calibre con oclusión completa de la luz vascular (*)-metenamina argéntica- (c y d).

Caso 7. Vista panorámica de fragmento cortical-ácido peryódico de Schiff- (a). Glomérulo donde se visualiza engrosamiento regular (flechas) de la membrana basal glomerular de las asas capilares-ácido peryódico de Schiff- (b). Glomérulo con asas capilares rígidas (flechas)-metenamina argéntica- (c). Inmunofluorescencia directa con tinción para IgG con patrón pericapilar granular fino (d).

