



Fracaso renal agudo por embolismo de colesterol (EC) en injerto renal de donante cadáver. ¿Pronóstico más favorable que en riñones nativos?

C. Díaz*, F. Escuín, C. Jiménez, M.^a L. Picazo**, F. Gil, O. Costero y A. Sanz-Guajardo

Servicio de Nefrología. FPH Virxe da Xunqueira. Cee. A Coruña*. Servicio de Nefrología y Departamento de Anatomía Patológica**. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 47 años de edad, receptora de un tercer trasplante renal de donante cadáver. Tras la cirugía presentó diuresis eficaz, alcanzando en el 19º día post-trasplante una cifra de creatinina sérica de 2,2 mg/dL. A partir de ese día, asistimos a un empeoramiento progresivo de la función renal, oliguria y aumento de peso, descartándose ecográficamente dilatación de la vía excretora. Se sospechó rechazo agudo, por lo que se realizó biopsia del injerto y se instauró de forma empírica tratamiento de rescate con bolus de Metilprednisolona y se sustituyó la Ciclosporina (CsA) por Tacrólimus en el tratamiento inmunosupresor. El informe anatomopatológico fue tromboembolismo de colesterol (EC) con infarto isquémico multifocal extenso y nefritis túbulo-intersticial con presencia de eosinófilos. Durante los primeros siete días tras la biopsia la función renal siguió empeorando, por lo que fue necesario la realización de Diálisis Peritoneal (DP). A partir de ese momento se produce una recuperación progresiva de la diuresis y de la función renal, hasta alcanzar una creatinina sérica de 1,8 mg/dL, que se mantiene estable 3 años después. Se analizan los factores precipitantes y se discute el efecto etiopatogénico de la Ciclosporina en la enfermedad ateroembólica, así como la acción antiinflamatoria del tratamiento esteroideo y del resto de los inmunosupresores en el curso más favorable del EC en el trasplante renal.

Palabras clave: **Embolismo de colesterol. Trasplante renal. Ciclosporina. Corticoides.**

Recibido: 17-VII-2001.

En versión definitiva: 17-XII-2001.

Aceptado: 5-II-2002.

Correspondencia: Dr. C. Díaz Rodríguez

Servicio de Nefrología

FPH Virxe da Xunqueira

Paseo Marítimo s/n

15270 Cee. A Coruña

E-mail: candido.diaz.rodriguez@sergas.es

ACUTE RENAL FAILURE FROM CHOLESTEROL EMBOLI (CE) IN RENAL ALLOGRAFT OF CADAVERIC DONOR, MAY HAVE BETTER OUTCOME THAN NATIVE KIDNEYS?

SUMMARY

We present the case of a 47 years old women with a third cadaveric kidney transplant. After surgery, she had effective diuresis reaching a serum creatinine of 2,2 mgs% at 19 postoperative day. In the nest few days, the patient was oliguric with worsening of renal function. The ultrasound examination excluded urinary obstruction. With the suspicion of acute rejection, a renal biopsy was performed. The histopathological record disclosed cholesterol emboli with a widespread multifocal ischemic infarct and eosinophilic tubulointerstitial nephritis. The renal function deteriorated in the seven next days and peritoneal dialysis was carmedow. She then recovered diuresis with improvement of renal function, reaching at discharge a serum creatinine of 1,8 mgs%. The renal function remains stable after 3 years. We analysed the etiopathogenic factors of this disease and the possible beneficial effects of immunosuppressive drugs in better prognosis compared with the same entity in native kidneys.

Key words: **Cholesterol emboli. Renal allograft. Cyclosporine. Corticosteroids.**

INTRODUCCIÓN

El embolismo de colesterol (EC) es una enfermedad multisistémica de curso agudo o subagudo que puede afectar a piel, músculo, bazo, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central¹. Las manifestaciones son diversas e inespecíficas. Preferentemente, afecta a varones de edad avanzada con historia de aterosclerosis difusa. La afectación renal por enfermedad ateroembólica se estima aproximadamente en el 1% de las biopsias renales realizadas por deterioro inexplicado de la función renal². Sin embargo, la prevalencia aumenta hasta el 4,2%-5,5% en pacientes con edad superior a 65 años³. Se discute la implicación etiopatogénica de la Ciclosporina en el EC y la acción antiinflamatoria de los corticosteroides y del resto del tratamiento inmunosupresor como responsables de la diferente evolución en injertos renales en relación con la enfermedad en riñones nativos.

CASO CLÍNICO

Mujer de 47 años de edad con Insuficiencia renal crónica secundaria a Glomerulonefritis crónica en tratamiento con Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA) desde hacía 17 años. Receptora de dos trasplantes de donante cadáver previos: el primero realizado en 1983 nunca funcionó, realizán-

dose trasplantectomía temprana. El segundo, practicado en 1992, fracasó al séptimo día post-trasplante por trombosis arterial. En 1993 se realizó arteriografía no objetivándose problemas en las arterias ilíacas.

El 31 de octubre de 1997, ingresa para la práctica de un tercer trasplante renal. El donante era un varón de 71 años con historia de HTA, sin hábitos tóxicos conocidos y cuya muerte fue debida a hemorragia cerebral. El tiempo de isquemia templada fue de 65 minutos, y el de isquemia fría de 18 horas. Recibió cuádruple terapia con OKT3, Metilprednisolona, Micofenolato mofetil y CsA.

Tras la intervención, la paciente presentó diuresis eficaz, con una creatinina sérica de 2,2 mg/dL el 19° post-trasplante. A partir de esa fecha, asistimos a un empeoramiento progresivo de la función renal con oliguria y aumento de peso. Se descartó ecográficamente obstrucción de la vía excretora. Se sospechó rechazo agudo, por lo que se realizó biopsia del injerto y se instauró de forma empírica tratamiento de rescate con bolus de Metilprednisolona (500 mg/día durante 3 días) y se sustituyó la CsA por Tacrólimus. En el momento de la biopsia destacaba eosinofilia (10%) en sangre periférica. El informe anatomopatológico fue de tromboembolismo de colesterol con infarto multifocal extenso y nefritis túbulo-intersticial aguda con presencia de eosinófilos (fig. 1). La paciente no había sido anticoagulada ni se había realizado procedimiento vas-

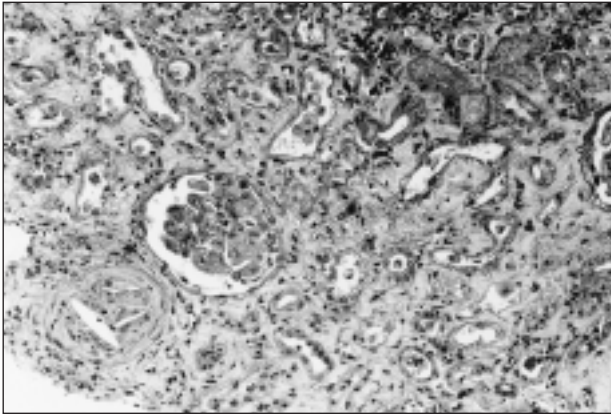


Fig. 1.— Nefritis túbulo-intersticial con infiltración de eosinófilos alrededor de los cristales de colesterol.

cular invasivo después del trasplante renal. Sin embargo, una vez iniciada la tolerancia oral se instauró tratamiento antiagregante con ácido acetil-salicílico, dado el antecedente de trombosis arterial en el segundo trasplante. Durante los primeros siete días tras la biopsia la función renal siguió empeorando con persistencia de la oliguria, siendo necesario la realización de DPCA. En esos momentos la cifra de creatinina sérica era de 3,5 mg/dL, urea 142 mg/dL, leucocitos 5.500 mm³, hemoglobina 11,9 g/dL, hematocrito 37,3%. A partir de esa fecha se produjo una recuperación progresiva de la diuresis y de la función renal, pudiendo ser suspendida la DPCA. Tres años después del trasplante renal la creatinina sérica es de 1,8 mg/dL.

DISCUSIÓN

El embolismo de colesterol (EC) es una enfermedad multisistémica de curso agudo o subagudo. Los signos son inespecíficos y de intensidad variable. En general, esta entidad aparece en pacientes de edad avanzada con factores de riesgo cardiovascular y que padecen enfermedad aterosclerótica de las arterias de gran calibre. La mortalidad global es del 73%⁴. El EC es una complicación que aparece por ulceración de la cápsula fibrosa de la placa aterosclerótica¹. En esta situación se produce una exposición de la matriz de colesterol a la circulación sanguínea y los cristales pueden liberarse a la circulación bien de forma espontánea⁵ o bien tras cirugía vascular⁶, angiografía⁷ o el uso de anticoagulantes⁸. El daño de los diferentes órganos afectados es el resultado de la embolización de capilares y pequeñas arteriolas. Los cristales de colesterol provo-

can una reacción inflamatoria y endotelial de forma que en las primeras 24-48 horas se produce infiltración de mononucleares y de células gigantes y en los 2-7 días siguientes proliferación y fibrosis endotelial. Los cristales de colesterol son resistentes a la acción de los macrófagos, por lo que pueden ser identificados varios meses después⁹.

La afectación renal por enfermedad ateroembólica se estima en el 1% de las biopsias renales realizadas por deterioro inexplicado de la función renal². No existe un patrón específico de presentación, habiéndose descrito las siguientes manifestaciones¹⁰: HTA, dolor en flanco, proteinuria ligera o, en escasas ocasiones, en rango nefrótico, hematuria macroscópica, leucocituria, eosinofilia, cilindros hialinos o granulares y glomerulonefritis con formación de semilunas¹¹. Raramente se presenta con oliguria.

Resulta tentador implicar a la CsA en la patogenia del EC al inducir vasoconstricción intrarrenal y agregación plaquetaria. Nuestra paciente también recibía tratamiento inmunosupresor con CsA, pero es difícil pensar que este fármaco fuera el desencadenante del EC ya que fue sustituido por Tacrólimus cuya nefrotoxicidad es similar a la de CsA, y el curso evolutivo fue favorable.

En el caso publicado por Singh y cols.¹ el deterioro de la función renal se producía el día inmediatamente después de haber introducido la CsA en el tratamiento inmunosupresor, pero como antes señalábamos en relación con la patogenia del EC, la disfunción del injerto es el resultado de la reacción inflamatoria y de la fibrosis endotelial posterior que suceden en un intervalo de siete días, de forma que aunque el deterioro de la función renal coincide con la introducción de CsA, es difícil pensar en este agente como el desencadenante del EC, al no haber transcurrido ese período de tiempo necesario hasta la aparición de manifestaciones clínicas.

En el caso de Aujla y cols.¹², el paciente recibía tratamiento inmunosupresor con CsA y Prednisona, el EC renal se produjo dos años post-trasplante, pero previamente el paciente había presentado manifestaciones de enfermedad ateroembólica en otros órganos dos meses y un año post-trasplante renal, lo que hace difícil atribuir a la CsA un protagonismo etiopatogénico.

El caso de EC publicado por Pirson y cols.¹³, la complicación tuvo lugar 19 años post-trasplante renal y el paciente recibía inmunosupresión con Prednisona y Azatioprina.

El origen del émbolo de colesterol puede ser a partir de los vasos del receptor o bien de los del donante. Cuando el origen son los vasos del receptor, el cuadro clínico es de aparición tardía, a veces varios años después del trasplante, y a menudo exis-

ten manifestaciones extrarrenales y antecedente de factor precipitante del cuadro³. Por el contrario, cuando el origen es del donante, el cuadro es de aparición precoz, acompañado de disfunción del injerto en muchos de los casos, y de modo infrecuente existen manifestaciones extrarrenales¹³. Esta procedencia del émbolo parece ser un factor pronóstico fundamental, de forma que cuando se origina en el propio receptor la posibilidad de recuperación de la función renal es superior que cuando procede del donante. De los 21 casos de embolismo de colesterol en injertos renales que han sido publicados hasta ahora, en 11 de ellos la procedencia del EC fue del receptor del injerto renal y en los 10 restantes procedían del donante¹⁴, de tal forma que en 7 de los 10 que procedían del donante se perdió la función del injerto, y sólo en 2 de los 11 que procedían del receptor¹⁴. En nuestra paciente, al igual que en el caso de Scolari y cols.³, a pesar de que el origen más probable del émbolo es el donante, en base a la aparición precoz del cuadro, ausencia de manifestaciones extrarrenales y de factores desencadenantes, tanto la evolución clínica como de la función renal fueron favorables.

En este sentido, es importante señalar que de los 22 casos de EC en injertos renales publicados hasta la actualidad, incluyendo el nuestro, en 13 de ellos la evolución resultó favorable, con recuperación total o parcial de la función renal. Estos resultados contrastan con el pronóstico en riñones nativos: en la serie de Scolari y cols.³ de los 18 pacientes que en algún momento de la evolución de la enfermedad precisaron diálisis (35%), 17 de ellos permanecieron en diálisis de forma definitiva y en el trabajo de Belefant y cols.¹⁵ de los 41 pacientes que precisaron diálisis sólo 13 recuperaron suficiente función renal para abandonar el tratamiento dialítico. A la vista de esta diferencia, surge la tentación de especular sobre la acción antiinflamatoria de los esteroides y del resto de los inmunosupresores en el pronóstico más favorable, al controlar la reacción inflamatoria provocada por los cristales de colesterol¹, y de esta forma interferir en el curso evolutivo natural de la enfermedad ateroembólica. En nuestro caso además coincidió con la instauración de bolus de Metilprednisolona, al sospechar inicialmente la existencia de rechazo agudo. Belefant y cols.¹⁵ incluyen dentro del protocolo de tratamiento de la enfermedad ateroembólica la administración de corticosteroides a dosis de 0,3 mg/kg en los casos en los que existen marcadores séricos de inflamación, afectación severa del estado general o episodios recurrentes, lo que se tradujo en una mejoría de la sintomatología en relación con el dolor en miembros inferiores y con la isquemia mesentérica así como

del estado clínico de los pacientes, sin un incremento de la tasa de infecciones ni de complicaciones gastrointestinales, señalando los autores en el tratamiento esteroideo podría estabilizar la placa aterosclerótica y de esta forma interferir en la recurrencia del embolismo de colesterol.

Por lo tanto, la cuestión que se plantea es si ante la sospecha o el diagnóstico de certeza de fracaso renal agudo por EC en riñones nativos estaría indicado instaurar tratamiento esteroideo. Probablemente la respuesta se encuentre en las características de cada paciente, la existencia y gravedad de las manifestaciones extrarrenales y sobre todo el tiempo de evolución del cuadro, ya que como se ha comentado anteriormente, la respuesta inflamatoria y la subsecuente proliferación y fibrosis endotelial se desarrollan en un plazo aproximado de siete días. Si la evolución estuviese dentro de este plazo habría que plantearse seriamente instaurar tratamiento esteroideo. Es de interés, tener en cuenta para la sospecha de fracaso renal agudo secundario a enfermedad ateroembólica, que la afectación renal en esta entidad es directamente proporcional al grado de arteriosclerosis del paciente¹: 0-4% si es ligera, 7-30% si es severa y hasta un 77% en aquellos en los que se realiza aneurisectomía. De esta forma, hacer un diagnóstico precoz y tener la posibilidad de instaurar tratamiento esteroideo podría cambiar la evolución natural del EC.

Aunque el EC es una entidad rara como causa de disfunción aguda del injerto renal, la tendencia actual de aceptar donantes y receptores de edad avanzada hace necesario que deba tenerse en cuenta esta posibilidad. Además, la ausencia de lesiones histológicas en la biopsia del injerto no descarta EC ya que la muestra puede estar tomada de una región del parénquima renal que no esté afectada. En este sentido, es fundamental la extracción e implantación con sumo cuidado de los injertos renales procedentes de donantes con enfermedad aterosclerótica que afecta a las arterias renales. La publicación de otros casos en el futuro permitirá establecer conclusiones más exactas sobre la posibilidad del tratamiento esteroideo en la enfermedad por EC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singh I, Killen PD, Leichtman AB: Cholesterol emboli presenting as acute allograft dysfunction after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 6: 165-170, 1995.
2. Jones DB, Iannaccone PM: Atheromatous emboli in renal biopsies. *Am J Pathol* 78: 261-276, 1975.
3. Scolari F, Tardanico R, Zani R: Cholesterol crystal embolism: a recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 36: 1089-1109, 2000.

C. DÍAZ y cols.

4. Fine MJ, Kapoor W, Falanga V: Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in English literature. *Angiology* 38: 769-784, 1987.
5. Kaplan K, Millar JD, Cancilla PA: «Spontaneous» atheroembolic renal failure. *Arch Intern Med* 221: 218-221, 1962.
6. Turlbeck WM, Castleman B. Atheromatous emboli to the kidneys after aortic surgery. *N Engl J Med* 257: 442-447, 1957.
7. Ramírez G, O'Neill WM Jr, Lambert R, Bloomer HA: Cholesterol embolization. A complication of angiography. *Arch Intern Med* 138: 1430-1432, 1978.
8. Bruns FJ, Segel DP, Adler S: Control of cholesterol embolization by discontinuation of anticoagulant therapy. *Am J Med Sci* 275: 105-108, 1978.
9. Warren BA, Vales O: The ultrastructure of the reaction of arterial walls to cholesterol crystals in atheroembolism. *Br J Exp Pathol* 57: 67-77, 1976.
10. Smith MC, Glose MK, Henry AR: The clinical spectrum of renal cholesterol embolization. *Am J Med* 71: 174-180, 1981.
11. Goldman M, Thoua Y, Dhaene M, Toussaint C: Necrotizing glomerulonephritis associated with cholesterol microemboli. *Brit Med J* 290: 205-206, 1985.
12. Aujla N, Greenberg A, Banner BF, Johnston JR, Tzakis AG: Atheroembolic involvement of renal allografts. *Am J Kidney Dis* 13: 329-332, 1989.
13. Pirson Y, Honhon B, Cosyns JP, Van Ypersele. Cholesterol embolism in a renal graft after treatment with streptokinase. *Brit Med J* 296: 394-395, 1988.
14. Ripple MG, Charney D, Nadasdy T: Cholesterol embolization in renal allografts. *Transplantation* 69 (10): 2221-2225, 2000.
15. Xavier B, Alain M, Christian J: Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 33: 840-850, 1999.