



# *Amiloidosis asociada a enfermedad granulomatosa crónica en una paciente con un trasplante renal e infecciones urinarias de repetición*

R. Peces, P. Ablanado y M. Seco

Servicios de Nefrología y Anatomía Patológica. Hospital Central de Asturias. Oviedo. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

## RESUMEN

*La enfermedad granulomatosa crónica es una inmunodeficiencia hereditaria consistente en la disfunción del sistema NADPH oxidasa en las células leucocitarias fagocíticas. El déficit de esta oxidasa, responsable de la producción de metabolitos de oxígeno microbicidas, produce una reducción de la capacidad de eliminar bacterias catalasas positivas y hongos, haciendo que los pacientes afectados sean susceptibles a infecciones piogénicas recurrentes y a la formación de granulomas. Por otra parte, la amiloidosis es una enfermedad sistémica que en la mayoría de los casos afecta al riñón. Aunque la amiloidosis puede recidivar en el riñón trasplantado, la afectación de novo del injerto y la pérdida de su función por esta causa es un hecho excepcional. Presentamos el caso de una receptora de un trasplante renal de cadáver, con enfermedad granulomatosa crónica y una historia de infecciones urinarias de repetición, que desarrolló un cuadro de síndrome nefrótico e insuficiencia renal progresiva secundario a amiloidosis AA de novo, que le condujo a la pérdida del injerto 66 meses después del trasplante.*

**Palabras clave:** *Amiloidosis AA. Enfermedad granulomatosa crónica. Infección urinaria. Pielonefritis. Trasplante renal.*

## AMYLOIDOSIS ASSOCIATED WITH CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE IN A RENAL TRANSPLANT PATIENT WITH RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS

## SUMMARY

*Chronic granulomatous disease is a group of syndromes which share a defect in a component of the phagocyte NADPH-oxidase complex. Without this enzy-*

Recibido: 8-IV-2002.

En versión definitiva: 15-VII-2002.

Aceptado: 15-VII-2002.

**Correspondencia:** Ramón Peces Serrano  
Asturias, 2 - Chalet 21  
13004 Ciudad Real  
E-mail: cpeces@correo.varnet.com

me activity, phagocytic cells cannot produce superoxide, peroxide, and other potent microbicidal radicals, and are less able to kill ingested pathogens. The clinical picture is characterised by recurrent life-threatening bacterial and fungal infections and abnormal tissue granuloma formation. On the other hand, amyloidosis is a systemic disease with renal involvement occurring in the majority of cases. Recurrent amyloidosis is a rare but well documented event in renal transplant recipients. However, graft loss secondary to amyloidosis has been noted infrequently. In addition, de novo amyloidosis has not been previously associated with graft loss. We report here a renal transplant recipient with chronic granulomatous disease and history of recurrent urinary tract infections, who developed nephrotic syndrome and progressive renal insufficiency secondary to de novo AA amyloidosis leading to graft loss 66 months after transplantation.

**Key words: AA amyloidosis. Chronic granulomatous disease. Pyelonephritis. Renal transplantation. Urinary infection.**

## INTRODUCCIÓN

En los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica son frecuentes las infecciones piogénicas recurrentes y diversas complicaciones que afectan al riñón y al tracto urinario<sup>1-9</sup>, pero la asociación de amiloidosis con enfermedad granulomatosa crónica es extremadamente rara<sup>1</sup>. Los procesos infecciosos crónicos tales como la osteomielitis, las bronquiectasias o las úlceras cutáneas crónicas son causas bien conocidas de amiloidosis secundaria (amiloidosis AA). Sin embargo, las infecciones localizadas en el parénquima renal o en el tracto urinario son una causa poco habitual de este tipo de amiloidosis. Así, la asociación entre pielonefritis crónica y amiloidosis secundaria se ha descrito, sobre todo, en algunos enfermos con pielonefritis xantogranulomatosa<sup>10-18</sup>. Presentamos el caso de una receptora de un trasplante renal de cadáver, con enfermedad granulomatosa crónica e historia de infecciones urinarias de repetición, que desarrolló un cuadro de síndrome nefrótico e insuficiencia renal progresiva secundario a amiloidosis, que le condujo a la pérdida del injerto 66 meses después del trasplante.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 56 años con insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía intersticial crónica que comenzó tratamiento con hemodiálisis periódica en mayo de 1991. Tenía antecedentes de hipercolesterolemia y una historia previa de infecciones urinarias de repetición. Ningún otro miembro de su familia tenía antecedentes de infecciones o de enfermedades renales. En enero de 1988, cuando fue vista por primera vez por un ictus isquémico ponti-

no posteroinferior, presentaba una creatinina sérica de 6,7 mg/dl, aclaramiento de creatinina de 15 ml/min y proteinuria de 1,4 g/día. El hematocrito era de 37%, la hemoglobina 12 g/dl, los leucocitos 12.800/ $\mu$ l con una fórmula normal y las plaquetas 210.000/ $\mu$ l. La VSG era de 102 mm/h. El sedimento urinario contenía 20 leucocitos y 10 hematíes x campo. El proteinograma mostraba: proteínas totales 8,1 g/dl, albúmina 3,8 g/dl y gammaglobulina 1,5 g/dl. Las inmunoglobulinas fueron: IgG 1.440 mg/dl, IgA 368 mg/dl e IgM 145 mg/dl. Los ANA fueron positivos a 1:80 y los anti-DNA negativos. El cultivo de orina fue positivo para *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*. Las tinciones de Ziehl-Neelsen repetidas y el cultivo en Lowenstein de la orina fueron negativos. La cistografía mostró una vejiga urinaria normal y la ausencia de reflujo. Una ecografía abdominal reveló unos riñones pequeños e irregulares. Durante los 7 meses que estuvo en hemodiálisis, la paciente recibió tratamiento antibiótico profiláctico y permaneció bien. En enero de 1992, recibió un trasplante renal de cadáver con el que compartía un haplotipo, procedente de un donante multiorgánico de 10 años de edad. El tratamiento inmunosupresor incluyó prednisona (30 mg/día), ciclosporina (7 mg/kg/día) y azatioprina (100 mg/día). El injerto funcionó inmediatamente y el curso postoperatorio transcurrió sin complicaciones. Fue dada de alta hospitalaria después de 9 días con una creatinina sérica de 1,2 mg/dl y un aclaramiento de creatinina de 55 ml/min. A los 2 meses del trasplante el cultivo de orina fue positivo para *Escherichia coli* recibiendo tratamiento con ciprofloxacino. No presentó episodios de rechazo, pero se mantuvo con púria persistente y fue tratada repetidamente de las infecciones del tracto urinario producidas por *Escherichia coli* con diversos antibióticos. En mayo de 1992 en

un hemocultivo creció *Propionibacterium acnes* recibiendo tratamiento antibiótico. A los 5 meses del trasplante se suspendió la azatioprina y se redujo progresivamente la ciclosporina hasta 3,3 mg/kg/día, continuando con prednisona 20 mg/día. A los 6 meses del trasplante la creatinina sérica era 1,4 mg/dl y el aclaramiento de creatinina de 60 ml/min. La dosis de prednisona se redujo lentamente hasta la suspensión y desde septiembre 1993 continuó en monoterapia con ciclosporina. En los 3 años siguientes presentó infecciones recurrentes del tracto urinario y varios episodios de sepsis causados por *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis*, a pesar de recibir profilaxis antibiótica rotatoria con ciprofloxacino, amoxicilina o trimetoprim-sulfametoxazol. A los 40 meses del trasplante comenzó con proteinuria que fue aumentando en los meses siguientes. En mayo de 1996 presentó una púrpura cutánea que una vez biopsiada resultó ser una vasculitis leucocitoclástica. La paciente continuó con frecuentes episodios infecciosos y en febrero de 1997 desarrolló un síndrome nefrótico con proteinurias que llegaron a ser de 12 g/día. En ese momento la creatinina sérica era de 1,9 mg/dl y el aclaramiento de creatinina 39 ml/min. Una eco-doppler del injerto no evidenció cambios. La paciente continuó en monoterapia con ciclosporina a dosis de 1,6 mg/kg/día y en los meses siguientes la función renal se deterioró de forma rápida y progresiva, debiéndose reiniciar la hemodiálisis 5 meses después. En ese momento una radiografía de tórax reveló un patrón micronodular en ambos pulmones, y una VSG de 150 mm/h.

En octubre de 1997, la paciente ingresó con fiebre y una hemorragia digestiva. Los cultivos de orina y de sangre fueron positivos para *Escherichia coli* y recibió tratamiento con imipenem, tobramicina y vancomicina intravenosas. La cistografía mostró una vejiga urinaria normal y la presencia de reflujo al injerto. Una ecocardiografía mostró calcificación de la válvula mitral y descartó la presencia de endocarditis. La ecografía y la TAC abdominal mostraron esplenomegalia y en la fosa ilíaca derecha el injerto renal aparecía aumentado de tamaño (fig. 1). Los riñones nativos eran atróficos y se apreciaba una enorme linfadenopatía retroperitoneal paraaórtica izquierda con componente quístico (fig. 2). La punción-aspiración guiada por TAC de la masa retroperitoneal obtuvo un material necrótico y el cultivo fue negativo. La paciente falleció 6 días más tarde en el seno de un cuadro séptico. El injerto renal pesó 300 g y midió 13 × 8 × 6,5 cm, mostrando una superficie irregular con zonas de aspecto cicatricial y otra más extensa de 10 × 3 cm correspondiente a un infarto cortical. La pelvis renal se encontraba sustitui-



Fig. 1.—TAC abdominal mostrando en la fosa ilíaca derecha el injerto renal aumentado de tamaño.



Fig. 2.—TAC abdominal mostrando una linfadenopatía retroperitoneal durante la punción-aspiración. Nótese la aorta calcificada y los riñones nativos atróficos.

da por abundante tejido de aspecto adiposo. La histología renal mostró extensos depósitos de un material fibrilar eosinófilo y amorfo, que fue Rojo Congo positivo y presentó birrefringencia verde manzana con la luz polarizada. Los estudios histológicos caracterizaron el amiloide como AA. Los depósitos esclerosaban casi por completo más del 95% de los glomérulos, y se observaron también en las membranas basales tubulares, en el intersticio y en los vasos sanguíneos (fig. 3). El intersticio presentaba infiltrados inflamatorios crónicos mononucleares, predominantemente linfoides. Además, la autopsia mostró una amiloidosis sistémica afectando hígado, vesícula, bazo, páncreas, esófago, estómago, intestino, riñones, suprarrenales, endocardio, bronquios,

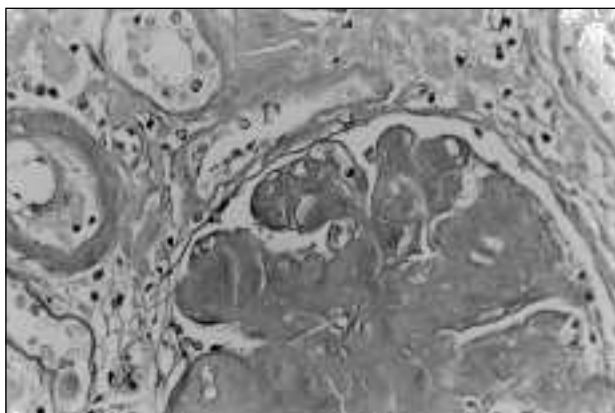


Fig. 3.—Glomérulo del injerto mostrando un acúmulo masivo de material acelular, homogéneo y eosinofílico, típico del amiloide. Los depósitos amiloides también estaban presentes en las arteriolas, en la membrana basal tubular y en el intersticio. HE  $\times$  400.

pleura, peritoneo, útero, ovarios y plexos coroideos. Otros hallazgos fueron linfadenopatías hiliares, mediastínicas y retroperitoneales. Los estudios histológicos de las mismas mostraron grandes áreas de necrosis de contornos geográficos con restos celulares, bordeadas por una reacción granulomatosa de pequeñas células epitelioides, ocasionales células gigantes multinucleadas con citoplasma vacuolado, un infiltrado periférico de linfocitos y células plasmáticas, y granulomas histiocitarios con leucocitos en el centro. Existían también granulomas necrotizantes aislados, con un infiltrado periférico de linfocitos e histiocitos, afectando al hígado, pulmón y páncreas. El peritoneo mostró una proliferación fibroblástica con un infiltrado de histiocitos y células plasmáticas, con material necrótico leucocitario en la superficie. Las tinciones y cultivos para tuberculosis, bacterias y hongos fueron negativos. En conjunto, todos estos hallazgos fueron sugestivos de una enfermedad granulomatosa crónica.

El hígado y el otro riñón del mismo donante que fueron trasplantados a otros tantos receptores mantenían excelente función.

## DISCUSIÓN

La enfermedad granulomatosa crónica consiste en una inmunodeficiencia hereditaria resultante de la disfunción del sistema NADPH oxidasa en las células leucocitarias fagocíticas. El déficit de esta oxidasa, responsable de la producción de metabolitos de oxígeno microbicidas, produce una reducción de la capacidad de eliminar bacterias catalasa-positivas y

hongos, haciendo que los pacientes afectados sean susceptibles a infecciones piogénicas recurrentes<sup>1-9</sup>. La formación de granulomas es inducida por la localización de focos no resueltos conteniendo bacterias. La afectación del tracto urinario se ha comunicado en el 38% de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, consistiendo en infecciones urinarias y obstrucciones debido a la formación de granulomas que producen eventualmente estenosis y abscesos renales<sup>5</sup>. Algunos pacientes tienen una producción residual de metabolitos reactivos de oxígeno, lo que explica que algunos de estos pacientes con enfermedad granulomatosa crónica puedan escapar a la detección hasta la edad adulta<sup>7,8</sup>. El diagnóstico clínico se realiza mediante el test NBT o un ensayo de quimioluminiscencia de los granulocitos. El tratamiento consiste en el empleo de antibióticos profilácticos e interferón gamma. En ciertos casos puede ser necesario la transfusión de granulocitos y la utilización del factor estimulador de las colonias de granulocitos. Recientemente se ha utilizado el trasplante de médula ósea, tanto alogénico como de células madre, y parecen prometedores los datos preliminares sobre el uso de la terapia génica<sup>9</sup>.

Nuestra paciente manifestó varios hechos clínico-patológicos singulares. En primer lugar, en ausencia de otras causas favorecedoras predisponentes de las infecciones urinarias, es probable que las mismas estuvieran favorecidas por un déficit inmune. Aunque no pudieron realizarse tests que demostraran el defecto fagocítico, la historia clínica y los hallazgos necrópsicos, con la presencia de granulomas necrotizantes a distintos niveles, fueron sugestivos de enfermedad granulomatosa crónica.

En segundo lugar, durante el primer período de su enfermedad, los datos clínicos y de laboratorio mostraron evidencias de que las infecciones urinarias de repetición y el desarrollo de pielonefritis crónica, pudo ser la causa etiológica de la nefropatía intersticial crónica que condujo a la insuficiencia renal terminal.

En tercer lugar, durante el período de trasplante, la persistencia de focos sépticos ocultos y/o la actividad de la enfermedad granulomatosa, pudieron ser la causa de la inflamación crónica que dio lugar a la amiloidosis *de novo* del injerto renal y también a la amiloidosis sistémica. Es posible que el tratamiento inmunosupresor influyera en la evolución de la amiloidosis predisponiendo a la reactivación de las infecciones latentes.

Finalmente, además de la excepcionalidad de la asociación de amiloidosis AA *de novo* del injerto y la enfermedad granulomatosa crónica, el presente caso contiene una singularidad especial en la forma de presentación y en la evolución, dada la ausen-

cia de otras manifestaciones clínicas sistémicas orientativas. La amiloidosis sistémica, incluyendo sus manifestaciones renales, se considera que es una enfermedad lentamente progresiva. Sin embargo, la evolución de nuestro caso demostró que el desarrollo de las manifestaciones renales de la enfermedad puede ser extremadamente rápido. Cabe señalar que el injerto funcionó bien y estuvo libre de proteinuria durante más de 3 años. Posteriormente, presentó proteinuria que se fue incrementando hasta desarrollar un síndrome nefrótico con deterioro rápido de la función renal, que en el plazo de algo más de 2 años condujo a la pérdida total de función del injerto.

La amiloidosis puede recidivar en el riñón trasplantado si persiste la actividad inflamatoria<sup>19-21</sup>. Sin embargo, la pérdida del injerto renal secundaria a recidiva de la enfermedad amiloide es bastante infrecuente<sup>19-23</sup>, ya que la progresión sistémica de la enfermedad produce antes una rápida disfunción cardíaca, gastrointestinal, suprarrenal, vascular o neurológica. Existe la posibilidad de que nuestra paciente no tuviera una amiloidosis *de novo*, sino que fuera una recidiva sobre el injerto de una amiloidosis previa. Sin embargo, la ausencia de datos clínicos o analíticos sugestivos de amiloidosis sistémica antes del comienzo del tratamiento con diálisis, hacen esta posibilidad poco probable, aunque no la descarta de un modo absoluto. Por consiguiente, la amiloidosis observada en el injerto renal, y también en el resto de los órganos afectados, pudo ser una manifestación secundaria producida por los procesos infeccioso-inflamatorios ocurridos durante los 66 meses de vida del trasplante.

Por otra parte, la amiloidosis *de novo*, tanto primaria como secundaria, en el injerto renal es un hecho excepcional. Harrison y cols.<sup>23</sup>, comunicaron un caso de amiloidosis AA *de novo* en un injerto renal 16 años después del trasplante, y recientemente se han comunicado otros 2 casos de amiloidosis AL *de novo* en un injerto renal, 7 y 10 años después del trasplante<sup>24,25</sup>. Sin embargo, la amiloidosis primaria o secundaria *de novo* no se ha asociado previamente con pérdida del injerto. Hasta donde nosotros conocemos, nuestra paciente representa el primer caso con tal combinación de hechos clínico-patológicos.

En resumen, la aparición de proteinuria de rango nefrótico en pacientes con un injerto renal y una orina persistentemente infectada, debe alertar de la posibilidad de desarrollo de amiloidosis secundaria. En cualquier paciente con infecciones urinarias de repetición sin causa favorecedora aparente y amiloidosis secundaria debe descartarse una enfermedad granulomatosa crónica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. De Seigneux R, Kanfer A, Terrioux P, Sraer JD, Whitworth JA: Renal amyloidosis in chronic granulomatous disease. *Br Med J* 4: 230, 1974.
2. Yamazaki H, Nishi S, Chou T, Nakagawa Y, Shimada H, Nuno K, Imajoh-Ohmi S, Yoshioka K, Arakawa M: Two brothers with p47-phox-deficient chronic granulomatous disease associated with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transpl* 10: 2334-2336, 1995.
3. Schmitt CP, Schärer K, Waldherr R, Seger RA, Debatin KM: Glomerulonephritis associated with chronic granulomatous disease and systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transpl* 10: 891-895, 1995.
4. Alibadi H, Gonález R, Quie PG: Urinary tract disorders in patients with chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 321: 706-708, 1989.
5. McClellan MW, Malech K, Berman A: The urological manifestation of chronic granulomatous disease. *J Urol* 147: 1314-1318, 1992.
6. Frifelt JJ, Schonheyder K, Valerius NH, Strate M, Starklint H: Chronic granulomatous disease associated with chronic glomerulonephritis. *Acta Paediatr Scand* 74: 152-157, 1985.
7. Liese JG, Vendrossek V, Jansson A, Petropoulou T, Kloos S, Gahr M, Belohradsky BH: Chronic granulomatous disease in adults. *Lancet* 327: 220-223, 1995.
8. Dinauer MC, Klempner MS, Newburger PE, Shapiro BL: Chronic granulomatous disease presenting in a 69 year-old man. *N Engl J Med* 325: 1786-1790, 1991.
9. Segal BK, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, Holland SM: Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine* 79: 170-200, 2000.
10. Querfeld U, Waldherr R, Twittenhoff W, Möhring K, Schärer K: Generalized amyloidosis secondary to xanthogranulomatous pyelonephritis. *Eur J Pediatr* 145: 565-568, 1986.
11. Garber BB, Cendron M, Cohen R, Witmore KE: Xanthogranulomatous pyelonephritis and amyloidosis: a rare association. *J Urol* 142: 114-116, 1989.
12. Lauzurica R, Felipe A, Serra A, Saladie JM, Montserrat E, Encabo B, Caralps A: Xanthogranulomatous pyelonephritis and systemic amyloidosis: report of 2 new cases and the natural history of this association. *J Urol* 146: 1603-1606, 1991.
13. Caravaca F, Herrera JM, Cubero JJ, Pizarro JL, Arrobas M, Robles R, Saez Santamaría J, Sánchez-Casado E: Systemic amyloidosis (type AA) in end-stage renal failure patients due to chronic pyelonephritis. *Nephron* 59: 510-511, 1991.
14. Akhtar M, Qunibi W: Bilateral xanthogranulomatous pyelonephritis involving native kidneys in a renal transplant recipient. Association with renal cell carcinoma and amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 20: 289-293, 1992.
15. Mazuecos A, Araque A, Sánchez R, Martínez MA, Gúemes A, Rivero M, Praga M: Systemic amyloidosis secondary to pyonephrosis. Resolution after nephrectomy. *Nephrol Dial Transpl* 11: 875-878, 1996.
16. Rivera F, Egea JJ, Gil CM, Trigueros M, Olivares J: Systemic amyloidosis secondary to xanthogranulomatous pyelonephritis. *Nephrol Dial Transpl* 13: 2416-2417, 1998.
17. Bronsoms JM, Vallés M, Mas H, Sant F, Llobet M: Pielonefritis xantogranulomatosa y amiloidosis sistémica. *Nefrología* 15: 371-374, 1995.
18. Almirall J, López T, Sáez A, Gratacós J, Prats J: Amiloidosis sistémica secundaria a pielonefritis xantogranulomatosa. *Nefrología* 21: 505-508, 2001.
19. Schena FP, Pannarale G, Carbonara MC: Clinical and therapeutic aspects of renal amyloidosis. *Nephrol Dial Transpl* 11 (Supl. 9): 63-68, 1996.

20. Pasternack A, Ahonen J, Kuhlback B: Renal transplantation in 45 patients with amyloidosis. *Transplantation* 42: 598-601, 1986.
21. Hartmann A, Holdaas H, Fauchald P, Nordal KP, Berg KJ, Talseth T, Leivestad T, Brekke LB, Flatmark A: Fifteen years' experience with renal transplantation in systemic amyloidosis. *Transplant Int* 5: 15-18, 1992.
22. Sobh K Refaie A, Moustafa F, Shokeir A, Hassan N, Sally S, Ghoneim M: Study of live donor kidney transplantation outcome in recipients with renal amyloidosis. *Nephrol Dial Transpl* 9: 704-708, 1994.
23. Harrison KL, Alpers, CE, Davis CL: De novo amyloidosis in a renal allograft: a case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 22: 468-476, 1993.
24. Le QC, Wood TC, Alpers CE: De novo AL amyloid in a renal allograft. *Am J Nephrol* 18: 67-70, 1998.
25. Dysseleer A, Michaux L, Cosyns JP, Goffin E, Hermans C, Pirson Y: Benign monoclonal gammopathy turning to AL amyloidosis after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 34: 166-169, 1999.