

El rechazo tardío en el trasplante renal

J. ANDREU, A. CARALPS, A. BRULLES, A. TORRAS*, R. SOLA, M. J. RICART, F. OPPENHEIMER, J. ANDREU, J. VILARDELL y E. ESTELLER.

RESUMEN

A través del estudio de 108 trasplantados con más de un año de evolución se han identificado tres tipos distintos de rechazo tardío.

Tipo I. Es en todo superponible al rechazo agudo celular precoz, con evidente sintomatología clínica, proteinuria y descenso del aclaramiento de creatinina con respuesta al tratamiento con dosis altas de corticoides.

Tipo II. Este tipo de rechazo carece de sintomatología clínica y se detecta por un súbito descenso del funcionalismo del injerto, sin proteinuria ni hipertensión arterial o siendo muy moderadas. Llama la atención la escasa respuesta al tratamiento y en general la tendencia a la estabilización posterior de los valores de creatinina sérica. El estudio histológico demuestra que las lesiones asientan fundamentalmente en los vasos y en el intersticio. En el intersticio se combinan lesiones de tipo fibroso con áreas focales infiltradas por células inflamatorias. Las alteraciones vasculares consisten en hinchazón y vacuolización del endotelio arterial con reducción de su luz.

Tipo III. En este tipo de rechazo destacan la existencia de una proteinuria e hipertensión generalmente importantes con una reducción gradual y progresiva del funcionalismo del injerto hasta llegar a la insuficiencia renal terminal. La sintomatología clínica es muy escasa o inexistente. Su patología es fundamentalmente del tipo glomerular con engrosamiento y reduplicación de la membrana basal.

Palabras clave: Rechazo. Trasplante renal.

SUMMARY

From the analysis of 108 transplanted patients a year or over after surgery, three different types of late rejection in renal transplantation have been identified.

Type I is similar to early acute interstitial rejection with evident clinical symptomatology, proteinuria, decrease of renal function and with a positive response to treatment.

Type II presents complete lack of clinical symptomatology and sudden impairment of renal function either without proteinuria or hypertension or with very slight modifications of them. Response to treatment in this kind of rejection is poor. Its pathology is mainly vascular with sclerotic interstitial damage and small areas of cellular infiltration.

Type III presents no clinical symptomatology, but very important proteinuria and hypertension, with a gradual and progressive reduction of kidney function leading to renal failure. There is no response to treatment. Its pathology is mainly glomerular with a double contour of basement membrane. Vascular and interstitial lesions may also be observed.

Key words: Renal transplantation. Rejection.

INTRODUCCION

Una adecuada clasificación, así como la correcta identificación de las distintas formas clínicas de rechazo en el trasplante renal, tiene un gran interés no solamente académico, sino también práctico en el momento de intentar

una acción terapéutica y emitir un pronóstico. Desde el punto de vista terapéutico, mientras ciertos tipos de intolerancia responden bien a dosis elevadas de corticoides¹⁻³; otros, por el contrario, se muestran resistentes^{4,5}. Desde el punto de vista evolutivo, hay formas de rechazo que conducen a la insuficiencia renal terminal de forma progresiva e infrenable, mientras que otras, afectando el funcionalismo del injerto en etapas autolimitadas, se mantienen estables largos períodos de tiempo^{6,7}.

Unidad de Trasplante Renal.

* Servicio de Nefrología.

Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.

De manera bastante uniforme se suelen distinguir cuatro formas de rechazo: sobreagudo, agudo vascular, agudo intersticial y crónico^{8,9}.

Los tres primeros se califican de precoces porque aparecen en un período próximo a la intervención, mientras que el rechazo crónico se califica de tardío ya que suele aparecer en un tiempo más posterior. Se comprende que según dónde se coloque el límite que separa los rechazos precoces de los tardíos, en 6 ó 12 meses, pueden aparecer más formas agudas en la fase tardía o más formas crónicas en la fase precoz. Por rechazo crónico suele entenderse una agresión inmunológica del injerto que cursando sin manifestaciones clínicas lleva a la pérdida funcional del mismo de forma progresiva.

A través de nuestra experiencia, creemos poder definir formas clínicas distintas de rechazo tardío. El estudio patológico de los rechazos biopsiados sugieren formas histológicas distintas para estas distintas formas clínicas.

MATERIAL Y METODOS

Hemos revisado los 108 trasplantes renales con más de un año de evolución, efectuados en nuestro centro desde abril de 1968 a agosto de 1979. Hemos estudiado los 24 episodios de rechazo aparecidos después del primer año del trasplante en estos enfermos. De estos 108 pacientes, en 41 el riñón procede de un hermano HLA idéntico, en 43 de un donante emparentado semiidéntico y en 24 de un cadáver.

Los criterios diagnósticos de rechazo tardío se basaron en una afectación del funcionalismo del injerto que apareciendo después del primer año del trasplante no tenía otra explicación razonable que el mecanismo inmunológico. Este diagnóstico se ha visto confirmado con el estudio anatomopatológico cuando éste se practicó.

RESULTADOS

Hemos diagnosticado un total de 24 episodios de rechazo tardío en 21 trasplantados. La incidencia de rechazo tardío en nuestra casuística es llamativamente baja y se explica por el elevado porcentaje de riñones procedentes de donante emparentado.

Hemos encontrado tres tipos de rechazo tardío:

a) Tipo I

Este rechazo lo hemos identificado en una sola ocasión. Se manifestó a los 16 meses del trasplante con fiebre, descenso de la diuresis, aumento de peso, proteinuria y ascenso de los valores de creatinina sérica. Se trató con prednisona a dosis elevadas, consiguiéndose una recuperación «ad integrum». A los 6 años de este episodio los valores de creatinina sérica siguen siendo normales, la proteinuria es negativa y hay normotensión arterial. Este tipo de rechazo es totalmente superponible al rechazo agudo celular precoz^{1,10,11}.

El hecho de que este rechazo presentara la clínica y la

buen respuesta al tratamiento del rechazo agudo celular precoz nos indujo a omitir la biopsia renal.

b) Tipo II

Este tipo de rechazo se presentó en 17 ocasiones (tabla I). Es muy llamativa la ausencia de sintomatología clínica. Se detectó mediante exámenes bioquímicos de rutina, efectuados a intervalos de 1 a 3 meses, por un súbito ascenso de las cifras de creatinina plasmática sin proteinuria ni hipertensión arterial o siendo muy moderadas, de forma que el clínico sospecha un error de laboratorio que no se confirma. El tratamiento habitual del rechazo nunca ha conseguido una recuperación completa. Nos ha llamado la atención la tendencia a la estabilización posterior de los valores de creatinina plasmática, una vez presentado cierto grado de deterioro funcional. Sin embargo, a pesar de la escasa tendencia a evolucionar progresivamente hacia la insuficiencia renal terminal, estos episodios pueden repetirse a intervalos más o menos largos en un mismo paciente y llevar a través de varios brotes al fracaso renal terminal. A este tipo de rechazo nosotros lo hemos denominado «rechazo súbito».

Diez de los 17 trasplantados con «rechazo súbito» tenían previamente un nivel de creatinina plasmática normal o casi normal (tabla II). Todos fueron tratados con corticoides a dosis elevadas. En 7 casos los valores de creatinina plasmática se mantienen estables durante un período que va de 6 a 78 meses, e incluso en 3 de ellos se observa una mejoría aunque parcial y transitoria. La estabilización de los valores de creatinina plasmática nos ha parecido ser independiente del tratamiento corticoideo, por cuanto esta estabilización parece existir antes de iniciar el tratamiento en los casos en que se retrasó el mismo al insistir en la confirmación de la afectación fun-

TABLA I

RECHAZO TARDIO TIPO II

Paciente	Tiempo postrasp.	Proteinuria	Tensión arterial
A. A.	39	980 mg/24 h.	160/100
F. M.	32	—	120/75
V. L.	12	—	135/80
D. C.	35	790 mg/24 h.	120/80
C. T.	18	460 mg/24 h.	140/95
M. I.	18	919 mg/24 h.	160/80
J. S.	35	—	135/85
F. B.	33	—	120/70
P. C.	13	—	130/80
P. C.	29	440 mg/24 h.	140/95
P. C.	62	570 mg/24 h.	140/95
J. I.	12	320 mg/24 h.	160/100
J. L.	14	418 mg/24 h.	120/80
E. M.	12	3.200 mg/24 h.	130/80
A. M.	28	400 mg/24 h.	150/100
M. F.	12	—	135/70
J. G.	14	—	110/65

Tiempo postrasp. = Intervalo en meses del trasplante renal al momento del rechazo.

TABLA II

RECHAZO TARDIO TIPO II

Paciente	Tiempo postrasp.	Función renal previa normal o casi normal				
		Proteinuria (mg/24 h.)	Tensión arterial	Cr. Pl. en rechazo	Respuesta a tratamiento	Estabilidad funcional
F. M.	32	—	120/75	2,5	No	58
V. L.	12	—	135/80	2,4	Parcial	78
C. T.	18	460	140/95	15,0	No	—
J. S.	35	—	135/85	13,3	No	—
F. B.	33	—	120/70	2,9	Parcial	30
P. C.	13	—	130/80	1,6	No	16
J. I.	12	320	160/100	2,0	No	43
J. L.	14	418	120/80	3,3	Parcial	20
M. F.	12	—	140/100	1,7	No	6
J. G.	14	—	110/65	2,9	No	—

Tiempo postrasp. = Tiempo transcurrido en meses del trasplante al momento del diagnóstico del rechazo.

Cr. Pl. en rechazo = Creatinina plasmática en mg. % al diagnóstico de rechazo.

Estabilidad funcional = Tiempo en meses con valores de creatinina plasmática estabilizados.

cional o en espera de realizar la biopsia renal. Por otra parte, esta estabilización es independiente del plazo probablemente transcurrido desde la aparición del rechazo a la instauración del tratamiento (más prolongado en los casos que se controlaban cada 3 meses que en los que lo hacían cada mes). En un caso la función renal fue evolucionando a la insuficiencia renal terminal a pesar del tratamiento. En los dos casos restantes, en que se diagnosticó el rechazo con valores de creatinina plasmática superiores a 10 mg. %, no se obtuvo ninguna respuesta al tratamiento.

En 7 ocasiones el episodio de «rechazo súbito» aparece en trasplantados con niveles previos de creatinina plasmática elevados (superiores a 1,9 mg. %) (tabla III). En 4 pacientes se diagnostica el rechazo con valores de creatinina plasmática superiores a 10 mg. % sólo se tratan 2 de ellos sin conseguir ningún resultado. En los otros 3 pacientes los niveles de creatinina sérica permanecen estables durante un período que va de 6 a 33 meses, a pesar de no aplicar corticoterapia.

Se realizó estudio histológico en 8 de los 17 trasplantados que presentaron un rechazo tardío tipo II o «súbito». Cabe destacar que las únicas lesiones glomerulares

apreciables eran de tipo isquémico (Fig. 1) mientras que la lesión fundamental se asentaba en los vasos y en el intersticio. En el intersticio se combinaban lesiones de tipo fibroso con áreas focales infiltradas por células inflamatorias (Fig. 2). Las alteraciones vasculares consistían fundamentalmente en hinchazón y vacuolización del endotelio arteriolar con reducción de su luz (Fig. 3). Las biopsias realizadas más tardíamente muestran casi exclusivamente fibrosis intersticial con engrosamiento arteriolar variable.

c) Tipo III

El último tipo de rechazo tardío lo hemos observado en 6 trasplantados (tabla IV), que presentaron las características típicas del denominado «rechazo crónico»^{8,9,12,13,14}, ausencia de sintomatología clínica, aumento lento y progresivo de las cifras de creatinina sérica que conduce solapadamente a la insuficiencia renal terminal, generalmente con proteinuria importante e hipertensión arterial. La proteinuria en estos enfermos oscila entre 1,2 y 4,0 gr/h. En dos de ellos existía síndrome nefrótico. Se

TABLA III

RECHAZO TARDIO TIPO II

Paciente	Tiempo postrasp.	Función renal previa afectada					Respuesta a tratamiento	Estabilidad funcional
		Proteinuria (mg/24 h.)	Tensión arterial	Cr. pl. en rechazo	Tratamiento			
A. A.	39	980	160/100	14,0	Sí	No	—	
D. C.	35	790	120/80	10,0	Sí	No	—	
M. I.	18	919	160/80	15,2	No	—	—	
P. C.	29	440	140/95	2,4	No	—	33	
E. M.	12	3.200	130/80	10,2	No	—	—	
A. M.	28	400	150/100	3,8	No	—	10	
P. C.	62	570	140/95	4,5	No	—	6	

Tiempo postrasp. = Tiempo transcurrido en meses del trasplante al diagnóstico de rechazo.

Cr. pl. en rechazo = Creatinina plasmática en mg. % al diagnóstico de rechazo.

Tratamiento = Dosis elevadas de prednisona.

Estabilidad funcional = Tiempo en meses con valores de creatinina plasmática estabilizados.



Fig. 1

Rechazo tardío tipo II: Glomérulo con lesiones de tipo isquémico.

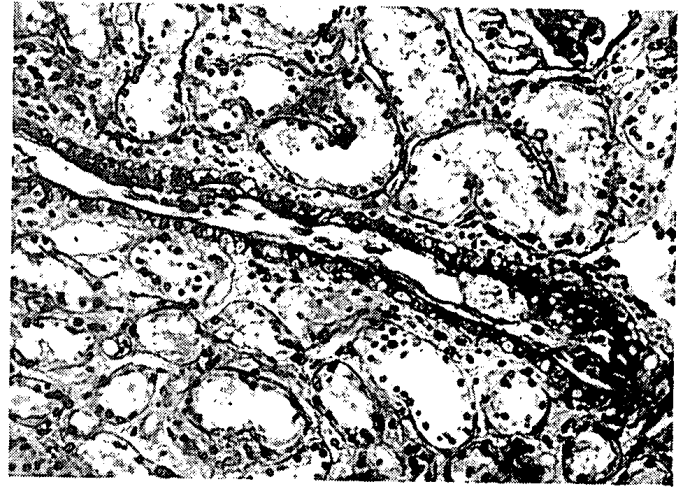


Fig. 3

Rechazo tardío tipo II: Imagen vascular que muestra hinchazón y vacuolización del endotelio con reducción de su luz.

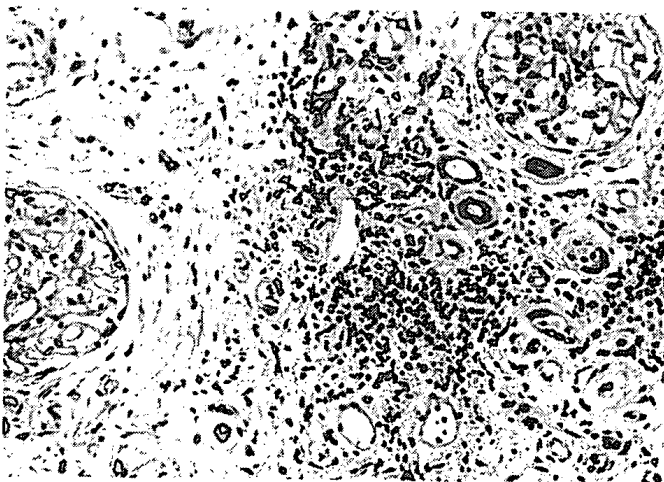


Fig. 2

Rechazo tardío tipo II: Imagen del intersticio con lesiones de tipo fibrosos y áreas focales infiltradas por células inflamatorias.

por una lesión predominantemente glomerular, con engrosamiento y reduplicación electro-luciente de la membrana basal (Fig. 4). Estas lesiones típicamente glomerulares se acompañaban de grados variables de fibrosis intersticial y engrosamiento de la pared vascular.

DISCUSION

En el campo del rechazo tardío existe una importante confusión entre los distintos autores: con facilidad se emplea el término «rechazo tardío» como equivalente a «rechazo crónico» y éste, desde el punto de vista clínico, se suele definir como un lento y progresivo deterioro del injerto que lleva irremisiblemente a la pérdida funcional del mismo^{8,12,14}. Desde el punto de vista histológico, se suelen conocer varias formas de rechazo crónico, uno con lesión predominantemente glomerular y otros con lesión predominantemente vascular y/o intersticial^{9,15}.

Según nuestra experiencia el rechazo propiamente crónico es el tipo III, y siempre las lesiones que hemos visto son las glomerulares descritas anteriormente, aunque puedan acompañar lesiones vasculares y/o intersticiales al igual que en cualquier glomerulopatía evolucionada.

detectó hipertensión arterial en 4 de los 6 pacientes. No hubo respuesta a la corticoterapia en los 2 únicos casos en que se aplicó.

Desde el punto de vista histológico, esta última forma de rechazo se caracterizaba en los 4 casos biopsiados

TABLA IV

RECHAZO TARDIO TIPO III

Paciente	Tiempo postrasp.	Proteinuria (g/24 h.)	Tensión arterial	Cr. pl. en rechazo	Tratamiento	Evolución
F. C.	19	3,0	180/120	1,3	Sí	13,0 mg. % en 23 m.
F. L.	89	5,0	145/90	1,1	No	1,9 mg. % en 11 m.
V. L.	88	1,2	140/90	1,2	No	2,2 mg. % en 10 m.
F. P.	13	7,0	170/110	1,3	No	14,1 mg. % en 80 m.
A. O.	12	4,0	180/110	1,4	Sí	3,0 mg. % en 24 m.
M. H.	13	4,0	140/95	2,0	No	3,8 mg. % en 19 m.

Tiempo postrasp. = Tiempo transcurrido en meses del trasplante al diagnóstico de rechazo.

Cr. pl. en rechazo = Creatinina plasmática en mg. % al diagnóstico de rechazo.

Tratamiento = Dosis elevadas de prednisona.

Evolución = Nivel de creatinina plasmática a los meses indicados desde el diagnóstico de rechazo.



Fig. 4

Rechazo tardío tipo III: Detalle del glomérulo en que se aprecia reduplicación electro-lucente de la membrana basal.

nada. La clínica es siempre anodina y se aprecia una progresiva elevación de las cifras de creatinina sérica, proteinuria e hipertensión arterial importantes, así como una marcada tendencia a evolucionar a la insuficiencia renal terminal.

Un rechazo tardío que aparece sin sintomatología clínica, y que se manifiesta por un brusco ascenso en los niveles de creatinina sérica que posteriormente se mantienen estabilizados durante largos períodos de tiempo, con ausencia de proteinuria e hipertensión o siendo éstas muy moderadas (tipo II), creemos debe diferenciarse claramente tanto del rechazo propiamente crónico (tipo III) como del que está descrito por muchos autores como superponible totalmente al agudo celular precoz, pero que aparece más tardíamente y que creemos queda bien ejemplarizado en el caso descrito más arriba como tipo I, a pesar de no haber realizado estudio patológico.

Ultimamente han aparecido publicaciones que hablan de «rechazos agudos asintomáticos» en las fases tardías del trasplante^{16,17}. RIFLE¹¹, en una revisión de los rechazos tardíos del grupo de Lyon, identifica una forma de rechazo semejante a nuestro tipo II, bajo el nombre de rechazo progresivo, que en su opinión evoluciona durante un período que va de 2 semanas a 2 meses para quedar luego estabilizado y que distingue de las formas agudas y crónicas. Creemos que estas formas de rechazo tardío son las que nosotros hemos identificado como tipo II. Las lesiones histológicas apreciadas en el rechazo tardío tipo II nos parecen más focales y menos inflamatorias que aquellas identificadas en los rechazos agudos precoces: en el rechazo agudo vascular la afectación de los vasos es más difusa y generalizada y en el agudo celular el componente inflamatorio implica prácticamente a todo el intersticio.

Nuestros resultados están de acuerdo con otros autores^{4,18} en el sentido de observar un relativo peor pronóstico en los rechazos con predominio de lesiones vasculares y menos componente inflamatorio.

El reconocimiento del rechazo tipo II o «súbito», tanto desde el punto de vista clínico como histológico, es importante ya que evita insistir en tratamientos poco eficaces. Creemos de interés definir al rechazo tardío tipo III o «glomerulopatía del trasplante» como única forma verdadera de rechazo crónico, considerando al «rechazo crónico vascular y/o intersticial» como secuela de uno o varios brotes de rechazo tardío tipo II.

Debemos señalar que esta forma de rechazo que describimos como súbito o tardío tipo II la hemos visto con relativa frecuencia dentro del primer año de evolución del injerto, aunque nunca dentro de los tres primeros meses.

BIBLIOGRAFIA

1. TURCOTTE, J. A.; FEDUSKA, N. J.; CARPENTER, E. W.; McDONALD, F. D., y BACON, G. E.: «Rejection crises in human renal transplant recipients». *Arch. Surg.*, 105: 230, 1972.
2. GRAY, D.; DAAR, A.; SHEPH, E. R. H.; OLIVER, D. D., y MORRIS, P. J.: «Oral versus intravenous high-dose steroid treatment of renal allograft rejection. The Big Shot or Not?». *Lancet*, 1: 117, 1978.
3. SHERIFF, M. H. R.; YAYHA, T., y LEE, H. A.: «Is azathioprine necessary in renal transplantation?». *Lancet*, 1: 118, 1978.
4. KINKELSTEIN, F. O.; SIEGEL, N. J., y BASTL, C.: «Kidney transplant biopsies in the diagnosis and management of acute renal rejection reactions». *Kidney Int.*, 10: 171, 1976.
5. PETERS, T. G.; BRANNEN, G. E., y WEIL III, R.: «Acute rejection episodes and long-term transplant function». *Arch. Surg.*, 114: 574, 1979.
6. BILENKO, M. V.: «Early subclinical signs of rejection of renal allografts». *Transplant. Proc.*, 11 (2): 1222, 1979.
7. FINKELSTEIN, F. O.; LYTTON, B.; SCHIFF, M., y BLACK, H. R.: «Rejection episodes and patient and graft survival after renal transplantation». *Clin. Nephrol.*, 3: 217, 1975.
8. HAMBURGER, J.; CROSNIER, J., y GRUNFELD, J. P.: «Nephrologie». Ed. Flammarion, 1346, 1979.
9. CHURG, J.; SPARGO, B. H.; MOSTOFI, F. K., y ABELL, M. R.: «Kidney disease: present status». Ed. Williams and Wilkins Co., 327, 1979.
10. VINEYARD, G. C.; FADEM, S. Z.; DMOCHOWSKI, J.; CARPENTER, C. B., y WILSON, R. E.: «Evaluation of corticosteroid therapy for acute renal allograft rejection». *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 138: 225, 1974.
11. RIFLE, G.; REVILLARD, J. P.; BLANC-BRUNAT, N.; DUBERNARD, J. M., y TRAEGER, J.: «Les crises tardives en transplantation rénale». III Cours International de Transplantation. Sinap, 267, 1973.
12. KREIS, H.: «Insuffisances rénales aiguës et rejet des reins transplantés». *Nouvelle Press Méd.*, 8: 2943, 1979.
13. WILLIAMS, G. M.; HAAR, A.; PARKS, L. C., y KRAJEWSKY, C. A.: «Endothelial changes associated with hyperacute, acute and chronic renal allograft rejection in man». *Transplant. Proc.*, 5: 819, 1973.
14. WILLIAMS, G. M.: «Status of renal transplantation today». *Surg. Clin. of North Am.*, 58: 273, 1978.
15. BONOMINI, A.; VANGELISTA, A.; STEFONI, S., y FRASCA, G.: «The clinical value of renal biopsy and transplantation». *Transplant. Proc.*, 11 (2): 1223, 1979.
16. BROWN, E. A.; SIEGEL, N. J., y FINKELSMEIN, F. O.: «Symptomless acute renal transplant rejection». *JAMA*, 239: 2256, 1978.
17. O'REGAN, S., y ROBITAILLE: «Asymptomatic acute rejection crisis after renal cadaveric transplantation». *Canad. Med. As.*, 122: 1122, 1980.
18. MAGIL, A.; RUBIN, J.; LADEWIG, J.; JOHNSON, M.; GOLDSTEIN, M. B., y BEAR, R. A.: «Renal biopsy in acute allograft rejection. Significance of moderate vascular lesions in long term graft survival». *Nephron*, 26: 180, 1980.