

Desaparición de los depósitos mesangiales glomerulares de un riñón de donante tras trasplante renal

A. J. PEREZ PEREZ, V. GUTIERREZ MILLET, J. J. NAVAS PALACIOS **, O. LEIVA *, R. DIAZ GONZALEZ *, A. BARRIENTOS, P. GALLAR RUIZ y J. L. RODICIO.

Servicios de Nefrología, Urología * y Departamento de Anatomía Patológica **, Ciudad Sanitaria «1.º de octubre». Madrid.

RESUMEN

El riñón de un donante con proteinuria fue trasplantado a un paciente urémico con nefroangioesclerosis. El estudio ultraestructural de una biopsia del injerto, tomada a los 30 minutos de la revascularización, demostró una glomerulonefritis con depósitos densos mesangiales. En una segunda biopsia, practicada a los 14 días, se observó la desaparición de los depósitos. La evolución clínica del trasplante fue favorable, alcanzando una función renal normal y desapareciendo la proteinuria.

A propósito del caso, se revisa la literatura previa sobre glomerulonefritis preexistentes en el riñón del donante y se discuten los mecanismos inmunopatogénicos que pueden intervenir en la desaparición de los depósitos.

Palabras claves: Glomerulonefritis en riñón de donante. Trasplante renal.

SUMMARY

A kidney from a cadaver donor with proteinuria was allografted in a receptor with chronic renal failure secondary to nephroangiosclerosis.

The ultrastructural study of a renal biopsy, performed 30 minutes after unclamping, showed electron dense mesangial deposits. Fourteen days later, the deposits cleared up in a new kidney biopsy. The graft achieved normal function, and proteinuria disappeared.

The subject of pre-existing glomerulonephritis on the donor's kidney is reviewed including the possible mechanisms by which the deposits disappear.

Key words: Donor's kidney glomerulonephritis. Renal transplantation.

INTRODUCCION

La aparición de una glomerulonefritis en un riñón trasplantado se considera habitualmente debida a una recurrencia de la enfermedad original del receptor, o si éste padecía una enfermedad no glomerular a la instauración de una glomerulonefritis «de novo». Entre las glomerulonefritis que pueden recidivar tras injerto renal podemos enumerar la nefropatía membranosa, la glomeruloesclerosis focal, la extracapilar (asociada o no a la presencia de anticuerpos antimembrana basal), la glomerulonefritis membrano-proliferativa tipo 1 y 2 y la nefropatía IgA. Al-

gunas nefropatías glomerulares secundarias a enfermedades sistémicas, como la púrpura de Schönlein-Henoch, el lupus y la diabetes, pueden también recurrir tras el injerto; del mismo modo lo pueden hacer nefropatías metabólicas y congénitas, como la oxalosis y cistinosis¹⁻⁵.

Algunas glomerulonefritis aparecen «de novo» tras el injerto de riñón, siendo uno de los ejemplos más recientes y mejor estudiados la glomerulonefritis inducida por citomegalovirus en trasplantados⁶.

Sin embargo, una tercera posibilidad debe tenerse en cuenta, y ella es que el riñón injertado al receptor tenga una glomerulonefritis preexistente antes del trasplante. Este es un hecho excepcional y las escasas observaciones existentes en la literatura demuestran que ello puede ocurrir como consecuencia de que la nefropatía del donante pasó inadvertida por falta de sintomatología clínica o expresividad analítica, estableciéndose el diagnóstico habitualmente en controles biopsicos intraoperatorios

Recibido: 23 de junio de 1982.
En forma definitiva: 28 de julio de 1982.
Aceptado: 5 de agosto de 1982.

Correspondencia:
Dr. V. Gutiérrez Millet.
Servicio de Nefrología.
C. S. 1.º de Octubre.
Carretera Andalucía, km. 5,400
Madrid.

efectuados con el fin de investigar las alteraciones renales inducidas por los diferentes métodos de preservación renal o ante la sospecha de rechazo hiperagudo. Que nosotros sepamos, se ha documentado histológicamente el injerto de riñones portadores de sarcoidosis y diabetes⁷, glomerulonefritis mesangial IgA⁸⁻¹¹ y una probable glomerulonefritis con depósitos de IgM⁸.

Presentamos el caso de un riñón procedente de un donante que tenía proteinuria que fue injertado a un receptor con nefropatía no inmunológica (nefroangioesclerosis). La biopsia de control intraoperatorio demostró que el injerto tenía depósitos mesangiales en la microscopia electrónica. En la evolución postoperatoria desapareció la proteinuria y en una segunda biopsia efectuada a los 14 días del trasplante los depósitos mesangiales habían desaparecido. Dos años después de efectuado el trasplante el riñón mantenía una función normal y no existía proteinuria ni alteraciones del sedimento.

CASO CLINICO

Varón de 31 años con historia de hipertensión arterial, en programa de hemodiálisis periódica desde abril de 1978 por uremia terminal secundaria a nefroangiosclerosis. Una biopsia renal practicada un año antes de entrar en diálisis había mostrado signos de isquemia y esclerosis glomerular extensa, destacando las lesiones vasculares, con engrosamiento intimal de vasos pequeños y oclusión total de algunas arterias interlobulillares. Afectación tubulointersticial importante. El diagnóstico histopatológico fue: nefroangiosclerosis; durante su permanencia en diálisis precisó transfusiones periódicas por anemia y recibía 225 microgramos/día de clonidina para control de su hipertensión.

Recibió, el 29-2-80, un trasplante de riñón de cadáver procedente del Francia-Trasplante. Dicho riñón procedía de un donante, varón, de 51 años, fallecido por traumatismo craneoencefálico. Se le desconocían antecedentes clínicos, pero el hospital que nos envió el riñón hacía constar en su informe que el donante presentaba una proteinuria de 0,99 g/l., con diuresis pre mortem de 200 ml/h., sin microhematuria. El tiempo de isquemia caliente fue de 3 minutos y 30 segundos. El riñón había sido perfundido con solución de Collins y mantenido en hipotermia, con una isquemia fría de 20 horas. Donante y receptor eran A, Rh positivo y el tipaje del sistema HLA del donante era: A1, A10, B18 y cuarto antígeno indeterminado. El receptor: A10, A19, B2, B18 (compartían dos antígenos). No se determinó DR. Las pruebas cruzadas pretrasplante fueron negativas. Tras valoración del caso se decidió practicar el trasplante, tomándose a los 30 minutos de terminar las suturas vasculares una biopsia del polo inferior del injerto (primera biopsia postrasplante). Se practicó sutura ureterovesical según técnica de Alférez. El injerto funcionó de forma inmediata, pero a los 14 días del postoperatorio se comprueba la existencia de una fístula urinaria a nivel ureteral, motivo por el que se practica una nueva intervención, con reimplantación pielo-piélica derecha. En el acto quirúrgico se tomó una nueva biopsia renal (segunda biopsia postrasplante). Tras esta operación el paciente recuperó una buena función renal, precisando a los 28 días postrasplante un choque de esteroides (1 gramo de metilprednisolona por día, durante 3 días) por cuadro de rechazo agudo, con excelente evolución. A los 34 días del injerto fue dado de alta con una creatinina sérica de 1,3 mg/dl. y un Ccr de 78 ml/min., siendo negativa la cuantificación de proteínas en la orina y no presentando alteraciones del sedimento urinario. En el control ambulatorio periódico, el paciente

ha permanecido hasta mayo 1982 normotenso, con creatininas en suero entre 1,3 y 1,5 mg/dl., sin proteinuria ni alteraciones del sedimento. Además del tratamiento de la crisis de rechazo el enfermo recibió prednisona y azatioprina a dosis convencionales.

Hallazgos histológicos

Primera biopsia postrasplante (a los 30 minutos del injerto): Fragmentos de cortical renal que contenía 16 glomérulos. En ellos se observaba una buena configuración de los ovillos, siendo las luces capilares permeables y no presentando las paredes capilares alteraciones significativas. Se observó un leve ensanchamiento de la matriz mesangial, con discreto incremento de las células mesangiales de tipo segmentario y focal. En los túbulos existían signos de necrosis y vacuolización del epitelio, predominantemente en los proximales. En el intersticio había discreto edema. Leve hiperplasia parietal de arterias y arteriolas. No se obtuvo material para inmunofluorescencia. En los estudios de microscopia electrónica se analizaron 5 glomérulos que presentaban moderada hipertrofia podocitaria, fusión pedicelar difusa, membranas basales de grosor y estructura uniforme, moderada proliferación de la matriz y células mesangiales, observándose frecuentes depósitos mesangiales (Fig. 1) y ocasionalmente subendoteliales. De modo difuso, tanto en glomérulos como en túbulos, existían signos de degeneración mitocondrial.



Fig. 1.—Micrografía electrónica de la primera biopsia renal. Se observan varios depósitos glomerulares densos mesangiales (flecha), alguno de ellos cerca de la vertiente subendotelial. En este corte se aprecia la posición de la célula mesangial (M) y endotelial (E) en relación con los depósitos. Son notables los signos degenerativos hidrópicos debidos a la isquemia por preservación hipotérmica del injerto ($\times 4.000$).

Diagnóstico: Glomerulonefritis mesangial con depósitos densos mesangiales, no tipificados con inmunofluorescencia. Necrosis tubular.

Segunda biopsia postrasplante (a los 14 días del injerto): Fragmento cortical renal con 25 glomérulos. En ellos se observaba una normal configuración de los ovillos. Luces capilares permeables y ausencia de alteraciones en las paredes capilares. En algunos glomérulos existía un mínimo incremento de la matriz mesangial sin aumento del número de células mesangiales. En el intersticio existía discreto edema y ocasionalmente pequeños focos de infiltración de células linfocitarias. Los túbulos tenían un epitelio conservado sin signos de necrosis. En los vasos no se vieron alteraciones relevantes. Con inmunofluorescencia no existía depósitos de IgA, IgG, IgM, IgE, C3, C4, C1q ni fibrinógeno. La microscopia electrónica permitió el estudio de

3 glomerulos, en los que se evidenció fusión pedicular focal de escasa intensidad, membranas basales de grosor y estructura uniformes. Frecuentes áreas electronúcidas o de estructura granular laxa en la vertiente mesangial de la membrana basal glomerular. De modo ocasional había áreas de rarefacción mesangial y acúmulos membranosos y vesiculares sugestivos de depósitos densos modificados. No se observan depósitos electrondensos en el mesangio ni en posición subendotelial (Fig. 2). Las células endoteliales eran normales, existiendo una mínima proliferación de matriz y células mesangiales.

Diagnóstico: Leves alteraciones mesangiales sugestivas de transformación de depósitos previos.

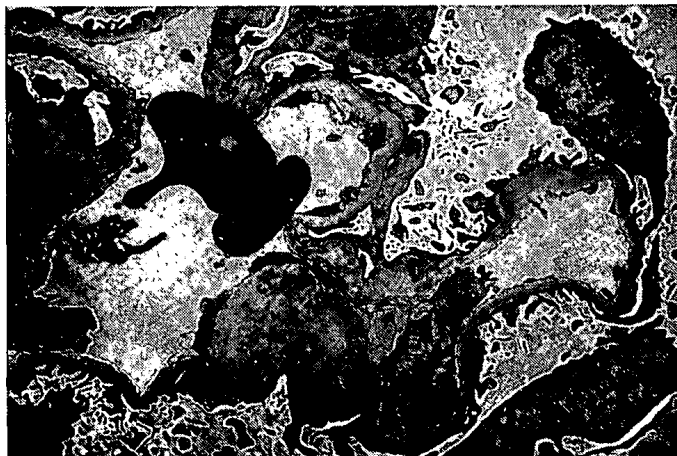


Fig. 2.—Micrografía electrónica de la segunda biopsia renal. En este corte hay ausencia total de depósitos. La membrana basal glomerular muestra alguna zona de engrosamiento irregular. Se advierte la recuperación de la morfología normal de las estructuras del ovillo capilar ($\times 3.200$).

DISCUSION

El injerto de un riñón con nefropatía preexistente en un receptor es un hecho excepcionalmente raro. MILLARD y cols. reportaron en 1970⁷ casos en que el riñón trasplantado era portador de lesiones de sarcoidosis y diabetes. Posteriormente, en 1976, en un estudio prospectivo de RIVIERE⁸ en que se practicó biopsias de control a los 30 minutos de las suturas vasculares, se detectó, entre 43 trasplantes, 5 riñones portadores de glomerulonefritis preexistentes con lesiones mesangiales focales o difusas. En 3 de estos casos había depósitos de IgA o IgM que sugerían depósitos de inmunocomplejos. Los donantes no habían presentado en vida evidencia clínica de nefropatía. Aunque en las biopsias de control postrasplante no se demostró la desaparición de los depósitos, la evolución clínica del injerto fue satisfactoria. TOLKOFF y cols.⁹ han descrito un paciente con nefropatía IgA en uremia terminal que recibió un riñón de su hermano, HLA idéntico, que era portador también de una nefropatía IgA asintomática. Ambos compartían el antígeno HLA-Bw35. La evolución fue favorable, pero sin control biopsico po-sinjerto.

Recientemente, SILVA y cols.¹⁰, en un caso de trasplante de cadáver en que el donante tenía una nefropatía IgA asintomática, demostraron con control histológico

que los depósitos de IgA desaparecieron del mesangio a los 40 días de efectuado el injerto. BERGER¹¹ también había descrito este hecho previamente.

En el caso que presentamos, el riñón de un donante con proteinuria fue injertado en un receptor afecto de nefroangiosclerosis. El hallazgo de depósitos densos mesangiales en la biopsia tomada a los 30 minutos de efectuadas las suturas vasculares, y que desafortunadamente no pudieron identificarse con inmunofluorescencia por problemas técnicos, nos hace pensar que el donante era portador de una glomerulonefritis mesangial, quizá una nefropatía IgA asintomática. A los 14 días de efectuado el injerto los depósitos habían desaparecido y la evolución del trasplante fue favorable, desapareciendo también la proteinuria. No creemos que puedan involucrarse los métodos de preservación renal como posible explicación de nuestra observación, pues ni los hallazgos ópticos ni electrónicos coinciden con la denominada «nefropatía de perfusión»^{12,13}, en la que los hallazgos típicos son fenómenos de coagulación intravascular en el ovillo capilar con lesiones obliterativas por trombos de fibrina. Además, este tipo de nefropatía se observa preferentemente al utilizar máquinas de perfusión¹², lo cual no es nuestro caso. La detección de depósitos densos mesangiales, como los observados por nosotros, en biopsias de control intraoperatorio inmediatas, tras revascularización de trasplantes renales, ha sido también infructuosa^{13,14}, si bien de forma excepcional se ha descrito por VALENZUELA y cols. en 2 de sus 96 casos estudiados¹⁵, ambos sin apoyo de técnicas de inmunofluorescencia. Nuestros datos histológicos, unidos al hecho de que se hubiese detectado proteinuria en vida del donante, creemos que nos permiten afirmar que el riñón injertado era portador de una glomerulonefritis mesangial que desapareció tras el injerto. Varios mecanismos han sido postulados para explicar la desaparición del material proteico (inmunológico) del mesangio¹⁶. En primer lugar, la actividad fagocitaria de las células mesangiales¹⁷ podría ser suficiente para aclarar los depósitos, y en nuestro caso, al trasplantar a un enfermo sin nefropatía glomerular inmunológica una glomerulonefritis probablemente debida al depósito de inmunocomplejos en el mesangio, y al no persistir en el huésped (receptor) el mecanismo inmunopatogénico (inmunocomplejos) operativo en el donante, cesaría la llegada de inmunocomplejos y las células mesangiales podrían eliminar los depósitos. También podría invocarse la posible fagocitosis de éstos por monocitos, tal como ha sido postulado en algunas situaciones clínicas, como la nefropatía glomerular de la crioglobulinemia mixta esencial IgG-IgM¹⁸, en que los monocitos parecen jugar un papel importante en la fagocitosis y eliminación de las crioglobulinas. Otros posibles mecanismos, como el transporte de los depósitos hacia el área yuxtaglomerular con paso posterior al intersticio y eliminación vía linfática, o la «regurgitación» desde el mesangio a la luz capilar, podrían también contribuir¹⁶.

El caso que presentamos, y los similares existentes en la literatura, no sólo aportan información excepcional para la comprensión inmunopatogénica de las glomerulonefritis, sino que plantean una interrogante clínica: ¿Deben sistemáticamente descartarse riñones portadores de glomerulonefritis sin daño estructural severo (sin insuficiencia renal) como órganos trasplantables a receptores cuya nefropatía de base no sea inmunológica?

BIBLIOGRAFIA

1. Advisory committee to the renal transplant registry. Renal transplantation in congenital and metabolic diseases: a report from the ASC/NIH Renal Transplant Registry». *JAMA*, 232: 148-153, 1975.
2. CAMERON, J. S., y TURNER, D. R.: «Recurrent glomerulonephritis in allografted kidneys». *Clin. Nephrol.*, 7: 47-54, 1977.
3. HAMBURGER, J.; CROSNIER, J., y NOEL, L. H.: «Recurrent glomerulonephritis after renal transplantation». *Annu. Rev. Med.*, 29: 67-72, 1978.
4. BERGER, J.; YANEVA, H.; NABARRA, B., y BARBANEL, C.: «Recurrence of mesangial deposition of IgA after renal transplantation». *Kidney Int.*, 7: 232-241, 1975.
5. AMEND, W. J. C.; VICENTI, F.; FEDUSKA, N. J.; SALVATIERRA, O.; JOHNSTON, W. H.; JACKSON, J.; TILNEY, N.; GAROVOY, M., y BURWELL, E.: «Recurrent systemic lupus erythematosus involving renal allografts». *Ann. Intern. Med.*, 94: 444-448, 1981.
6. RICHARSON, W. P.; COLVIN, R. B.; CHEESEMAN, S. H.; TOLKOFF-RUBIN, N. E.; HERRIN, J. T.; COSINI, A. B.; COLLINS, A. B.; HIRSCH, M. S.; McCLUSKEY, R. T.; RUSSELL, P. S., y RUBIN, R. H.: «Glomerulopathy associated with cytomegalovirus in renal allografts». *N. Engl. J. Med.*, 305: 57-63, 1981.
7. MILLARD, P. R.; HERBERTSON, B. M., y EVANS, D. B.: «Renal biopsy in clinical management of renal transplantation». *Lancet*, 1: 113-116, 1970.
8. RIVIERE, G. B. DE LA, y PUTTE, L. B. A. van de: «Pre-existing glomerulonephritis in allografted kidneys». *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 100: 196-198, 1976.
9. TOLKOFF-RUBIN, N. E.; COSIMI, A. B.; FULLER, T.; RUBIN, R. H., y COLVIN, R. B.: «IgA nephropathy in HLA-identical siblings». *Transplantation*, 26: 430-433, 1978.
10. SILVA, F. G.; CHANDER, P.; PIRANI, C. L., y HARDY, M. A.: «Disappearance of glomerular mesangial IgA deposits after renal allograft transplantation». *Transplantation*, 33: 214-216, 1982.
11. BERGER, J.: «Glomerulonephritis idiopathiques à dépôts mésangiaux d'IgA». *Nephrologie*. Hamburger, J.; Crosnier, J., y Grounfeld, J. P., eds. Flammarion. París, 1979.
12. SPECTOR, D.; LIMAS, C.; FROST, J. L.; ZACHARY, J. B.; STERIOFF, S.; WILLIAMS, G. M.; ROLLEY, R. J., y SADLER, J. H.: «Perfusion nephropathy in human transplants». *N. Engl. J. Med.*, 295: 1217-1221, 1976.
13. LIMAS, C.; SPECTOR, D., y WRIGHT, J. R.: «Histologic changes in preserved cadaveric renal transplants». *Am. J. Pathol.*, 88: 403-428, 1977.
14. CERILLI, J.; HOLLIDAY, J. E.; WILSON, C. B., y SHARMA, H. M.: «Clinical significance of the 1-hour biopsy in renal transplantation». *Transplantation*, 26: 91-93, 1978.
15. VALENZUELA, R.; HAMWAY, S. A.; DEODHAR, S. D.; BRAUN, W. E.; BANOWSKY, L. H.; MAGNUSSON, M. O., y OSBORNE, D. G.: «Histologic, ultrastructural, and immunomicroscopic findings in 96 one hour human renal allograft biopsy specimens». *Human Pathol.*, 11: 187-195, 1980.
16. MICHAEL, A. F.; KEANE, W. F.; RAIJ, L.; VERNIER, R. L., y WEVER, S. M.: «The glomerular mesangium». *Kidney Int.*, 17: 141-154, 1980.
17. ELEMA, J. D.; HOYER, J. R., y VERNIER, R. L.: «The glomerular mesangium: uptake and transport of intravenously injected colloidal carbon in rats». *Kidney Int.*, 9: 395-406, 1976.
18. MONGA, G.; MAZZUCO, G.; DI BELGIOJOVO, G. B., y BUSNACH, G.: «The presence and possible role of monocyte infiltration in human chronic proliferative glomerulonephritis. Light microscopic, immunofluorescence and histochemical correlation». *Am. J. Pathol.*, 94: 271-284, 1979.