

Criterios histológicos de nefrotoxicidad

E. Canga, J. A. Zubimendi, S. Sanz de Castro, E. de Bonis, A. L. M. de Francisco, F. Val *, J. G. Cotorruelo y M. Arias

Servicio de Nefrología. Hospital Valdecilla. Cantabria.

* Departamento de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. Santander.

RESÚMEN

Hemos revisado el material histológico correspondiente a la serie de trasplantes renales del Hospital Valdecilla desde junio a diciembre de 1985. En dicho tiempo recibieron ciclosporina A (CsA) 107 pacientes y el resto azatioprina. Dentro del grupo tratado con CsA hemos analizado el material histológico, constituido por 20 biopsias renales y cinco trasplantectomías de 20 pacientes, y siguiendo las conclusiones sobre las lesiones histológicas producidas por CsA de un workshop internacional celebrado en Basilea en 1985, hemos intentado correlacionar dichos parámetros histológicos con la situación clínica y la evolución de los pacientes. La biopsia se realizó siempre por insuficiencia renal, que hemos diferenciado en tres categorías: 1. Fracaso renal agudo postoperatorio, cuando apareció en el inmediato postrasplante. 2. Insuficiencia renal aguda transitoria, en la que, tras un período de mejoría franca, se objetivó un deterioro que no fue definitivo. Y 3. Insuficiencia renal progresiva, más tardía y de evolución lenta. Cuando se analizan nuestros resultados de forma global se observa una correlación estadísticamente significativa entre los casos con toxicidad histológica y los niveles altos de ciclosporina, medidos por radioinmunoensayo. El mantener los niveles sanguíneos en un rango terapéutico no ha eliminado la posibilidad de toxicidad histológica (ocho casos), ni tampoco siempre que existen niveles altos se ha observado daño morfológico.

La situación de insuficiencia renal postoperatoria, y por lo general prolongada, ha sido la forma más frecuente observada por nosotros y la que acapara prácticamente todos los casos de toxicidad histológica en sus diferentes manifestaciones. Las lesiones que con más frecuencia aparecen en esta situación clínica son la fibrosis difusa, la tubulopatía tóxica y la congestión capilar peritubular. La insuficiencia renal aguda transitoria, cuando se debe a toxicidad histológica, presenta como lesión morfológica una congestión capilar peritubular o fibrosis intersticial en bandas, mientras que la insuficiencia renal progresiva apareció fundamentalmente como consecuencia de rechazo crónico, aunque ocasionalmente había toxicidad asociada.

En cualesquiera de las situaciones analizadas el diagnóstico histológico ha sido de valor, pero es en el fracaso renal agudo postoperatorio en donde se observan con mayor frecuencia lesiones histológicas sugestivas de toxicidad por CsA y donde la biopsia aporta datos que son necesarios para la toma de decisiones terapéuticas. Por el contrario, la insuficiencia renal transitoria puede corresponder tanto a rechazo como a nefrotoxicidad y la respuesta a su terapéutica correspondiente fue buena en general. La insuficiencia renal progresiva, por su propio criterio de definición, ya implica un casi seguro componente de cronicidad, que en nuestra serie correspondió a rechazo la gran mayoría de las veces.

Palabras clave: **Trasplante renal. Ciclosporina. Nefrotoxicidad. Histología. Biopsia renal.**

HISTOLOGICAL CRITERIA OF CYCLOSPORIN NEPHROTOXICITY IN RENAL TRANSPLANTS. CLINICAL CORRELATION

SUMMARY

A retrospective study was conducted on 107 Cyclosporin-A treated patients who had received a cadaver kidney transplant between June-85 and December-87 at «Valdecilla Hospital» (Santander, Spain).

Morphologic studies: 20 biopsies and 5 transplantectomies from 20 patients, were analyzed according to a scheme described at an international workshop held in Basel (1985) and correlations with clinical situation were done. All the biopsies were taken during episodes of renal insufficiency that we categorised into 3 different groups: 1. Postoperative renal failure, when it appeared immediately after surgery. 2. Acute transitory renal insufficiency, that appeared after a period of evident amelioration of renal function, and 3. Progressive renal insufficiency, when it appeared later and slowly progressed.

Histological evidence of nephrotoxicity correlated significantly with high trough blood levels of CsA (RIA) but was observed also with recommended therapeutic levels moreover high trough levels of CsA was seen without morphologic toxicity.

The most frequent clinical situation was the postoperative and prolonged acute renal failure; histological lesions suggestive of CsA toxicity, clearly predominate in this group. Diffuse fibrosis and toxic tubulopathy were the specific morphological signs of this kind of renal failure. The transitory and therapeutically reversible renal insufficiency was due either to toxicity or immunological rejection; when toxicity existed the biopsies showed peritubular capillary congestion and/or stripped interstitial fibrosis. Progressive renal failure correlated with chronic rejection, morphologically sometimes with superimposed histological toxicity.

In all the three types of renal failure histological information was of value in order to take therapeutic decisions, but the postoperative renal insufficiency is the one most frequently associated with the morphological signs attributed to CsA and can be irreversible if prolonged. After recovery of adequate renal function, transitory deterioration was due to rejection or toxicity and easily reversible. Finally, progressive decline in glomerular filtration appeared later and in all the cases was due to chronic rejection.

Key words: **Kidney transplant. Cyclosporin. Nephrotoxicity. Morphology. Kidney biopsy.**

Introducción

La utilización de la ciclosporina A (CsA) en el trasplante renal ha planteado problemas nuevos en el seguimiento de estos pacientes, derivados, fundamentalmente, de su nefrotoxicidad y de su capacidad de aminorar los síntomas y signos del rechazo agudo que se observaban con otros inmunosupresores («rechazo clásico»).

Siguiendo las conclusiones sobre las lesiones histológicas producidas por ciclosporina de un workshop internacional celebrado en Basilea en 1985, hemos estudiado el material histológico de nuestra serie para valorar dichas lesiones histológicas y su correlación

con la situación clínica y la evolución de los pacientes.

Material y métodos

De junio de 1985 a diciembre de 1987 se realizaron en el Hospital Valdecilla 140 trasplantes renales de cadáver, de los cuales 107 recibieron CsA y el resto azatioprina. En un primer período (junio de 1985-septiembre de 1986) sólo recibían CsA los pacientes de alto riesgo y posteriormente dicho fármaco se usó como protocolo único, salvo contraindicaciones.

Tabla I. Protocolo de ciclosporina

- 14 mg/kg. preintervención.
- 7 mg/kg. cada 12 horas.
- Descenso 1 mg/kg/12 h. semanal hasta la cuarta semana, a partir de la cual se ajusta dosis según niveles.
- Prednisona: 10 mg. cada 12 horas los primeros 60 días, bajando gradualmente hasta llegar a 10 mg/día.

Hemos analizado el material histológico de los pacientes tratados con CsA, retirando (del estudio) un caso de GN de recidiva, un caso de infarto vascular en el inmediato postrasplante y cinco enfermos reconvertidos de azatioprina a CsA con rechazo muy avanzado y escaso tiempo de utilización de este medicamento.

Material histológico

El material histológico lo constituyen 20 biopsias y cinco trasplantectomías de 20 pacientes, todos con el mismo protocolo terapéutico (tabla I), pero pertenecientes ocho al primer período, indicación de CsA por alto riesgo, y 12 al segundo, de generalización del protocolo a todos los pacientes.

Pacientes

Siete hembras y 13 varones, con una edad media de 39,8 años (diecinueve-cincuenta y seis), cuyas enfermedades de base fueron nueve glomerulonefritis crónicas, una nefropatía intersticial, dos nefropatías congénitas, una nefropatía diabética, una poliquistosis renal, una nefroangiosclerosis y cinco nefropatías de etiología no filiada. Todos recibieron un trasplante renal de cadáver, cuyos datos básicos se resumen en la tabla II.

Planteamiento del estudio

Hemos recopilado 25 episodios de insuficiencia renal postrasplante, que se siguieron de estudio histológico. Estos episodios se agruparon en tres situaciones:

1. Fracaso renal agudo postoperatorio (FRAP): Aparición desde el inmediato postrasplante.
3. Insuficiencia renal progresiva (IRPr): Insuficiencia renal más tardía y evolución lenta (estabilización o empeoramiento).

Tabla II. Datos básicos del trasplante

	\bar{x}	
Transfusiones	9,6	(0-33)
Identidades	1,6	(0-4)
Incompatibilidades	1,96	(0-4)
Isquemia fría (horas)	19,24	(13-26)
Isquemia caliente (minutos)	1,48	(0-8)

El número de pacientes, la fecha de la biopsia y las cifras de creatinina para cada uno de los grupos se describen en la tabla III.

Niveles de ciclosporina

Se determinaron por RIA (Sandoz) en sangre total, con un rango terapéutico recomendado entre 400 y 800 ng/ml. Para las correlaciones se establecieron tres grupos:

- I. Niveles altos: > 700 ng/ml.
- II: Niveles terapéuticos: 400-700 ng/ml.
- III: Niveles bajos: 0-400 ng/ml.

Estudios histológicos

Técnicas: Hematoxilina-eosina, PAS, tricómico de Masson, plata-metenamina, IMF y ME. Todos los casos se revisaron desconociendo el diagnóstico clínico y de situación y analizando la existencia de las siguientes lesiones ¹:

- a) Nefrotoxicidad por ciclosporina:
 1. Fibrosis intersticial difusa (sin atrofia tubular).
 2. Tubulopatía tóxica:
 - Cuerpos de inclusión.
 - Vacuolización isométrica.
 - Microcalcificación.
 3. Congestión capilar peritubular.
 4. Arteriopatía:
 - Depósitos parietales de proteína con/sin afectación glomerular.
 - Degeneración mucoide de la íntima.
 5. Fibrosis intersticial en bandas con atrofia tubular.
- b) Datos histológicos de rechazo, agrupados en cuatro categorías:
 1. Agudo.
 2. Crónico.
 3. Ambos (agudo y crónico).
 4. No criterios histológicos de rechazo.

Sospecha clínica

Ante las tres situaciones clínicas mencionadas se establecieron dos categorías de sospecha: rechazo y nefrotoxicidad por ciclosporina, considerando la primera (13 casos) en aquellas situaciones en las que la insuficiencia renal se acompañaba de fiebre, malestar general, ganancia de peso, HTA, aumento del tamaño renal medido por ecografía o empeoramiento del estudio isotópico y/o respuesta a esteroides; se consideró la posibilidad de nefrotoxicidad cuando la insuficiencia renal aparecía aislada del contexto anterior y/o mejoraba con la disminución de la dosis de CsA.

Tratamiento

Se utilizaron como medidas terapéuticas ante las

Tabla III. Insuficiencia renal. Características de los grupos

Insuficiencia renal	N (%)	Biopsia (días post Tx)	Creatinina (fecha biopsia)
FRAP	15 (60 %)	26,4 (3-100)	9,47 (5-14,5)
IRAT	4 (16 %)	179,75 (30-600)	4,52 (3,1-6,7)
IRPr	6 (24 %)	281,66 (52-600)	8,38 (3,6-20,9)

FRAP: Fracaso renal postoperatorio.

IRAT: Insuficiencia renal aguda transitoria.

IRPr: Insuficiencia renal progresiva.

anteriores situaciones clínicas: bolus de metilprednisona (16 pacientes) cuando la sospecha fue de rechazo agudo, descenso de la dosis de ciclosporina cuando fue de nefrotoxicidad. Ambas terapéuticas cuando el estudio histológico confirmó la existencia de ambas lesiones y ninguna en el diagnóstico de rechazo crónico.

Resultados

Diez pacientes (40 %) presentaron en el período del estudio niveles altos, 14 pacientes (56 %) niveles normales y un paciente niveles bajos.

Se resumen en la tabla IV la frecuencia de cada lesión analizada y su relación con los niveles de CsA. Cuando las lesiones coexistían se consideró como predominante el diagnóstico histológico principal.

En la tabla V queda reflejada la relación entre la toxicidad histológica, considerada de forma global, con los niveles de CsA, objetivándose que dicha relación tiene significación estadística ($p < 0,01$).

Las lesiones sugestivas de toxicidad por CsA en todas sus formas aparecieron con mayor frecuencia en el FRAP, salvo la fibrosis intersticial en bandas, que coincidió con IRAT (tabla VI).

En las figuras 1 a 7 se ilustran las lesiones de nefrotoxicidad.

Discusión

Desde hace ya algunos años la CsA se ha convertido en el inmunosupresor obligado en el trasplante de órganos, debido a que las alternativas son menos

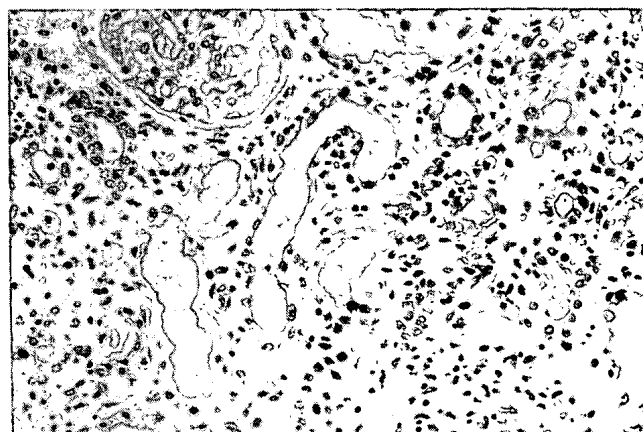


Fig. 1.—Fibrosis intersticial difusa sin atrofia tubular. Discreto infiltrado linfocitario no relacionado con rechazo. He.

Tabla IV. Lesión histológica

	N.º de casos	Altos	NIVELES CsA	
			Terapéuticos	Bajos
Fibrosis intersticial difusa	2	1	1	0
Cuerpos de inclusión	1	1	0	0
Vacuolización isométrica	2	2	0	0
Microcalcificación	8	5	3	0
Congestión capilar peritubular	8	5	3	0
Arteriopatía	1	1	0	0
Fibrosis intersticial en bandas	1	1	0	0
Rechazo agudo:				
— Lesión única	7	0	7	0
— Sobreañadida a lesiones tóxicas	5	5	0	0
— Predominante sobre lesiones tóxicas	2	1	1	0
Rechazo crónico	6	2	3	1
Ambos:				
— Sobreañadida a lesiones tóxicas	1	1	0	0
— Predominante sobre lesiones tóxicas	1	1	0	0
No criterios histológicos de rechazo	3	2	1	0

* Número de casos en los que se presenta la lesión.

Tabla V. Resumen toxicidad histológica en relación niveles CsA

Lesiones histológicas por CsA	Niveles de CsA		
	Altos	Terapéuticos	Bajos
Sí	9	4	0
No	1	10	1
	P	< 0,01	

Tabla VI. Toxicidad histológica en relación situación clínica

Lesión histológica	Situación clínica		
	FRA prol.	IRAT	IR progr.
Fibrosis intersticial difusa	2	0	0
Cuerpos de inclusión	1	0	0
Vacuolización isométrica	2	0	0
Microcalcificación	7	0	1
Congestión capilar peritubular ..	6	1	1
Arteriopatía	1	0	0
Fibrosis intersticial en bandas ..	0	1	0
Resumen toxicidad histológica:			
Sí	10	2	1
No	5	2	5

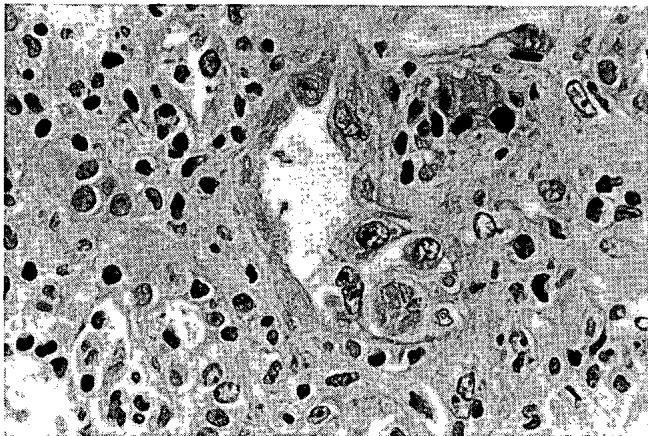


Fig. 2.—Tubulopatía tóxica con cuerpos de inclusión (megamitocondrias) en el citoplasma. HE.

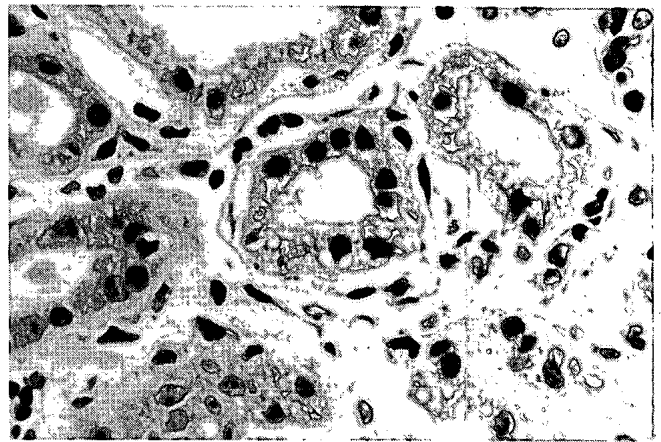


Fig. 3.—Tubulopatía tóxica con vacuolización isométrica de los túbulos contorneados proximales. HE.

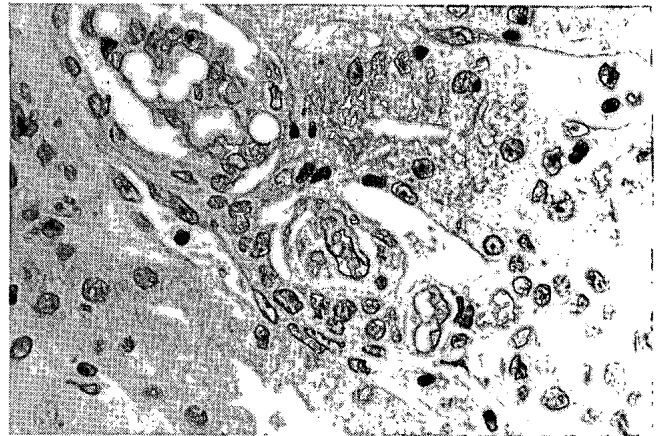


Fig. 4.—Microcalcificación tubular. HE.

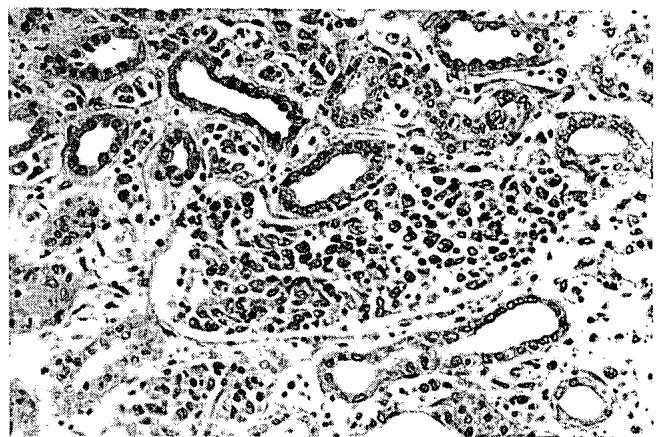


Fig. 5.—Congestión capilar peritubular con células mononucleares. HE.

efectivas y presentan también efectos secundarios diversos. No hay por ahora esperanzas fundadas de que aparezca pronto un derivado menos tóxico, por lo que parece que tendremos que usar un fármaco nefrotóxico, solo o en combinación, durante mucho tiempo.

Es cierto que con el rango actual de dosis iniciales (4-10 mg/kg/día) la nefrotoxicidad ha disminuido, pero hay que tener reserva sobre una reducción excesiva de la dosis de CsA, ya que existiría el riesgo de rechazo crónico, que se detectaría quizá demasiado tarde.

Por otro lado, es extraordinariamente importante conseguir una inmunosupresión eficaz en los primeros días después del trasplante, lo que obliga a usar la CsA en este período en que coinciden factores adicionales de daño real.

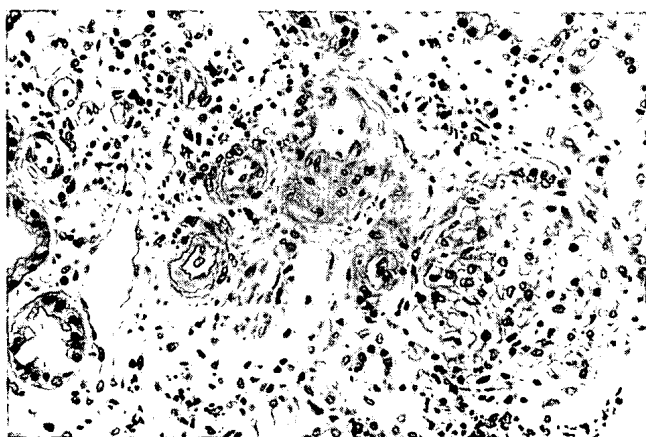


Fig. 6.—Arteriopatía con depósitos parietales hialinos. He.

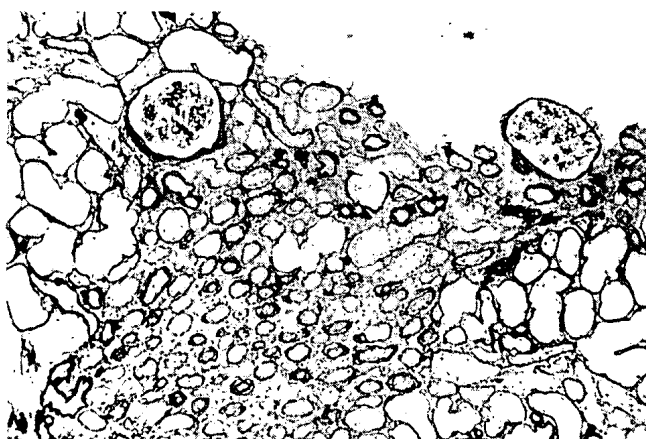


Fig. 7.—Fibrosis intersticial en bandas con atrofia tubular. Plata-metenammina.

Por todo ello, en el inmediato postrasplante, y como ha dicho su descubridor recientemente, «habrá que aprender la mejor manera de vivir con la ciclosporina»².

La nefrotoxicidad de la CsA se manifiesta como una insuficiencia renal y alteraciones tubulares inicialmente reversibles que posteriormente progresan hacia un daño renal definitivo caracterizado por fibrosis y arteriopatía.

Los episodios de insuficiencia renal en el postoperatorio de un trasplante pueden, por lo general, encuadrarse en las tres situaciones que se han analizado anteriormente: fracaso renal postoperatorio, insuficiencia renal transitoria e insuficiencia renal progresiva. Cualesquiera de ellos puede aparecer como consecuencia de rechazo inmunológico, de toxicidad o de ambos.

En la práctica lo que interesa al clínico es poder diferenciar, a través del estudio histológico, la existencia de rechazo y/o lesiones tóxicas y sacar las conclusiones terapéuticas consiguientes.

El material analizado en nuestra serie corresponde a situaciones de insuficiencia renal cuyo manejo

preocupó al clínico, ya que en nuestra unidad no se indica la biopsia renal del trasplante salvo que tenga una probabilidad alta de ayudar al manejo del enfermo. Esto hace que el material analizado corresponda realmente a casos de diagnóstico clínico dudoso y manifestaciones graves.

La nefrotoxicidad no tiene un patrón morfológico distintivo¹ y su diagnóstico es esencialmente un diagnóstico de exclusión. En la toxicidad por ciclosporina se pueden establecer dos fases: aguda y crónica. En la fase aguda las alteraciones principales ocurren en los túbulos proximales con vacuolización isométrica, inclusiones citoplásmicas (megamitocondrias) y microcalcificación distrófica. Ninguna de estas alteraciones es específica de toxicidad por ciclosporina, pudiendo ser observadas en otras formas de daño tubular agudo. La congestión capilar peritubular se observa también en la fase aguda, aunque se desconoce si es una forma pura de toxicidad o una combinación de toxicidad y rechazo agudo modificado^{1, 3}. En la fase crónica se puede observar también una fibrosis intersticial peculiar en bandas con atrofia tubular, que sugiere origen vascular⁴. En dicha fase pueden verse alteraciones en los vasos con depósito hialino y engrosamiento de la íntima. Las lesiones crónicas pueden ser indistinguibles de otras formas de esclerosis renal con fibrosis intersticial prominente y glomerulosclerosis global⁵.

En nuestra serie 13 pacientes tenían alguna de estas lesiones, aunque en casi todos los casos analizados había algún dato histológico sugestivo de rechazo, que existía totalmente aislado en 12 casos.

Cuando se analizan nuestros resultados de forma global se observa una correlación estadísticamente significativa entre los casos con toxicidad histológica y los niveles altos de CsA. Las alteraciones más frecuentes cuando dichos niveles son elevados corresponden a la tubulopatía tóxica y la congestión capilar peritubular.

El mantener los niveles sanguíneos en un rango terapéutico no ha eliminado la posibilidad de toxicidad histológica (ocho casos), ni tampoco siempre que existen niveles altos se ha observado daño morfológico.

La situación de insuficiencia renal postoperatoria, y por lo general prolongada, ha sido la forma más frecuente observada por nosotros y casi en su totalidad acapara la mayoría de los casos de toxicidad histológica y sus diferentes lesiones. Esto obliga de entrada a considerar esta situación como muy peligrosa, ya que la evolución puede ser pronto irreversible si no se retira o se reducen las dosis de CsA. Hemos estudiado 15 casos en que el postoperatorio del trasplante renal fue con insuficiencia renal; en cinco ocasiones el diagnóstico histológico fue de rechazo agudo, sin que existieran, por lo general, síntomas de «rechazo clásico». En 10 casos había lesiones tóxi-

cas, de forma aislada, en una ocasión y con alguna lesión sugestiva de rechazo en el resto. Las lesiones que con más frecuencia aparecen en esta situación clínica son la fibrosis difusa, la tubulopatía tóxica y la congestión capilar peritubular⁶. Esta es la situación en la que la obtención de una muestra histológica no debe demorarse. La alternativa de la aspiración con aguja fina detectaría las lesiones tubulares tóxicas, pero no la fibrosis difusa intersticial, que puede ir aislada (dos casos).

La IR aguda transitoria corresponde a cuatro casos con estudio histológico, en los que la fecha de realización de la biopsia era muy posterior (179,75 días) en relación a los casos de FRAP (26,4), y lógicamente la media de la creatinina plasmática en el momento de la biopsia es más baja (4,52), puesto que habían recuperado función previamente. En este grupo encontramos criterios de toxicidad histológica en dos casos, correspondiendo uno a congestión capilar peritubular y otro a fibrosis intersticial en bandas. El reparto entre rechazo y toxicidad (50-50 %) justifica absolutamente la necesidad de biopsiar si no se hace un ensayo terapéutico, ya que tampoco este tipo de lesiones son diagnosticadas mediante citología aspirativa.

En seis ocasiones la insuficiencia renal fue progresiva, la biopsia tardía (281,66 días postrasplante) y la creatinina el día de la biopsia más alta que en el grupo anterior (8,39 mg. %). En esta fase las lesiones histológicas correspondieron por lo general a rechazo crónico, aunque en uno de ellos existían lesiones claras de toxicidad asociada.

En cualesquiera de las situaciones analizadas el diagnóstico histológico ha sido de valor, pero es en el FRAP en donde se observan con mayor frecuencia las lesiones histológicas sugestivas de toxicidad por CsA. En esta fase no siempre la reducción o retirada de la CsA conduce a una mejoría de la función, so-

bre todo en los casos de mayor duración del fracaso, ya que se suelen sumar factores agravantes, como isquemia prolongada, hipotensión u otros tóxicos.

Por el contrario, la insuficiencia renal transitoria puede corresponder tanto a rechazo como a nefrotoxicidad y la respuesta a su terapéutica correspondiente fue buena en general.

La insuficiencia renal progresiva, por su propio criterio de definición, ya implica un casi seguro componente de cronicidad, que en nuestra serie correspondió a rechazo la gran mayoría de las veces y cuyo diagnóstico de certeza sólo evita el encarnizamiento terapéutico.

Bibliografía

1. Bergstrand A, Bohman SO, Farnsworth A: Renal histopathology in Kidney transplant recipients immunosuppressed with cyclosporin A: results of an international workshop. *Clin Nephrol* 24:107-119, 1985.
2. Borel JF: La Ciclosporine pour toujours? *Néphrologie* 8:109-110, 1987.
3. Sibley RK, Ferguson RN, Sutherland DER, Simmons RL y Najarian JS: Morphology of cyclosporine nephrotoxicity and of acute rejection in cyclosporine-prednisone immunosuppressed renal allograft recipients. *Transplant Proc* 15:2836-2841, 1983.
4. Mihatsch MJ, Theil G, Spichtin HP, Oberholzer M, Brunner FP, Harder F, Olivieri V, Riffer B, Stöcklin E, Torhorst J, Gudat F, Zollinger MV y Loertsher R: Morphological findings in kidney transplants after treatment with cyclosporine. *Transplant Proc* 15:suppl 1, 2821-2835, 1983.
5. Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J y Perlroth M: Cyclosporine associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 311:699-705, 1984.
6. Farnsworth A, Hall BM, Ng ABP, Duggin GC, Horvath JS, Sheil AGR y Tiller DJ: Renal biopsy morphology in renal transplantation. A comparative study of the light microscopic appearances of biopsies from patients treated with cyclosporine A or azatioprine, prednisone and antilymphocyte globulin. *Am J Surg Pathol* 8:243-252, 1984.