

Glomerulonefritis membranosa «de novo» en el riñón trasplantado

M. Carrera *, I. Trías *, J. M. Griñó **, A. Martínez Castelao **, G. de Fortuny *** y L. M. Callis ***

* Departamento de Anatomía Patológica. Hospital de Bellvitge. Barcelona.

** Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge. Barcelona.

*** Servicio de Nefrología. Clínica Infantil. Hospital de la Vall d'Hebró. Barcelona.

RESUMEN

La glomerulonefritis membranosa «de novo» en riñones trasplantados es una entidad clínica reconocida. Su incidencia y forma clínica de presentación varía en diferentes series, siendo lo habitual que se acompañe de proteinuria. Sobre 420 trasplantes renales procedentes de dos centros diferentes (350 adultos y 70 niños) hemos estudiado seis glomerulonefritis membranosas «de novo» entre 14 pacientes biopsiados por presentar proteinuria de rango nefrótico. El estudio clínico de estos pacientes no aporta datos concluyentes sobre la patogenia de estas lesiones, destacando únicamente la alta incidencia de GM «de novo» entre la serie infantil, superior al 4 % comparada con la serie de adultos, inferior al 1 %. La afectación histológica es muy discreta en la mayor parte de los casos, siendo preciso para su diagnóstico la inmunofluorescencia o la ultraestructura. Alteraciones morfológicas atribuibles a rechazo intersticial o vascular pueden superponerse a la GM «de novo». Es necesario practicar el estudio morfológico completo de todas las biopsias renales procedentes de TR, ya que estas lesiones pueden pasar desapercibidas.

Palabras clave: **Glomerulonefritis membranosa «de novo»**. **Trasplante renal**.

«DE NOVO» MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS IN TRASPLANTED KIDNEYS

SUMMARY

«De novo» membranous glomerulopathy is a well recognized clinical entity. It has been suggested that it is not as unusual as previously believed and that its prognosis is poor. We report 6 cases of this type of glomerulopathy among 420 renal cadaveric allografts from two transplant series of 350 adults and 70 children. 14 patients presented with heavy proteinuria and were biopsied and six of them had a membranous glomerulopathy. A careful study of the original disease showed other different diseases to have been responsible for the initial renal failure. The incidence of this type of disease in the two series of biopsies was 4 % for the young patients and less than 1 % for the older ones without striking differences in the indications for performing allograft biopsies. Morphologic lesions attributable to

Recibido: 28-X-88.

En versión definitiva: 28-I-89.

Aceptado: 8-IV-89.

Correspondencia: Dra. D.^{ña} M. Carrera.
Departamento de Anatomía Patológica.
Hospital de Bellvitge.
08907-L'Hospitalet.
Barcelona.

rejection (vascular or interstitial) may coexist with membranous glomerulonephritis. Immunofluorescence or ultrastructural studies have to be performed systematically in all kidney transplant biopsies in order to detect this type of glomerulopathy and measure incidence of its development.

Key words: «*De novo*» membranous glomerulonephritis. Kidney transplant.

Introducción

El estudio sistemático de las glomerulopatías del riñón trasplantado tiene especial interés porque la demostración de recurrencia podría influir en la decisión de trasplantar a pacientes con determinados tipos de nefropatía y porque, por otro lado, proporciona nuevos datos sobre la naturaleza de las enfermedades glomerulares¹.

La proteinuria elevada que aparece en la evolución de un 11 % de los trasplantes renales^{2, 3} se asocia a lesiones glomerulares de varios tipos⁴:

1. Recidiva de glomerulonefritis previas.
2. Glomerulonefritis «de novo».
3. Glomerulopatía del trasplante.
4. Esclerosis glomerular asociada a rechazo crónico.
5. Alteración del riñón donante.

Las recidivas más frecuentes son las de la esclerosis glomerular focal y segmentaria de rápida evolución, la glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II (depósitos densos) y la glomerulonefritis con IgA mesangial^{1, 5}. Para otras series⁶ también son frecuentes la recidiva en la púrpura reumatoide y la glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I. La recidiva de la glomerulonefritis membranosa se refiere con menor frecuencia.

Dentro de las glomerulonefritis «de novo» se han comunicado algunas glomerulonefritis mediadas por anticuerpos antimembrana basal glomerular⁷, pero en la actualidad la glomerulonefritis «de novo» referida más a menudo es la glomerulonefritis membranosa (GM), con una incidencia entre 1,5 y 8 %^{1, 2, 8, 9}.

En la revisión de las biopsias de pacientes trasplantados hemos observado seis pacientes con GM «de novo» entre un grupo de 15 trasplantes renales biopsiados por presentar una proteinuria de rango nefrótico. El objetivo de este trabajo es la descripción de los hallazgos morfológicos y correlación anatomo-clínica en este grupo de pacientes con GM.

Material y métodos

Hemos revisado 15 biopsias renales correspondientes a 14 pacientes. Proceden de dos series de trasplante renal: nueve biopsias de la serie A, de 350

trasplantados adultos, y seis biopsias de la serie B, de 70 niños (edad inferior a 14 años). Ambos grupos recibieron el injerto renal durante el período comprendido entre 1981 y 1987. Todos los pacientes biopsiados recibieron injertos de cadáver con tipaje HLA-A, B y DR y con identidad en dos antígenos como mínimo. El examen histológico se indicó en todos ellos por la aparición de proteinuria superior a 2,5 g/24 h en los adultos o a 40 mg/m²/h en los niños.

En la valoración clínica de los pacientes recogemos el intervalo entre el trasplante y la práctica de la biopsia renal (momento que coincide con la aparición de la proteinuria), la enfermedad de base que condujo a la insuficiencia renal, el tipo de inmunosupresión recibida y el número de rechazos presentados. Otros parámetros revisados han sido la presencia de síndrome nefrótico (SN), hipertensión arterial (HTA), hematuria (H) y positividad para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBS).

El grado de afectación de la función renal se ha valorado de acuerdo con las cifras de creatinina sérica.

El estudio histológico se ha realizado sobre muestras remitidas en fresco y que se han procesado fijadas en Bouin para estudio histológico rutinario¹⁰, congeladas para inmunofluorescencia (IF) y fijadas en glutaraldehído para estudio con el microscopio electrónico.

Resultados

Cinco biopsias han sido diagnosticadas de glomerulopatía del trasplante y tres biopsias de esclerosis glomerular focal y segmentaria. No ha podido tipificarse el tipo de afectación glomerular en una biopsia y siete biopsias correspondientes a seis pacientes se han diagnosticado de glomerulonefritis membranosa (GM).

A continuación se comentan los hallazgos de este último grupo:

Se trata de cinco varones y una niña, procedentes tres de la serie A y tres de la serie B, de edades entre nueve y 50 años. Las biopsias se practicaron en el intervalo entre tres meses y dos años después del trasplante. La enfermedad de base ha podido ser tipificada en todos y ninguno presentaba GM previamente. No se ha detectado rechazo en cuatro pa-

Tabla I. Glomerulonefritis membranosa «de novo»

Caso	Sexo	Edad (años)	Enfermedad de base	Intervalo postr.	N.º rechazos
1	V	50	Poliquistosis	20 meses	2
2	V	14	Nefropatía de reflujo	15 meses	0
3	V	39	Esclerosis focal y segm.	24 meses	3
4	H	13	Nefronoptisis	18 meses	0
5	V	42	IgA mesangial	16 meses	0
6	V	12	Esclerosis focal y segm.	3 meses	0

Tabla II. Glomerulonefritis membranosa «de novo»

Caso	Inmunosupr.	S. Nco.	HTA	Hematuria	Función renal	Evolución
1	Azatioprina	+	No	No	135 $\mu\text{mol/l}$	150 $\mu\text{mol/l}$ a 1 a.
2	Azatioprina	+	+	++	140 $\mu\text{mol/l}$	Terminal a 5 a.
3	CyA	No	+	Mic.	137 $\mu\text{mol/l}$	143 $\mu\text{mol/l}$ a 1 a.
4	CyA + Aza	No	No	Mic.	115 $\mu\text{mol/l}$	Inferior a 1 a.
5	CyA + GAL	No	No	Mic.	145 $\mu\text{mol/l}$	Inferior a 1 a.
6	Azatioprina	No	No	No	110 $\mu\text{mol/l}$	Inferior a 1 a.

Mic = microscópica; a = año.

cientes y los dos restantes han presentado dos y tres crisis de rechazo, respectivamente (tabla I).

El tratamiento inmunosupresor recibido ha consistido en azatioprina en tres y ciclosporina A (CyA) en los otros tres, uno de los cuales recibió también globulina antilinfocítica (GAL) (tabla II).

La forma de presentación consistió en síndrome nefrótico en dos, proteinuria-hematuria en tres y proteinuria aislada en el restante. Asimismo se observó HTA moderada en tres. La función renal era normal en dos y afectada de forma moderada en cuatro (tabla II).

La histología mostró glomérulos en estadio I-II en todas las biopsias.

La IF fue característica, con depósitos parietales granulares pequeños y difusos en las seis biopsias en que se practicó (fig. 1). Los depósitos observados estaban constituidos por IgG predominante en todas las biopsias, acompañada de depósitos más débiles de C3 y con menor frecuencia IgM. En la IF de la primera biopsia del paciente 3 se observó la presencia de algunos depósitos en las membranas basales tubulares (tabla IV).

Además de depósitos extramembranosos se obser-

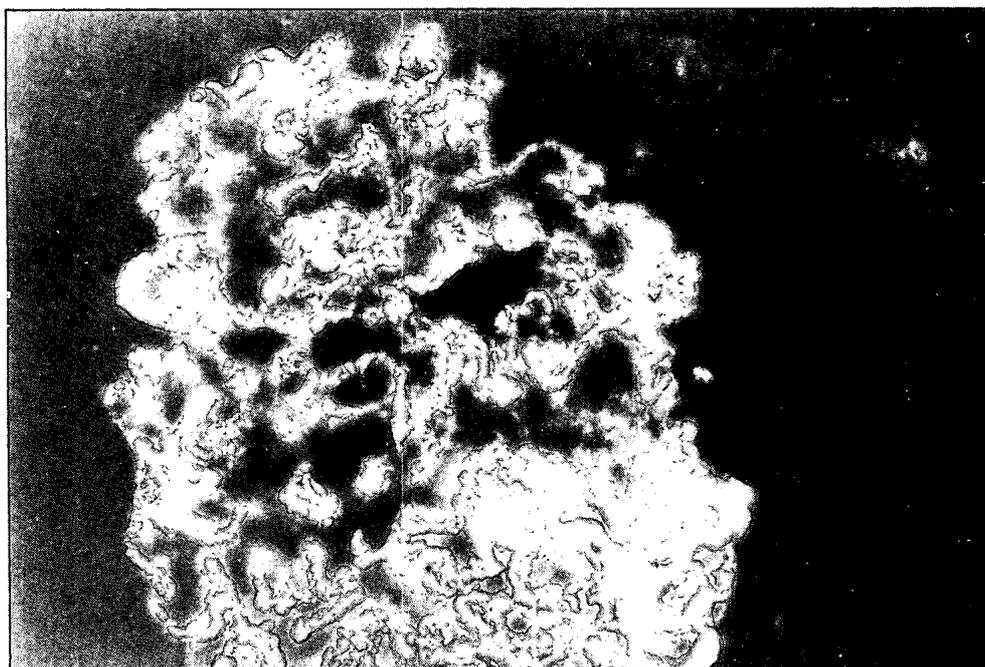


Fig. 1.—Depósitos parietales difusos de IgG. Inmunofluorescencia. X 5.00

Tabla III. Glomerulonefritis membranosa «de novo»

Caso	N.T.	Inf. interst.	Fibr. int.	Fibr. vasc.	Escl. glom.
1	No	No	+		
2	+	No	++	+	No
3a	No	Mixto +++	++	No valor.	No
3b	+	Mixto +/-	+++	No valor.	No
4	No	No	++	No valor.	No
5	No	No	+	++	No
6	No	No	No	No	Foc+extracap. No

N.T.: Necrosis tubular.

Tabla IV. Glomerulonefritis membranosa «de novo»

Caso	IgG	IgA	IgM	C1	C3	Glomérulos	Intersticio
1	+++	-	+/-	-	+/-	Sí	No
2	++	-	+/-	-	+/-	Sí	No
3a	+++	-	-	-	+	Sí	Cápsula de Bowman y basales tubulares
3b	+++	-	-	-	+	Sí	No
4	No practicada	-	-	-	-	-	-
5	+++	-	-	-	+	Sí	No
6	++	-	-	-	++	Sí	Sí

vó reacción extracapilar y esclerosis focal glomerular en una biopsia (paciente 5, tabla III).

La microscopia electrónica mostró depósitos pequeños extramembranosos en los tres casos en que se obtuvieron glomérulos y permitió confirmar el diagnóstico en la biopsia sin inmunofluorescencia (fig. 2).

Un infiltrado intersticial constituido por predominio linfocitario con presencia de algunos polinucleares y fenómenos de tubulitis se observó únicamente en una biopsia (paciente 3, tabla III). La rebiopsia a

los seis meses sin haber mediado tratamiento antirrechazo mostró la práctica desaparición del mismo.

Lesiones del tipo de picnosis nuclear, desprendimiento del epitelio tubular en el interior de su luz, compatibles con lesiones de necrosis tubular, aparecieron en dos biopsias (tabla III).

Se apreció fibrosis intersticial en seis biopsias, acompañada de un grado similar de engrosamiento fibroso de la íntima arterial con atrofia de la capa muscular en dos de las tres biopsias que contaban con arterias medianas valorables (tabla III).

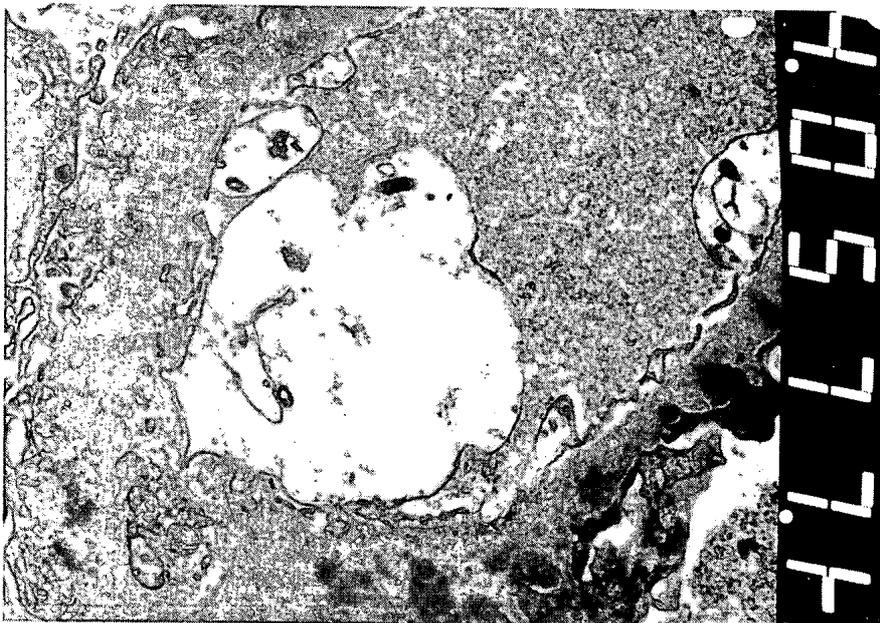


Fig. 2.—Depósitos electrodensos subepiteliales. Ultraestructura. X 12.000.

El tiempo de seguimiento evolutivo ha sido de seis años en un paciente que se mantuvo en insuficiencia renal moderada hasta empeorar la función renal y pasar a IRT a los cinco años de iniciada la proteinuria. En los demás, la evolución es inferior a un año y la función renal no se ha modificado sensiblemente (tabla II).

Discusión

La aparición de proteinuria en el postrasplante es un hecho frecuente y que no indica forzosamente una patología glomerular. La proteinuria en el postoperatorio inmediato comúnmente desaparece y ni su cantidad ni su duración tienen importancia pronóstica². En ratas se ha observado aparición de proteinuria después de conservar sus riñones en frío durante 24 horas.

La tipificación de las lesiones glomerulares asociadas a proteinuria en el riñón trasplantado, en una fase más avanzada de su evolución, es difícil por la variedad de factores que pueden lesionar el glomérulo¹. Para algunos autores¹²⁻¹⁴, una proteinuria de rango nefrótico igual o superior a 3 g/24 h se asocia a menudo a una glomerulonefritis, ya sea recidivada o «de novo». La incidencia de este tipo de glomerulopatía es, no obstante, inferior a la incidencia de la glomerulopatía del trasplante².

La incidencia de la glomerulonefritis recidivada es variable, según los autores, entre 23,7 y 10 %^{2, 4, 15}. Esta discrepancia puede atribuirse a diferentes criterios en la indicación de biopsias renales, ya que con cierta frecuencia la recidiva histológica no se acompaña de manifestaciones clínicas y/o biológicas.

La glomerulonefritis membranosa parece tener poca tendencia a recidivar, correspondiendo la mayoría de los casos de GM en riñón trasplantado a la forma «de novo»⁸. A pesar de la escasa frecuencia de recidivas, el diagnóstico de la glomerulonefritis «de novo» exige descartar la existencia de una glomerulonefritis membranosa en el riñón propio^{1, 8}. Los seis pacientes observados por nosotros presentaban una nefropatía de base bien tipificada y diferente de la GM, por lo que todos ellos corresponden a GM «de novo».

En los últimos años se cita con mayor frecuencia en la literatura la aparición de GM «de novo» que se describían como raras anteriormente^{6, 12, 15}. En 1983 se recogen 10 casos de GM «de novo» y seis de recidivas¹⁵, a los que hay que añadir ocho casos comunicados por las mismas fechas^{12, 13, 19-21} y 5 comunicados poco después^{2, 16}.

Para algún autor¹², la frecuencia de glomerulonefritis «de novo» es inferior a la de recidivas; no obstante, la reciente serie de Antignac⁹, sobre una po-

blación infantil y que incluye pacientes sin ningún tipo de sintomatología de su afectación glomerular, muestra una incidencia muy alta del 8 %. En el conjunto de nuestras biopsias, practicadas siempre después de la aparición de proteinuria de rango nefrótico, la incidencia de GM «de novo» es del 1,4 %. Sin embargo, esta cifra es distinta en cada uno de los dos grupos de edad. Observamos una incidencia inferior al 1 % en los adultos y superior al 4 % en el grupo infantil. Dado que los criterios seguidos para practicar la biopsia renal han sido los mismos en los dos grupos, es posible que estas cifras de nuestro grupo infantil sean un reflejo de la elevada incidencia hallada en Artignac en el mismo tipo de población siguiendo otros criterios de indicación de biopsia y señalan un predominio de la GM «de novo» en trasplantados jóvenes.

En su patogenia se consideran los mismos factores relacionados con la GM en no trasplantados⁸, a los que se añaden factores exclusivos o favorecidos por la situación de los pacientes con un trasplante. Se citan: a) el virus de la hepatitis B; b) una baja producción de anticuerpos mediada por el tratamiento inmunosupresor o no; c) reacción inmunológica al tratamiento con suero antilinfocitario; d) respuesta ante antígenos del propio injerto acompañando a reflujo vesicoureteral²², isquemia por rechazo u otras causas¹⁸; e) una mayor incidencia entre donantes familiares con tipaje idéntico^{8, 15}.

Se ha descrito la presencia de anticuerpos anti-«borde en cepillo» en pacientes trasplantados sin presencia de G y su caída en el suero de un paciente después de la aparición de una GM. Se ha demostrado también la reactividad del eluido de la biopsia de este enfermo frente al «borde en cepillo» del túbulo proximal del ratón⁹. Sin embargo, esta experiencia no se ha corroborado en otros casos²³.

La clínica de los pacientes que desarrollaron una sintomatología previa al diagnóstico muestra la aparición de los síntomas en un intervalo entre dos semanas²¹ y seis años²³ después de la intervención, y en la mayoría aparece en los dos primeros años postrasplante. Hasta la descripción de la serie de Antignac⁹, la proteinuria de más de 3 g/24 h era un hallazgo constante en todos los casos acompañada de síndrome nefrótico, hipertensión y hematuria en orden decreciente de frecuencia, pero en la serie ya citada, entre 22 casos, seis son asintomáticos y cuatro no desarrollaron proteinuria en el intervalo entre 20 a 47 meses de seguimiento.

La evolución es variable en las diferentes series, aunque en las primeras se observa la pérdida del injerto en un período entre dos a 32 meses en la mayor parte de los casos.

En nuestra observación, las manifestaciones clínicas de cinco pacientes aparecieron en el segundo año de evolución del trasplante. Este es también el

intervalo más frecuente en las referencias de la literatura, aunque puede presentarse precozmente como en el paciente número 6 a los tres meses. Sólo dos casos presentaron síndrome nefrótico, uno de ellos con hematuria franca. Otros tres cursaron con microhematuria. No observamos relación alguna con el tratamiento recibido, ya que tres pacientes recibieron azatioprina y los otros tres ciclosporina y solamente uno recibió globulina antilinfocítica, ni con una mayor frecuencia de rechazo; sólo se han constatado dos y tres episodios de rechazo en dos pacientes, respectivamente.

En el único paciente Au + no se obtuvo material para inmunofluorescencia. No se ha observado ningún caso de GM «de novo» entre pacientes trasplantados con riñón de donante familiar o sin tipaje HLA. Tampoco se ha observado reflujo o alteraciones urinarias en la evolución previa a la aparición de proteinuria en ninguno de ellos.

Respecto a la histología destacamos la escasa expresividad de la glomerulonefritis al microscopio óptico. Los depósitos pueden pasar desapercibidos si no se utiliza IF o ME, ya que el riñón puede sufrir al mismo tiempo lesiones de rechazo o de isquemia o, como en la biopsia 3a, acompañarse de IF positiva en las basales tubulares, que desaparece junto al infiltrado intersticial en la segunda biopsia (3b). El intersticio presenta grados variables de fibrosis al igual que los vasos, más relacionables con rechazo crónico que con la glomerulonefritis. Los hallazgos histológicos compatibles con necrosis tubular no se han correlacionado con ninguna alteración clínica.

En conclusión, la baja incidencia hallada por nosotros en adultos, cercana al 1 %, coincide con la citada en algunas series^{2, 8}. La alta incidencia referida últimamente⁹ en pacientes de edades inferiores a 14 años se refleja también parcialmente en nuestra serie infantil, en la que no constan pacientes sin alteraciones del sedimento. La coincidencia de lesiones histológicas compatibles con rechazo y GM «de novo» citada por Antignac⁹ y que hemos observado en un caso (paciente 3) o de lesiones de esclerosis glomerular focal (caso 5) puede dificultar el diagnóstico de una GM de este tipo, por lo que es importante que todas las biopsias renales, aun aquellas practicadas para confirmación de un cuadro de rechazo, sean estudiadas por IF y/o microscopía electrónica.

Bibliografía

1. Cameron JS: Glomerulonephritis in renal transplants. *Transplantation* 34:237-245, 1982.
2. First MR, Vaidya PN, Maryniak RK, Weiss MA, Munda R, Fidler JP, Penn I y Alexander JW: Proteinuria following transplantation. *Transplantation* 38:607-612, 1984.
3. Cheigh JS, Stenzel KH, Susin M, Rubin AL, Riggio RR y Witsell JC: Kidney Transplant Nephrotic Syndrome. *Am J Med* 57:730-740, 1974.
4. Cheigh JS, Mouradian J, Susin M, Stubenbord WT, Tapia L, Riggio RR, Stenzel KH y Rubin AL: Kidney transplant nephrotic syndrome: Relationship between allograft histopathology and natural course. *Kidney Int* 18:358-365, 1980.
5. Turner DR, Cameron JS, Bewick M, Sharpstone P, Melcher D, Ogg CS, Evans DJ, Trafford AJP y Leibowitz S: Transplantation in mesangiocapillary glomerulonephritis with intramembranous dense «deposits»: Recurrence of disease *Kidney Int* 9:439-448, 1976.
6. Habib R, Gubler MC, García-Torres R, Lacoste M, Naizot C y Broyer M: Lesions glomerulaires du transplant renal. *Abst Sminaire de Nephrologie Pédiatrique. Hôp des Enf Malad.* Pars, 1986.
7. McPhaul JJ, Lordon RE, Thompson AL y Mullins JD: Nephritogenic immunopathologic mechanisms and human renal transplants: The problem of recurrent glomerulonephritis. *Kidney Int* 10:135-138, 1976.
8. Cosyns J, Pirson Y, Squifflet J, Alexandre GPJ, Yperselle de Strihou CV, Pinn VW, Sweet SJ, Shapiro KS, Cho S y Harrington JT: De novo membranous nephropaty in human renal allografts: Report of nine patients. *Kidney Int* 22:177-183, 1982.
9. Antignac C, Hinglais N, Gubler MC, Gagnadoux MF y Habib R: Membranous GN «de novo» in transplanted kidneys in children. *Abst XII EDTA Cong Kidney Int* 28:371, 1985.
10. Sarmiento J y Carrera M: Glomerulosclerosis focal y segmentaria. *Patología* 12:95-102, 1979.
11. Lambert R, Henry M, Howden B, Jablonski P, Rae D, Tavanlis G, Marshall V y Tange J: Glomerular damage after kidney preservation. *Transplantation* 42:125-130, 1986.
12. Briner J, Binswanger U y Largiader F: Recurrent and de novo membranous glomerulonephritis in renal cadaver allotransplants. *Clin Nephrol* 13:189-196, 1980.
13. Grizzle WE y Johnson KH: Membranous Nephropathy in a Renal Allograft. *American Medical Association* 105:71-75, 1981.
14. Mathew TH, Mathews DC, Hobbs JB y Kincaid-Smith P: Glomerular lesions after renal transplantation. *Am J Med* 59:177-190, 1975.
15. Berger BE, Vincenti F, Biava C, Amend WJ, Feduska N y Salvatierra O: De novo and recurrent membranous glomerulopathy following kidney transplantation. *Transplantation* 35:315-319, 1983.
16. Levy M y Charpentier B: Groupe cooperatif de transplantation de l'Île de France. De novo membranous glomerulonephritis in renal allografts: Report of 19 cases in 1.550 transplant recipients. *Transplant Proc* 15:1099-1102, 1983.
17. Porter KA: In Pathology of the Kidney V III Renal Transplantation. Little Brown and Co. Boston/Toronto, 1523-4, 1983.
18. Berger J, Yaneva H, Nabarra B y Barbanel C: Recurrence of mesangial deposition of IgA after renal transplantation. *Kidney Int* 7:232-241, 1975.
19. Zanetti M, Mandet C, Duboust A, Bedrossian J y Bariety J: Demonstration of a passive Heymann nephritis like mechanism in a human kidney transplant. *Clin Nephrol* 15:272-277, 1981.
20. Steinmuller DR, Stilmant MM, Idelson BA, Monaco AP, Sahyoun AI, Lewis EJ, Davis RC y Couser WG: De novo development of membranous nephropathy in cadaver renal allografts. *Clin Nephrol* 9:210-218, 1978.
21. Dische FE, Herbertson BM, Melcher DH y Morley AR: Membranous glomerulonephritis in transplant kidney: recurrent or «de novo» disease in four patients. *Clin Nephrol* 13:154-163, 1981.
22. Mathew TH, Kincaid-Smith P y Vikraman P: Risks of vesicoureteric reflux in the transplanted kidney. *New Eng J Med* 297:414-418, 1977.
23. Carpenter CB: Case records of the assachusetts General Hospital C. 45-1979. *New Eng J Med* 301:1052-1050, 1979.