

Trasplante hepático en paciente portador de un injerto renal normofuncionante afecto de una hepatopatía crónica terminal

M. Velo, J. L. Lerma, F. J. Alvarez-Cienfuegos *, N. P. Mora *, L. Hernando y J. J. Plaza

Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz y * Unidad Trasplante Hepático (Clínica Puerta de Hierro).

RESUMEN

Presentamos el caso de un trasplante hepático con éxito en un paciente portador de un injerto renal normofuncionante con nueve años de evolución clínica y una hepatopatía crónica terminal por virus no A no B.

Se revisa la patología hepática del trasplantado renal, su frecuencia, la influencia en la morbimortalidad y los factores etiológicos implicados en su desarrollo. Se discute el papel prometedor que el trasplante hepático puede jugar en el tratamiento de la hepatopatía crónica de los enfermos con injertos renales de larga evolución.

Palabras clave: *Trasplante hepático. Trasplante renal. Hepatopatía crónica. Virus no A no B de la hepatitis.*

SUCCESSFUL LIVER TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH A LONG-FUNCTIONING KIDNEY GRAFT AND A NON-A NON-B CHRONIC HEPATITIS

SUMMARY

We report a case of successful liver transplantation performed on a renal-transplant recipient. The patient had a normofunctional kidney graft for nine years and a chronic hepatitis due to non-A non-B hepatitis virus.

We review the incidence, etiology and morbimortality of chronic liver disease in recipients of long-term renal allografts and discuss the role of liver transplantation as a therapeutic option for chronic hepatitis in these patients.

Key words: *Liver transplantation. Kidney transplantation. Chronic liver disease. Non-A non-B hepatitis virus.*

Recibido: 3-VI-89.
En versión definitiva: 28-X-89.
Aceptado: 28-X-89.

Correspondencia: Dr. D. J. J. Plaza-Pérez.
Servicio de Nefrología.
Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2.
28040 Madrid.

Introducción

La hepatopatía crónica (HC) constituye una de las principales causas de morbimortalidad en los trasplantados renales. Este hecho, ya constatado en la década de los setenta^{1, 2}, es todavía más evidente a medida que se prolonga la supervivencia de los pacientes con injerto renal funcional³.

La incorporación a la práctica clínica del trasplante hepático como terapéutica de la HC puede evitar la muerte de los trasplantados renales con esta complicación.

Presentamos un caso de trasplante hepático en un enfermo portador de un injerto renal normofuncionante afecto de una hepatopatía crónica terminal por virus no A no B.

Caso clínico

Paciente incluido a los treinta y dos años de edad en programa de hemodiálisis domiciliaria (marzo de 1978); cinco años después de descubrirse una glomerulonefritis crónica no filiada histológicamente. En julio de 1979 recibió un trasplante renal de cadáver con el que compartía cuatro identidades HLA. Se emplearon como inmunosupresores azatioprina (150 mg/día) y prednisona a dosis altas en pauta descendente. A los veintiún días y sin complicaciones fue dado de alta con una creatinina sérica de 1,4 mg/dl. Cuarenta días después del trasplante el enfermo presentó una hepatitis aguda icterica (bilirrubina total 13,3 mg/dl, pico máximo de GOT 1930 U).

Durante su estancia en diálisis sólo había recibido una transfusión sanguínea (abril 1979) y dos concentrados de hemáties en el postoperatorio inmediato del trasplante. No se recogían otros datos epidemiológicos de interés. Las serotecas frente al virus B pre y postrasplante demostraron HBsAg(-), HBsAc(+) y HBcAc(+). La serología para citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr (EB) y herpes simple (HS) no mostró seroconversión. Las dosis de azatioprina no se modificaron por la hepatopatía ni se consideró el cambio de tratamiento a ciclofosfamida.

A los dos meses del inicio de la hepatitis se practicó una biopsia que fue informada como hepatitis aguda en resolución. En la evolución posterior persistieron alteraciones enzimáticas cuatro veces superiores al límite normal, elevaciones moderadas de la bilirrubina y una excelente función del injerto (CrS 1,2-1,4 mg/dl y CCr > 100 ml/min).

En diciembre de 1984 una segunda biopsia hepática demostró una hepatitis crónica activa con puentes sin marcadores histológicos. En febrero de 1987 ingresó por el primer episodio de descompensación hidrópica y seis meses más tarde presentó una peritonitis espontánea por *E. coli*. Al alta la dosis de azatio-

prina se redujo a 50 mg/día por leucopenia, manteniendo la función renal inalterada. Dos meses después recaía en descompensación hidrópica y se consideró el trasplante hepático como única alternativa. Este se practicó el 7 de marzo de 1988. La hepatectomía del receptor se realizó sin incidencias pese a la gran circulación colateral. La fase anhepática fue de dos horas quince minutos y la isquemia del injerto seis horas. La situación hemodinámica era estable, lográndose una buena función precoz del injerto. Al séptimo día se produjo elevación de la colemia y de los enzimas: confirmado por biopsia un rechazo moderado; se trató con 4 g de 6-metilprednisolona. A los veinticinco días se le dio el alta en buen estado, introduciendo ciclosporina en la terapéutica inmunosupresora.

El estudio histológico de la pieza de hepatectomía demostró una cirrosis micronodular con los marcadores víricos negativos. Al año del injerto hepático el paciente se encuentra en buen estado general en tratamiento con ciclosporina A, azatioprina y esteroides. La función renal se mantenía en cifras superiores a las previas (CrS 1,6 mg/dl) y las pruebas de función hepática demostraban una buena evolución del trasplante hepático (T. Quick 100%, B. total 1,5 mg/dl, GOT 172, GPT 81, GGT 90).

Discusión

La prevalencia de HC en el trasplantado renal es muy variable, oscilando entre el 6 y el 67%, según se incluyan alteraciones transitorias de los enzimas hepáticos o elevaciones que cumplan criterios clínicos de HC^{1, 4-6}. Si bien estas cifras son suficientemente elocuentes, el problema de la HC alcanza mayores dimensiones si se considera que los criterios bioquímicos habituales no son del todo aplicables al paciente con insuficiencia renal. En estos enfermos la citolisis en el curso de las hepatitis frecuentemente es moderada, incluso con enfermedad hepática severa⁷⁻⁹ y la actividad sérica de la GOT está disminuida^{10, 11}. Por ello probablemente se subestime la frecuencia real de la hepatopatía en este grupo de enfermos, siendo su incidencia, tipo y forma de evolución sólo valorados correctamente mediante biopsia hepática^{12, 13}.

La HC en el trasplantado renal es una de las primeras causas de morbimortalidad en series con injertos de larga evolución^{3, 12, 14, 15}, predispone a infecciones sistémicas fatales^{3, 6, 15} y tiene un efecto controvertido sobre la supervivencia del injerto^{3, 6, 12, 14, 16}. La evolución de la HC, comparada con la población general y en diálisis, parece tener un curso más desfavorable^{13, 17}, hecho que se atribuye a una alteración inmunológica no demostrada asociada al propio trasplante², al efecto negativo de la inmunosupresión so-

bre la replicación viral^{12, 18-21} y a un daño hepatocelular específico ocasionado por las drogas inmunosupresoras^{11, 22, 23}.

La etiología de la HC del trasplantado renal obedece fundamentalmente a dos grupos de causas: infecciosas y hepatotóxicas. Entre las HC infecciosas, la hepatopatía por virus B, adquirida por la mayoría de los pacientes durante su estancia en diálisis o a través de transfusiones sanguíneas, ha sido la más estudiada. El empleo rutinario de métodos para detectar el antígeno de superficie disminuyó la incidencia del virus B, pero no modificó la frecuencia global de hepatitis, como se esperaba. Esto es debido a que en la actualidad el 90% de las hepatitis transfusionales son producidas por el virus no A no B²⁴ y posiblemente sea hoy la causa más importante de la HC del trasplantado renal⁶, estando su diagnóstico limitado por la falta de marcadores serológicos. En los enfermos trasplantados y en diálisis el 50% de las hepatitis no A no B evoluciona a la cronicidad y frecuentemente a la cirrosis, si bien con un pronóstico más favorable que la HC debida al virus B¹³ y siendo la lesión hepática de menor agresividad histológica²⁵.

Otros agentes virales potencialmente hepatotropos son: CMV, EB, HS, varicela Zóster y adenovirus^{2, 6, 26}. Pese a ser ubicuos en la población trasplantada, la afectación hepática no es constante, no domina el cuadro clínico ni parece evolucionar a la HC^{2, 27}. Sólo el CMV se ha considerado responsable de lesiones hepáticas crónicas en algunos pacientes con viremia crónica y lesiones histológicas bien documentadas².

En pocas ocasiones se puede culpar de modo inequívoco a las drogas empleadas en el trasplante como responsables de alteraciones hepáticas y no se ha demostrado su capacidad para originar una lesión crónica. La azatioprina ha sido la más investigada, aceptándose que puede producir en los humanos un síndrome colestásico dosis dependiente, aunque no está demostrado un efecto citolítico directo. Algunos autores le atribuyen una acción hepatotóxica, pero en la mayoría de las series no son capaces de separar su efecto del de otros agentes etiológicos. Estudios recientes descartan que sea causa directa de HC a dosis inferiores a 2 mg/kg/d^{2, 20}, aunque algunos hacen responsable a la azatioprina de la enfermedad venooclusiva y de la hiperplasia nodular regenerativa^{22, 29, 30}. También continúa siendo motivo de debate la conveniencia de suspender la azatioprina en los enfermos con hepatopatía crónica y si su retirada o un cambio de inmunosupresión conlleva un riesgo para el injerto renal. Ciertos autores sugieren suprimirla por su efecto tóxico^{22, 29}; otros consideran que la azatioprina no influye sobre la lesión hepática^{20, 23} y finalmente otros estudios refieren una pérdida importante de injertos al suspender la droga²⁸.

En el caso clínico que presentamos la HC se puede atribuir con confianza al virus no A no B. La serolo-

gía positiva repetidamente para los anticuerpos frente al HBsAg y HBcAg pre y postrasplante indican inmunidad eficaz contra el virus B y descartan infección o reactivación de una hepatitis B previa. Este dato se corrobora por la ausencia de marcadores histológicos en el material hepático obtenido en tres momentos evolutivos diferentes. No se demostró en la fase aguda seroconversión frente a los otros tres virus analizados (CMV, EB y HS) ni clínica compatible con infección sistémica por otro agente. La viriasis probablemente fue vehiculada por una de las tres transfusiones realizadas al paciente. Destaca la severidad del modo de presentación de la hepatitis, motivo de la biopsia inicial, en contraposición a la ya comentada evolución anictérica y subclínica de la mayoría de las hepatitis en los enfermos renales. Esto podría hacer sospechar la participación de algún tóxico, pero el enfermo no recibió otra medicación presumiblemente hepatotóxica que la azatioprina, fármaco que no se retiró ni se modificó su dosis. La remisión de la ictericia manteniendo la droga a la misma dosis hace improbable que fuese responsable del cuadro, y además las lesiones histológicas encontradas no se incluyen entre las atribuidas a este fármaco. La secuencia histológica del caso desde el inicio de la hepatopatía demuestra la evolución rápida a la cirrosis de una infección por virus no A no B en el trasplante renal.

La introducción de la ciclosporina ha permitido que el trasplante hepático sea una terapéutica en expansión y con riesgo aceptable³¹. Se han publicado varios casos de trasplante simultáneo de hígado y riñón³², pero sólo tenemos información sobre otro caso de trasplante hepático practicado años después del renal³³. El aumento de la población con injertos renales de larga evolución y HC simultánea quizá obligue a considerar en el futuro la opción del trasplante hepático como algo más que una simple anécdota.

Bibliografía

1. Sopko J y Anuras S: Liver disease in renal transplant recipients. *Am J Med* 64:139-146, 1978.
2. Ware A, Luby J, Hollinger B, Eigenbrodt E, Cuthbert J, Atkins C, Shorey J, Hull A y Combes B: Etiology of liver disease in renal-transplant patients. *Ann Intern Med* 91:364-371, 1979.
3. Weir M, Kirkman R, Strom T y Tilney N: Liver disease in recipients of long-functioning renal allografts. *Kidney Int* 28:839-844, 1985.
4. Ware AJ, Luby JP, Eigenbrodt EH, et al.: Spectrum of liver disease in renal transplant recipients. *Gastroenterology* 68:755, 1975.
5. Berne TV, Chatterjee SN, Craig JR y Payne JE: Hepatic dysfunction in recipients of renal allografts. *Surg Gynecol Obstet* 141:171-175, 1975.
6. LaQuaglia MP, Tolckoff-Rubin NE, Dienstag JL, Cosimi B, Herrin JT, Kelly M y Rubin RH: Impact of hepatitis on renal transplantation. *Transplantation* 32:504-507, 1981.

7. Degos F, Degott C, Bedrossian J, Camilieri JP, Barbanel C, Duboust A, Rueff B, Benhamou JP y Kreis H: Is renal transplantation involved in post-transplantation liver disease? A prospective study. *Transplantation* 29:100-102, 1980.
8. Parfrey PS, Forbes RDC, Hutchinson TA, Beaudoin JG, Dauphinee WD, Hollomby DJ y Guttman RD: The clinical and pathological course of hepatitis liver disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 37:461-466, 1984.
9. Briggs WA, Lazarus JM, Birtch-AG, Hampers CL, Hager EB y Merrill JP: Hepatitis affecting hemodialysis and trasplant patients. Its considerations and consequences. *Arch Intern Med* 132:21-28, 1973.
10. Cohen GA, Goffinet JA, Donabedin RK y Conn HO: Observations on decreased glutamic ocaloacetic transaminase (SGOT activity) in azotemic patients. *Ann Intern Med* 84:275-280, 1976.
11. Warnock LG, Stone WJ y Wagner C: Decreased aspartate aminotransferase (SGOT) activity in serum of uremic patients. *Clin Chem* 20:1213-1216, 1974.
12. Degos F, Debure A, Pol S, Degott C, Carnot F, Carbonell F, Lacombe M y Kreis H: Les complications hépatiques de la transplantation rénale. En *Actualités Néphrologiques de L'Hôpital Necker*, 345-370, Ed. Flammarion Médecine-Sciences, París, 1987.
13. Parfrey PS, Farge D, Forbes RDC, Dandavino R, Kenick S y Guttman RD: Chronic hepatitis in end-stage renal disease: Comparison of HBsAg-negative and HBsAg-positive patients. *Kidney Int* 28:959-967, 1985.
14. Pirson Y, Alexandre GPJ y Van Ypersele de Strihou C: Long-term effects of HB antigenemia on patient survival after renal transplantation. *N Engl J Med* 296:194-196, 1977.
15. Kirkman R, Strom T, Weir M y Tilney N: Late mortality and morbidity in recipients of long-term renal transplant. *Transplantation* 34:347-351, 1982.
16. London WT, Drew JB, Blumberg BS, Grossman RA y Lyons PJ: Association of graft survival with host response to hepatitis B infection in patients with kidney transplants. *N Engl J Med* 296:241-244, 1977.
17. Loertscher R, Parfrey P y Suttman R: Postoperative management of the renal transplant recipient and long-term complications. En *Renal transplantation*, 212-230. Ed. por Milford EL, Brenner BM, Churchill-Livingstone. New York, 1989.
18. Parfrey PS, Forbes RDC, Hutchinson TA, Kenick S, Farge D, Dauphinee WD, Seely JF y Guttman RD: The impact of renal transplantation on the course of hepatitis B liver disease. *Transplantation* 39:610-615, 1985.
19. Weller IVD, Bassendine M, Murray A, Craxi A, Thomas HC y Sherlock S: The effects of prednisone/azathioprine in chronic hepatitis viral infection. *Gut* 23:650-655, 1982.
20. Ireland P, Rashid A, Lichtenberg F, Cavallo T y Merrill JP: Liver disease in kidney transplant patients receiving azathioprine. *Arch Intern Med* 132:29-37, 1973.
21. Hoofnagle JH, Davis GL, Pappas SC, Hanson RG, Peters M, Arigan MI, Waggoner JG, Jones A y Seeff LB: A short course of prednisolone in chronic type B hepatitis. Report of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 104:12-17, 1986.
22. Read AE, Weisner RH, LaBrecque DR, Tifft JG, Mullen KD, Sheer RL, Petrelli M, Ricanati ES y McCullough AJ: Hepatic veno-occlusive disease associated with renal transplantation and azathioprine therapy. *Ann Intern Med* 104:651-655, 1986.
23. Farge D, Parfrey PS, Forbes RDC, Dandavino R y Guttman RD: Reduction of azathioprine in renal transplant patients with chronic hepatitis. *Transplantation* 41(1):55-59, 1986.
24. Dienstag JL: Non-A non-B hepatitis. Recognition, epidemiology and clinical features. *Gastroenterology* 85:439-462, 1983.
25. Parfrey PS, Forbes D, Hutchinson TA, Beaudoin JG, Dauphinee WD y Guttman RD: The prevalence and progression of liver disease in renal transplant recipients: A histological study. *Transplant Proc* 16:1103-1105, 1984.
26. Rubin RH, Russell PS, Levin M y Cohen C: Summary of a workshop on cytomegalovirus infections during organ transplantation. *J Infect Dis* 139:728-732, 1979.
27. Boyce NW, Holdsworth SR, Hooke D, Thompson NM y Atkins RC: Non hepatitis B-associated liver disease in a renal transplant population. *Am J Kidney Dis* XI(4):307-312, 1988.
28. Toussaint C, Kinnaert P, Vereerstraeten P, Dupont E y Van Geertruyden J: Azathioprine is necessary in kidney transplantation. *Transplantation* 27:145-146, 1979.
29. Katzka DA, Saul SH, Jorkasky D, Sigal H, Reynolds JC y Soloway RD: Azatioprine and hepatic venocclusive disease in renal transplant patients. *Gastroenterology* 90:446-454, 1986.
30. Stromeyer FW e Ishak KG: Nodular transformation (Nodular «Regenerative» Hiperplasia) of the liver. A clinicopathologic study of 30 cases. *Human Pathology* 12(1):60-71, 1981.
31. Scharschmidt BF: Human liver transplantation: Analysis of data on 540 patients from four centers. *Hepatology* 4:955-1015, 1984.
32. Gonwa TA, Nery JR, Husberg BS y Klintmalm GB: Simultaneous liver and renal transplantation in man. *Transplantation* 46:690-693, 1988.
33. Prieto C, Leiva O, Moreno E, Morales JM, Landa I, Díaz González R y Rodicio JL: Trasplante combinado hepatorenal en enfermos en diálisis. *Nefrología* VIII (suppl 2):262(A), 1988.