

# Incidencia y evolución de la glomerulopatía del trasplante renal

F. Moreso, A. M. Castelao, M. Carrera\*, J. M. Griñó, D. Serón, J. Alsina

Servicios de Nefrología y \*Anatomía Patológica. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Barcelona.

## SUMMARY

Renal transplant glomerulopathy is diagnosed with an increasing frequency and implies a poor graft prognosis. Twenty-three out of 605 patients with a renal transplant (3.8%) performed between June 1980 and December 1991 were diagnosed of histologically documented transplant glomerulopathy (TGP). These patients, 16 male and 7 female, mean age  $33.8 \pm 12$  years, were immunosuppressed with azathioprine (AZA) + prednisone (P) ( $n = 7$ ), ciclosporine A (CyA) + P ( $n = 5$ ), antilymphocyte globulin (ALG) + CyA + P ( $n = 7$ ), antilymphocyte monoclonal antibody (OKT3 + CyA + P ( $n = 4$ )). Renal biopsy was performed because of proteinuria greater than 1 g/day ( $n = 9$ ), or proteinuria with impairment of graft function ( $n = 12$ ). In two cases TGP was diagnosed in a routine biopsy. At the time of biopsy serum creatinine was  $306 \pm 108 \mu\text{mol/l}$ , and proteinuria was  $4 \pm 3.2$  g/day. Fourteen patients developed clinical nephrotic syndrome. Histological study showed typical glomerular lesions (sclerosis, mesangiolysis, epithelial crescents) associated in some cases with variable degrees of vascular rejection.

Fourteen patients lost their graft function  $56 \pm 31$  months after transplantation (they were immunosuppressed with AZA + P in 6 cases, CyA + P in four, ALG + CyA + P in three and OKT3 + CyA + P in one case). One patient died with functioning graft due to pneumonia and sepsis. The other eight presented a mean plasma creatinine of  $336 \pm 218 \mu\text{mol/l}$  and a mean proteinuria of  $1.6 \pm 1$  g/day after a mean renal transplantation follow-up period of  $48 \pm 15$  months.

In summary, in our experience, TGP is a frequent *de novo* glomerulonephritis after renal transplantation that implies a poor long-term prognosis for the allograft independent of the kind of immunosuppression.

## Introducción

La aparición de proteinuria después del trasplante renal (TR) es relativamente frecuente; a pesar de ello, durante años no se ha concedido gran relevancia al estudio de su cuantía y duración.

La detección de proteinuria persistente después del TR ha sido relacionada con distintas entidades anatomopatológicas, incluyendo glomerulonefritis (GN) recurrentes<sup>1</sup>,

glomerulopatía del trasplante (GT) u otras glomerulopatías «de novo»<sup>2,3</sup>, rechazo crónico<sup>4</sup>, trombosis de la vena renal<sup>5</sup> y nefropatía por reflujo<sup>6</sup>.

La GT descrita por Zollinger y cols.<sup>8</sup>, y estudiada más adelante por First y cols.<sup>9</sup> y Mariniak y cols.<sup>2</sup>, es observada con frecuencia creciente en los portadores de un aloinjerto renal.

En este estudio analizamos la incidencia y la evolución de la GT en nuestra población de trasplantados renales.

## Pacientes y métodos

Entre junio de 1980 y diciembre de 1991 se han efectuado en nuestro centro 605 trasplantes renales en 551 pacientes. Cuatrocientos seis varones y 199 mujeres, con

Correspondencia: Francesc Josep Moreso Mateos  
Servicio de Nefrología  
Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge  
C/ Feixa Llarga, s/n.  
08907 L'Hospitalet (Barcelona)

una edad comprendida entre los 11 y los 64 años (media de  $34 \pm 15$  años). De ellos, 579 recibieron un trasplante de donante cadáver y 26 de donante vivo. Doscientos pacientes habían sido diagnosticados de enfermedad glomerular como causa de su insuficiencia renal.

La inmunosupresión recibida se enmarcó dentro de cuatro protocolos distintos: 1) Azatioprina (2,5 mg/kg/día, ajustando la dosis según el recuento leucocitario en sangre periférica) más prednisona (0,25 mg/kg/día) en 160 pacientes trasplantados entre junio de 1980 y diciembre de 1984. 2) Ciclosporina-A, CsA (4 mg/kg/día endovenosa, seguido de 14 mg/kg/día vía oral y posterior ajuste de dosis según niveles en sangre periférica determinados mediante RIA monoclonal específico) más prednisona (0,25 mg/kg/día) en 135 pacientes durante el período comprendido entre 1984 y 1986. 3) Globulina antilinfocitaria (un máximo de seis dosis a días alternos de 10 mg/kg/día) más CsA (3 mg/kg/día endovenosa, seguidos de 8 mg/kg/día vía oral) más prednisona (0,25 mg/kg/día) en 220 pacientes entre 1988 y 1991. 4) Anticuerpo monoclonal OKT3 (5 mg/día durante cinco días) más CsA y prednisona a las mismas dosis en 80 pacientes trasplantados entre 1988 y 1991.

La biopsia renal fue indicada en aquellos pacientes que presentaban proteinuria superior a 1 g/día durante un período superior a seis meses o proteinuria asociada a un deterioro de la función del injerto. El tejido renal fue estudiado con las técnicas habituales de microscopía óptica (hematoxilina-eosina, PAS, tricrómico de Masson y plata-metenamina), inmunofluorescencia y microscopía electrónica.

El estudio de supervivencia se ha realizado mediante el método actuarial de Kaplan-Meier, y la comparación estadística, mediante el test de Peto.

## Resultados

Durante el período estudiado, 106 pacientes (17,5 %) mostraron proteinuria persistente asociada o no a un deterioro de la función del injerto. El estudio anatomopatológico fue compatible con los diagnósticos de GN recurrente en 14 casos (glomerulosclerosis focal y segmentaria, nefropatía IgA, GN mesangiocapilar y microangiopatía trombótica), GN membranosa «de novo» en ocho, glomerulosclerosis focal y segmentaria «de novo» en dos y rechazo crónico en 59 pacientes.

En 23 pacientes se llegó al diagnóstico de GT (16 varones y siete mujeres, con una edad media de  $33,8 \pm 12$  años). La causa de la insuficiencia renal crónica era glomerulonefritis crónica (ocho casos), nefropatía tubulointersticial crónica (tres casos), poliquistosis renal (un caso), síndrome hemolítico-urémico (un caso), enfermedad de Alport (un caso), nefroangiosclerosis maligna (un caso), siendo el resto nefropatías no filiadas (seis casos). Estos 23 pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor con

AZA-PDN (n = 7), CsA-PDN (n = 5), ALG-CsA-PDN (n = 7), OKT3-CsA-PDN (n = 4).

En 21 casos la biopsia renal fue realizada debido a proteinuria persistente (n = 9) o a proteinuria asociada a un deterioro de la función del injerto (n = 12). En dos casos se llegó al diagnóstico al realizar una biopsia de rutina al año post-TR, detectándose en ese momento proteinuria moderada (0,8 g/día) y manteniendo función renal estable.

La proteinuria apareció a los  $36 \pm 26$  meses del TR, y la biopsia se realizó a los  $38 \pm 27$  meses del TR. En el momento de la biopsia presentaban una creatinina sérica de  $306 \pm 108$   $\mu\text{mol/l}$  y la proteinuria era de  $4,3 \pm 3,2$  g/día. Catorce pacientes presentaban un síndrome nefrótico clínico-biológico completo.

El estudio anatomopatológico de las biopsias realizadas mostró una amplia variedad de las lesiones características de esta entidad (figs. 1 y 2). La alteración glomerular, bien difusa (n = 12) o focal (n = 11), se caracteriza-

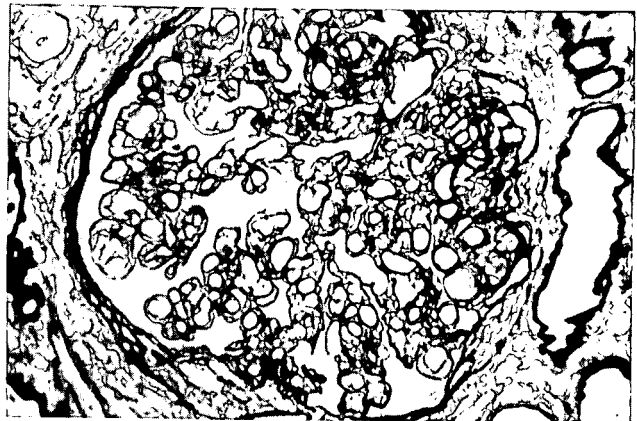


Fig. 1.—Lesiones glomerulares avanzadas mostrando mesangiólisis con dobles contornos (plata-metenamina  $\times 200$ ).

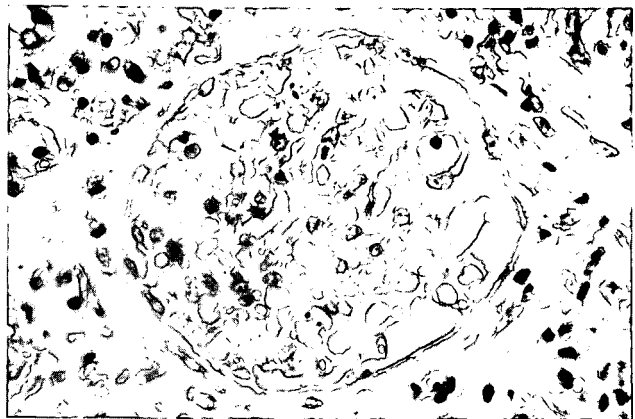


Fig. 2.—Hialinosis segmentaria en un caso que mostraba alteraciones de forma focal (tricrómico de Masson  $\times 200$ ).

ba por la presencia de un aumento de la celularidad (difuso o focal) asociado a lesiones de mesangiólisis con desestructuración de la arquitectura glomerular. En 11 casos se demostró reacción epitelial con sinequias con la cápsula de Bowman. En 12 casos se apreciaban lesiones de necrosis del floculo. En ocho casos aparecían lesiones de esclerosis glomerular avanzada. Las lesiones glomerulares se acompañaban de alteraciones vasculares, apreciándose en algunos casos lesiones de rechazo crónico (necrosis fibrinoide, fibrosis vascular).

Catorce pacientes perdieron la función del injerto, reiniciando tratamiento sustitutivo a los  $56 \pm 31$  meses del trasplante renal. Aquellos pacientes que perdieron el injerto habían recibido tratamiento con AZA-PDN ( $n = 6$ ), CsA-PDN ( $n = 4$ ), ALG-CsA-PDN ( $n = 3$ ), OKT3-CsA-PDN ( $n = 1$ ). Un paciente falleció a los 48 meses del trasplante por sepsis asociada a neumonía con injerto funcionante. Los ocho pacientes restantes presentan injerto funcionante a los  $48 \pm 15$  meses del TR, con un nivel medio de creatinina sérica de  $336 \pm 218 \mu\text{mol/l}$  y con proteinuria de  $1,6 \pm 1 \text{ g/día}$ .

En la figura 3 se puede observar la supervivencia actuarial de los pacientes con GT, siendo ésta del 100 % el primer año, del 58 % a los cinco años y del 8 % a los ocho años. Si comparamos la supervivencia actuarial de los pacientes con GT con la de otras afecciones glomerulares del TR, no se observan diferencias estadísticamente significativas. En cambio, sí se detectan diferencias significativas entre la supervivencia de los pacientes con GT y aquellos que no muestran proteinuria ( $p < 0,036$ ).

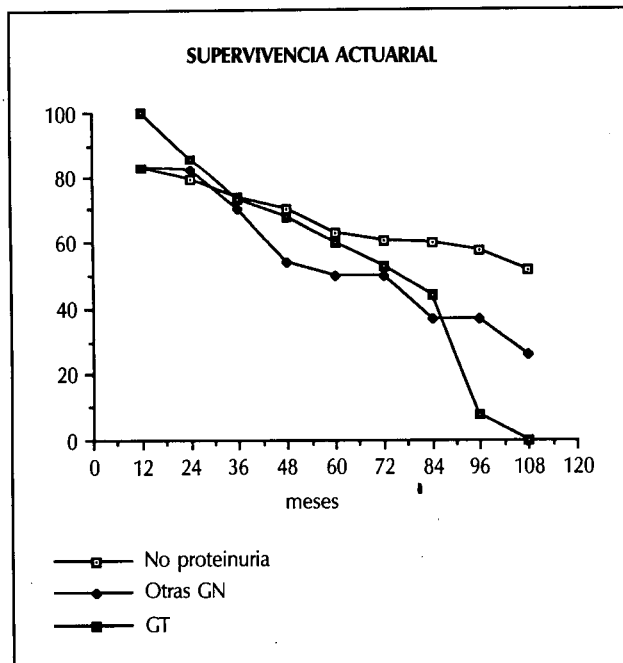


Fig. 3.—Supervivencia actuarial del injerto en pacientes con GT y en pacientes con proteinuria secundaria a otras glomerulonefritis post-TR.

## Discusión

La aparición de proteinuria persistente después del TR ha sido atribuida a una amplia variedad de entidades<sup>1-7</sup>. Es necesario distinguir en el estudio histológico entre las GN «de novo» y las GN recurrentes<sup>1</sup>.

La GT es una entidad clinicopatológica diagnosticada con elevada frecuencia<sup>3,7</sup>, constituyendo en nuestra serie la GN «de novo» más frecuente (21,7 % de todos los pacientes con proteinuria, 48,9 % de los 47 pacientes con GN del TR). A pesar de que ocasionalmente se puede diagnosticar en biopsias de rutina sin alteraciones clínico-biológicas asociadas, habitualmente el diagnóstico se realiza en pacientes con proteinuria o síndrome nefrótico y deterioro de la función del injerto.

La GT constituye una entidad caracterizada por unas alteraciones morfológicas específicas que conducen a la aparición de proteinuria asociada en algunos casos a un deterioro de la función del injerto. En un estadio inicial, los glomérulos aparecen agrandados, con hipertrofia de las células endoteliales y mesangiales y disminución de la luz de las asas capilares. La aparición de cambios en la membrana basal glomerular es característica del estadio intermedio, pudiéndose observar imágenes de reduplicación parcial en algunas asas capilares (dobles contornos). La mesangiólisis con mayores alteraciones de la membrana basal glomerular caracteriza al estadio avanzado<sup>2</sup>.

Los cambios histológicos observados han sido asociados al rechazo crónico, relacionándose con una respuesta regenerativa de la pared vascular lesionada como mecanismo patogénico<sup>4</sup>. Se ha sugerido que microtrombosis repetidas podrían desencadenar esta respuesta. La aparición de dobles contornos es característica de la GT en los receptores de un TR, pero también puede observarse en la microangiopatía trombótica<sup>2</sup>.

Algunos autores han sugerido una posible relación entre la GT y la infección por citomegalovirus, sin que haya ningún estudio definitivo<sup>11</sup>. Ninguno de nuestros pacientes presentó infección por citomegalovirus.

Con respecto a la posible relación existente entre la GT y el tipo de inmunosupresión de mantenimiento, el hecho de observar en nuestra experiencia más pacientes con GT que han perdido la función del injerto bajo inmunosupresión con azatioprina que con las diferentes pautas de inducción con ciclosporina podría explicarse por el mayor tiempo de evolución de dichos pacientes.

En resumen, en nuestra experiencia, la GT es una causa frecuente de GN «de novo» en los receptores de un TR, que implica un pobre pronóstico para el injerto independientemente del tratamiento inmunosupresor realizado.

## Bibliografía

1. Cameron JS: Glomerulonephritis in renal transplantation. *Kidney Int*, 34:237-245, 1980.
2. Maryniak R, First MR, Weiss MA: Transplant glomerulopathy: Evo-

- lution of morphologically distinct changes. *Kidney Int*, 27:799-806, 1985.
3. Vathsala A, Verani R, Schoenberg L y cols.: Proteinuria in ciclosporine treated renal transplant recipients. *Transplantation*, 49:35-41, 1990.
  4. Cheigh JS, Mouradian J, Susin M y cols.: Kidney transplant nephrotic syndrome. Relationship between allograft histopathology and natural course. *Kidney Int*, 18:358-365, 1980.
  5. Arruda JA, Gutiérrez LF, Jonasson G, Pillay VKG, Kurtzman NA: Renal-vein thrombosis in kidney allografts. *Lancet*, 2:585-586, 1973.
  6. Mathew TH, Kinkaid-Smith P, Vikraman P: Risks of vesicoureteric reflux in the transplanted kidney. *N Engl J Med*, 297:414, 1977.
  7. Castela AM, Griñó JM, Serón D y cols.: Pathological differential diagnostics of proteinuria and late failure after renal transplantation. *Transplant Proc*, 24:110-112, 1992.
  8. Zollinger HU, Moppert J, Thiel G, Rohr HT: Morphology and pathogenesis of glomerulopathy in cadaver kidney allografts treated with antilymphocyte globulin. *Curr Top Pathol*, 57:1-48, 1973.
  9. First MR, Vaidya PN, Maryniak R y cols.: Proteinuria following transplantation. Correlation with histopathology and outcome. *Transplantation*, 38:607-612, 1984.
  10. Busch CJ, Galvanek EG, Reynolds ES: Human renal allografts. Analysis of lesions in long-term survivors. *Hum Pathol*, 12:253-298, 1971.
  11. Boyce N, Hayes K, Gee D y cols.: Cytomegalovirus infection complicating renal transplantation and its relationship to acute transplant glomerulopathy. *Transplantation*, 45:706-709, 1988.