

# Remisión espontánea de la nefropatía membranosa de novo en el trasplante renal

M. Lago, M. S. García de Vinuesa, E. Niembro \*, F. Anaya, F. J. Gómez-Campderá, R. Pérez-García y F. Valderrábano

Servicio de Nefrología y \*Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

## RESUMEN

*Se describe el caso de una mujer de cincuenta y tres años, portadora de un primer trasplante renal de donante cadáver, que desarrolla una nefropatía membranosa de novo en estadio I. Clínicamente se manifiesta como un síndrome nefrótico entre el 2.º y 12.º mes postrasplante. Se presenta la remisión total y espontánea de la proteinuria, al 12.º mes postrasplante, manteniéndose asintomática, sin proteinuria y con función renal normal, hasta la actualidad, a los 27 meses de evolución del trasplante.*

Palabras Clave: **Nefropatía membranosa de novo. Trasplante renal. Remisión espontánea.**

## SPONTANEOUS REMISSION OF «DE NOVO» MEMBRANOUS NEPHROPATHY IN A RENAL TRANSPLANT RECIPIENT

### SUMMARY

*We report a 53 year old woman who received a first renal cadaveric allograft and developed «de novo» membranous nephropathy of stage I. She presented with a nephrotic syndrome from the 2nd to 12th month after transplantation. We describe the complete and spontaneous remission of proteinuria at the 12th month after transplantation. She remains asymptomatic, without proteinuria and normal renal function, at 27 months after transplantation.*

Key words: **«De novo» membranous nephropathy. Renal transplantation. Spontaneous remission.**

### Introducción

La nefropatía membranosa (NM) *de novo* es una complicación poco frecuente del trasplante renal. Es la forma más frecuente de glomerulonefritis del trasplante y la segunda causa de síndrome nefrótico, después del rechazo crónico. La patogenia no está claramente establecida y se ha relacionado con múltiples factores. La evolución es variable. Tiene peor

---

Recibido: 21-IV-94.  
En versión definitiva: 27-II-95.  
Aceptado: 1-XII-94.

Correspondencia: Dra. M. Lago Alonso.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Doctor Esquerdo, 46.  
28007 Madrid.

pronóstico cuando se asocian lesiones de rechazo crónico, síndrome nefrótico y/o insuficiencia renal en el momento del diagnóstico. Presentamos un caso de NM *de novo* en trasplante renal, que cursó inicialmente con un síndrome nefrótico, remitiendo espontáneamente. Esta evolución es infrecuente en la NM *de novo* en el trasplante renal y en los pocos casos de remisión publicados; ésta se ha atribuido a tratamiento esteroideo, a dosis altas. Sin embargo, en el caso que describimos la remisión se ha producido sin modificación del tratamiento.

### Caso clínico

Paciente mujer de 53 años de edad, con insuficiencia renal crónica secundaria a enfermedad poliquística del adulto, en tratamiento con hemodiálisis desde mayo-88 hasta noviembre-91, cuando recibe un primer trasplante renal de donante cadáver. El donante era un varón de 19 años fallecido por traumatismo craneoencefálico. Compartían los Ag HLA Dr 6 y 7. Los marcadores de virus de la hepatitis B, C y VIH eran negativos en el donante y receptor. La inmunosupresión se realizó con prednisona, azatioprina y ciclosporina, a dosis de 1,5 mg/kg/día de prednisona, 1,5 mg/kg/día de azatioprina y 6 mg/kg/día de ciclosporina, según protocolo. La diuresis fue inmediata postrasplante y no presentó episodios de rechazo. La ecografía renal, ecodoppler y renograma isotópico fueron normales. Al alta, el catorce día postrasplante, presentó la siguiente analítica en sangre: Crp, 1 mg/dl; urea, 60 mg/dl; glucosa, 91 mg/dl; calcio total, 9,1 mg/dl; sodio, 145 mEq/l; potasio, 4,1 mEq/l; ASAT, 15 U/l; ALAT, 30 U/l; fosfatasa alcalina, 280 U/l; colesterol, 175 mg/dl; triglicéridos, 137 mg/dl; proteínas totales, 5,8 g/dl; albúmina, 3,53 g/dl; IgG, 717 mg/dl; IgA, 102 mg/dl; IgM, 144 mg/dl; complemento C3, 92 mg/dl; C4, 24 mg/dl; factor B (C3 proactivador), 42 mg/dl; hematocrito, 27 %; hemoglobina, 8,9 gr/dl; 2.830.000 hematíes/mm<sup>3</sup>, 8.600 leucocitos/mm<sup>3</sup> con fórmula normal; plaquetas, 250.000/mm<sup>3</sup>. Niveles de ciclosporina, 107 ng/ml. En orina: sedimento normal, no proteinuria, cultivo negativo.

Al primer mes postrasplante comenzó con proteinuria de 0,42 g/día, que aumentó progresivamente, hasta alcanzar el rango nefrótico al segundo mes postrasplante, con proteinuria de 6,12 g/día, albúmina plasmática de 2,7 gr/l; colesterol, 302 mg/dl; triglicéridos, 127 mg/dl, y Crp, 0,8 mg/dl. Los niveles plasmáticos de IgG eran de 572 mg/dl; IgA, 145 mg/dl; IgM, 382 mg/dl; C3, 124 mg/dl; C4, 22 mg/dl, y factor B (C3 proactivador), 33 mg/dl. La paciente presentaba edemas maleolares y la PA era de 140/90 mmHg. El tratamiento que realizaba en este momento era: prednisona, 10 mg/día; azatioprina, 1,5 mg/kg/día; ciclosporina, 5 mg/kg/día; ranitidina, 150 mg/día; nifedipina, 40 mg/día, y fosfato disódico, 2,8 gr/día. En este momento se realizó biopsia renal, que demostraba por microscopia óptica capilares glomerulares de basal fina, revestida de forma discontinua, por depósitos fucsínófilos subepiteliales. No se evidenciaron signos de rechazo (fig. 1). Por inmunofluorescencia directa existía fijación de suero anti-IgG, con

patrón granular periférico subepitelial (fig. 2). No se realizó estudio por microscopio electrónico. Se trataba pues, de una nefropatía membranosa *de novo* en estadio I.

Posteriormente, la paciente siguió con el mismo tratamiento. La función renal se mantuvo estable y la proteinuria persistía en rango nefrótico hasta el noveno mes postrasplante, en que comienza a disminuir, desapareciendo por completo al doce mes postrasplante. La medicación inmunosupresora no se modificó, manteniéndose la prednisona a dosis de 10 mg/día; azatioprina, 1,5 mg/kg/día, y ciclosporina, 5 mg/kg/día durante toda la evolución. En la actualidad, a los veintisiete meses postrasplante, la paciente está asintomática, presenta función renal normal, con Crp de 1 mg/dl, sin proteinuria, marcadores virus hepatitis B y C negativos.

### Discusión

La nefropatía membranosa (NM) *de novo* en el trasplante renal se describió por primera vez en 1973 por Murphy<sup>6</sup>. Actualmente se sabe que es la forma

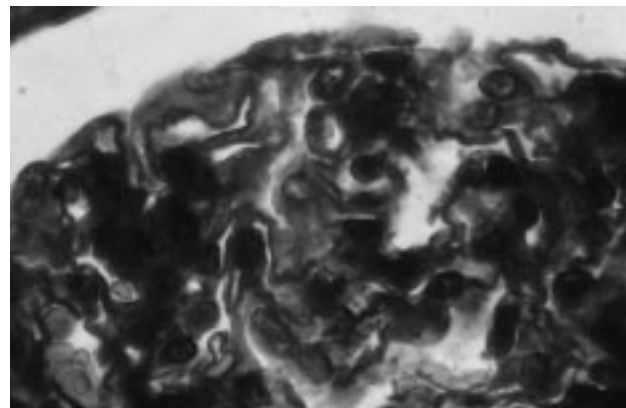


Fig. 1.—Capilares glomerulares de basal fina revestida de forma discontinua por depósitos fucsínófilos subepiteliales. (Masson X 650).

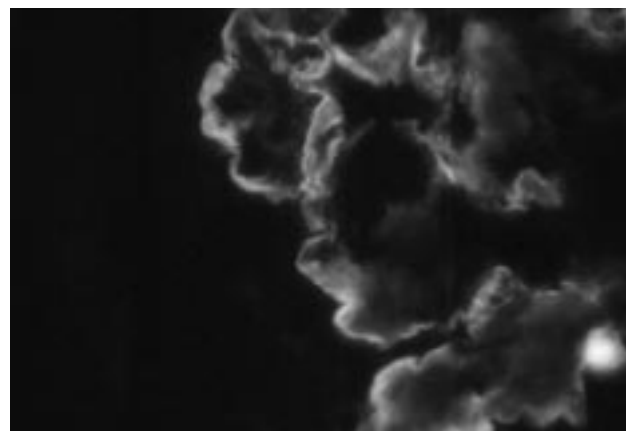


Fig. 2.—I.F. directa: Suero anti-IgG, granular periférico subepitelial (X 600).

más frecuente de glomerulonefritis *de novo* en el trasplante renal<sup>2</sup>. Su incidencia varía, según los distintos autores, entre 1-2 % de todos los trasplantes renales<sup>2-5</sup>, llegando a ser del 9,3 % en la serie de Artignac en población infantil trasplantada<sup>1</sup>. Esta enfermedad se puede desarrollar en injertos procedentes de vivo o de cadáver en ambos sexos, en todas las edades y sin predilección por una determinada enfermedad de base en los riñones nativos. La edad, sexo y raza del donante, la duración y el método de preservación del injerto no parecen influir en la incidencia de esta nefropatía<sup>3</sup>.

La patogenia no ha sido claramente establecida. Se ha sugerido que la NM *de novo* podría deberse a la formación de complejos inmunes «*in situ*» con antígenos renales insolubles o con antígenos renales exógenos depositados en el glomérulo<sup>3-5,7</sup>. Se ha relacionado con múltiples factores, tanto los que se asocian con la NM de los riñones no trasplantados como factores propios o favorecidos por el trasplante renal. Se han involucrado: la infección por el virus B de la hepatitis<sup>8</sup>; el tratamiento con captopril, sales de oro, D-penicilamina, globulina antilinfocítica (ALG) o anti-timocítica (ATG)<sup>1,7</sup>; la respuesta inmunológica frente a antígenos del injerto, como antígenos del epitelio tubular liberados a causa de alguna complicación urológica<sup>7,9-11</sup>; una baja producción de anticuerpos debida o no al tratamiento inmunosupresor<sup>3</sup> y una mayor incidencia cuando existe una excelente histocompatibilidad entre donante y receptor<sup>2,12</sup>. También se ha asociado la NM *de novo* con la trombosis de vena renal<sup>3,7</sup>. El tratamiento con ciclosporina no parece influir en la incidencia y curso de esta enfermedad, según algunos autores<sup>13</sup>, mientras que otros encuentran una incidencia ligeramente superior en el grupo de pacientes tratados con ciclosporina<sup>14</sup>.

Clínicamente se caracteriza por la presencia de proteinuria, en rango nefrótico y persistente, en la mayoría de los casos. Suele aparecer entre los tres meses y los seis años después del trasplante, con un tiempo medio de veintiún meses<sup>15</sup>. Se han descrito NM *de novo* en biopsias de pacientes sin proteinuria; algunos de ellos la presentaron entre dos y diecinueve meses después del diagnóstico histológico<sup>1</sup>. La evolución es variable; se ha referido, en general, benigna<sup>1,3</sup>. Son factores de mal pronóstico la presencia concomitante de lesiones de rechazo crónico, la existencia de síndrome nefrótico y de insuficiencia renal en el momento del diagnóstico. La hipertensión arterial no parece ser un factor pronóstico de importancia<sup>3</sup>.

Presentamos un caso de NM *de novo* en una paciente portadora de un primer trasplante renal que clínicamente se manifestó como un síndrome nefrótico

desde el segundo hasta el doce mes postrasplante. A partir de este momento, la proteinuria desapareció total y espontáneamente, persistiendo así hasta la actualidad, a los veintisiete meses del trasplante.

En nuestro hospital se han diagnosticado 10 NM del trasplante renal, 1 recidiva y 9 *de novo* de un total de 647 trasplantes renales. Todos ellos han presentado proteinuria persistente, con síndrome nefrótico en 6 casos; 3 siguen trasplantados, 1 falleció por accidente, con riñón funcionante, y 5 han evolucionado hacia la insuficiencia renal, requiriendo diálisis. Únicamente en el caso que presentamos ha remitido la proteinuria de forma completa y espontánea. En la literatura revisada, sólo Truong<sup>3</sup>, en su serie de 10 NM *de novo*, describe un caso de remisión de la proteinuria en relación con tratamiento esteroideo a dosis altas durante dos meses. Sin embargo, en la NM idiopática se describen hasta un 30 % de remisiones espontáneas. No está claro qué factores influyen en que la remisión espontánea sea menos frecuente en la NM *de novo* del trasplante renal. Dado el mal pronóstico de la NM *de novo* en nuestra serie, se podría plantear su tratamiento aplicando los protocolos de las NM primitivas. Esto supondría el empleo agresivo de inmunosupresores en pacientes previamente inmunosuprimidos, lo cual no está exento de riesgos. También se plantearía el uso de IECAs para intentar disminuir la proteinuria y mejorar su evolución. Pero existe la posibilidad de producir un deterioro agudo de la función renal. En esta paciente no se modificó el tratamiento en ningún momento de la evolución. No recibió captopril, sales de oro, D-penicilamina, ATG, ALG ni otros fármacos relacionados con el desarrollo de NM. No existió infección por el VHB y no presentó complicaciones urológicas. El donante y receptor compartían el Ag HLA DR 6 y 7, ninguno de los cuales se asocia con una mayor incidencia de NM.

## Bibliografía

1. Antignac C, Hinglais N, Gubler MC, Gagnadoux MF, Broyer M y Habib R: De novo membranous glomerulonephritis in renal allografts in children. *Clin Nephrol* 30:1-7, 1988.
2. Davison AM y Johnston PA: Allograft membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 7, Suppl 1:114-118, 1992.
3. Truong L, Gelfand J, D'Agati V, Tomaszewski J, Appel G, Hardy M y Pirani CL: De novo membranous glomerulonephropathy in renal allografts: A report of ten cases and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 14:131-144, 1989.
4. Carrera M, Trías I, Griñó JM, Martínez Castela A, De Fortuny G y Callis LM: Glomerulonefritis membranosa *de novo* en el riñón trasplantado. *Nefrología* 9:304-309, 1989.
5. Campistol JM, Oppenheimer F, Darnell A, Andreu J, Torras A y Revert L: Incidencia y características de las enfermedades glomerulares postrasplante renal. *Med Clin (Barc)* 94:761-765, 1990.

6. Murphy WM, Deodhar SD, McCormack LJ y Osborne DG: Immunopathologic studies in glomerular diseases with membranous lesions. *Am J Clin Pathol* 60:364-376, 1973.
7. Robles NR, Gómez-Campderá F, Anaya F, Niembro E, Junco E y Valderrábano F: Nefropatía membranosa después del trasplante renal. *An Med Intern (Madrid)* 8:61-65, 1991.
8. Takekoshi Y, Tanaka M, Shida N, Satake Y, Saheki Y y Matsumoto S: Strong association between membranous nephropathy and hepatitis-B surface antigenemia in Japanese children. *Lancet* 2:1065, 1978.
9. Robles NR, Gómez-Campderá F, Anaya F y Valderrábano F: Glomerulonefritis membranosa después del trasplante renal. *Nefrología* 9:457-458, 1989.
10. Robles NR, Gómez-Campderá FJ, Anaya F, Niembro E, Rengel MA y Valderrábano F: Is the development of «de novo» allograft membranous nephropathy linked to ureteric obstruction? *Nephrol Dial Transplant* 8 (letter):883-884, 1993.
11. Gómez-Campderá FJ y Niembro E: De novo membranous nephropathy in renal allografts in children (letter). *Clin Nephrol* 31:279, 1989.
12. Bansal VK, Kozeny GA, Fresco R, Vertuno LL y Hano JE: De novo membranous nephropathy following renal transplantation between conjoint twins. *Transplantation* 41:404-406, 1986.
13. Schwarz A, Krause PH, Offermann G y Keller F: Recurrent and de novo renal disease after kidney transplantation with or without cyclosporine A. *Am J Kidney Dis* 17:524-531, 1991.
14. Montagnino G, Colturi C, Banfi G, Aroldi A, Tarantino A y Ponticelli C: Membranous nephropathy in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 47:725-727, 1988.
15. Briggs JD y Junor BJ: Long term complications and results in the transplant patient. En: Cameron JS, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr DNS y Ritz E: *Oxford textbook of clinical nephrology*. Ed. Oxford University Press 1573-1574. Oxford, 1992.