

Nefropatía membranosa *de novo* en el trasplante renal

Inés Perezpayá¹, Paula Rodríguez², Judit Cacho³, María Molina¹, Rosana Gelpi¹, Omar Taco¹, Javier Juega¹, Laura Cañas¹, Anna Vila¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona

³Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

NefroPlus 2021;13(2):66-70

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 43 años con enfermedad renal crónica de base secundaria a una nefritis intersticial crónica diagnosticada mediante biopsia renal. Receptora de un trasplante renal de donante cadáver tipo muerte encefálica en 2017 de bajo riesgo inmunológico en tratamiento inmunosupresor con prednisona, tacrolimús y everolimús, a los 2 años tras el trasplante renal presenta un aumento de la proteinuria hasta 2,2 g/24 h sin hematuria ni deterioro de la función renal asociado. Dentro del estudio, destaca la detección de anticuerpos antidonante específicos contra B27 con intensidad de fluorescencia media de 1.000 con resto del estudio dentro de la normalidad. Se realiza biopsia renal con diagnóstico de nefropatía membranosa *de novo* estadio I-II, sin hallazgos sugestivos de rechazo. Se solicitaron anticuerpos circulantes frente al receptor tipo M de la fosfolipasa A₂ (anti-PLA2R), que fueron negativos, y se descartaron otras posibles causas secundarias. Se inició tratamiento antiproteinúrico con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y se cambió de everolimús a ácido micofenólico, con una mejoría progresiva de la proteinuria hasta ser el último control de 0,766 g/d.

La nefropatía membranosa *de novo* es la glomerulopatía *de novo* más frecuente en el trasplante renal. Por ello es importante conocer la asociación con otras patologías (virus de la hepatitis C [VHC], síndrome de Alport o rechazo mediado por anticuerpos), presentación clínica y hallazgos anatomopatológicos característicos que permitan identificarla.

Palabras clave: Caso clínico. Trasplante renal. Nefropatía membranosa *de novo*

INTRODUCCIÓN

La nefropatía membranosa *de novo* (NMdn) es la causa más frecuente de glomerulopatía *de novo* en el trasplante renal, con una incidencia entre el 1,5 y el 2%^{1,2}.

La aparición a partir del primer año postrasplante, la presencia de depósitos subepiteliales IgG₁ y la ausencia de anticuerpos circulantes frente al receptor tipo M de la fosfolipasa A₂ (anticuerpos anti-PLA-2R) son algunos de los datos característicos de la NMdn que permiten diferenciarla de la nefropatía membranosa (NM) recurrente.

Correspondencia: Inés Perezpayá Alonso

Departamento de Nefrología.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Carretera de Canyet, s/n, 08916 Badalona, Barcelona.

inesperezpaya@hotmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

La asociación con el rechazo mediado por anticuerpos u otras patologías (síndrome de Alport, virus de la hepatitis C o nefropatía obstructiva), así como la fisiopatología o el tratamiento, son puntos discutidos dentro de la NMdn.

Presentamos el caso de una paciente trasplantada renal con NMdn tras el trasplante renal.

CASO CLÍNICO

Mujer de 43 años, diagnosticada de síndrome mielodisplásico de alto grado en septiembre de 2007. En febrero de 2008 recibió trasplante alogénico mieloablatoivo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica acondicionado con busulfano y ciclofosfamida, consiguiendo remisión completa citológica y citogénica. La función renal se mantuvo dentro de la normalidad durante todo el tratamiento.

En noviembre de 2011, se remite a Nefrología por deterioro de la función renal con creatinina máxima de 3,8 mg/dl. En la exploración física destacó sequedad de piel y mucosas, aunque el

resto de la exploración fue normal. El sedimento no era patológico ni hubo hematuria ni proteinuria asociadas. Se completó el resto del estudio con proteinograma dentro de la normalidad, el estudio de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares [ANA], anticuerpos anti-ADN, anticuerpos anti-Ro, anticuerpos anti-La, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos y anticuerpos anti-MBG) fue negativo, las crioglobulinas y el anticuerpo antifosfolipídico fueron negativos, el factor reumatoide y el complemento estaban dentro de la normalidad y las serologías del virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fueron negativas. La prueba de Schimmer fue negativa. La ecografía renal describía ambos riñones con morfología y ecoestructura dentro de la normalidad, con la cortical discretamente hiperecogénica aunque de grosor conservado.

Dado el contexto clínico de la paciente y la normalidad de las pruebas realizadas, exploración física y anamnesis, se decide realizar biopsia renal que describe hallazgos compatibles con una nefritis intersticial crónica con depósitos inmunes de IgG, C3, kappa y lambda en la membrana basal tubular y fibrosis intersticial y atrofia tubular que afecta al 30-40% de la corteza renal (fig. 1).

Aunque no se identificaron fármacos que pudieran estar relacionados con una nefritis inmunoalérgica, se decidió iniciar empíricamente tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día.

A pesar del tratamiento, la paciente presentó deterioro progresivo de la función renal y requirió inicio de hemodiálisis en noviembre de 2013 e inclusión en lista de espera de trasplante renal.

En septiembre de 2017 se realizó trasplante renal de donante cadáver tipo muerte encefálica, isogrupo sanguíneo 0+, incom-

patibilidad del antígeno leucocitario humano (HLA) de 1-2-1, sin anticuerpos previos preformados tanto por citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) como por Luminex; pruebas cruzadas pretrasplante negativas. Se procedió a tratamiento inmunosupresor de inducción con basiliximab y de mantenimiento con prednisona, tacrolimús y everolimús.

Presentó buena evolución de la función renal hasta que en enero de 2019 comenzó con aumento de proteinuria progresiva hasta 2,2 g en orina de 24 h, sin hematuria y con función renal dentro de la normalidad. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) para citomegalovirus y virus BK fue negativa. La ecografía Doppler renal mostró hallazgos dentro de la normalidad. La detección de anticuerpos antidonante específicos contra HLA B27 con MFI (*mean fluorescence intensity*) fue de 1.000. Los niveles de inmunosupresión se encontraban en rango.

Ante la normalidad de las pruebas complementarias, exploración física y anamnesis, se decidió realizar biopsia ecoguiada del injerto renal en la que se describió un engrosamiento focal de la pared capilar a expensas de pequeños depósitos inmunes de localización subepitelial y leve expansión del mesangio. Con la tinción de plata metenamina, se pusieron de manifiesto sutiles proyecciones de la membrana basal (*spikes*) entre estos depósitos. La fibrosis y la atrofia tubular comprometían al 20% de la corteza. No se observaron rasgos morfológicos que sugirieran rechazo y las arteriolas mostraban leve depósito hialino.

Con técnicas de inmunofluorescencia directa, se objetivaba positividad granular difusa en la membrana capilar para IgG (fig. 2B), C3, C1q, kappa y lambda. No se identificaron depósitos inmunes en las membranas basales tubulares.

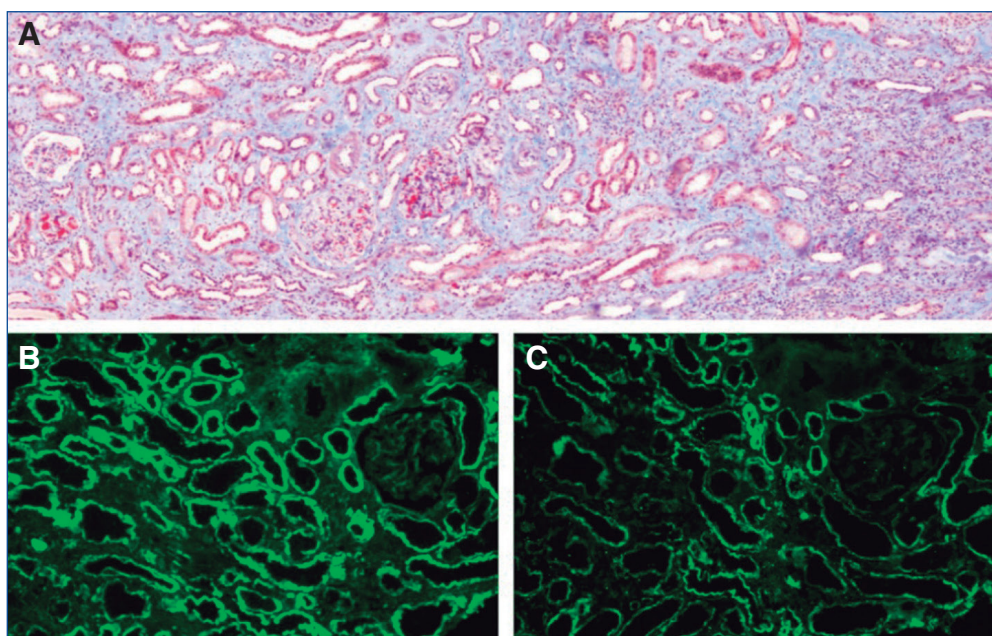


Figura 1. Biopsia de riñón nativo. A) Nefritis intersticial crónica (tricroómico de Masson, $\times 40$). B) Depósito granular en la membrana basal para IgG y C) kappa (inmunofluorescencia, $\times 100$).

Se realizaron técnicas inmunohistoquímicas adicionales. La inmunotinción para C4d mostró una positividad granular difusa en la pared capilar glomerular superponible a la de la inmunofluorescencia. Sin embargo, fue negativa en los capilares peritubulares, hallazgo que no apoyaba el diagnóstico de rechazo agudo mediado por anticuerpos.

De forma adicional, se realizaron inmunotinciones para IgG₄ y PLA2R que resultaron negativas.

Debido al contexto clínico de la paciente junto con los hallazgos morfológicos e inmunológicos, se estableció el diagnóstico de nefropatía membranosa *de novo* estadio I-II en injerto renal.

Dados los hallazgos histológicos, se solicitaron anticuerpos circulantes frente al receptor tipo M de la fosfolipasa A₂ (anti-PLA2R) siendo negativos, y se descartaron otras causas secundarias de NMdn: estudio de autoinmunidad, así como serologías del VIH, VHB y VHC con resultados dentro de la normalidad o negativos. Ante la ausencia de síntomas asociados y la normalidad analítica, la sospecha de proceso neoplásico intercurrente era baja. No había antecedentes familiares de interés ni alteraciones auditivas ni visuales. Había anticuerpos anti-HLA específicos de donante (DSA, por sus siglas en inglés) aunque con intensidad de luminiscencia media no significativa. La ecografía renal no presentaba alteración estructural de la vía urinaria.

Por ello, teniendo en cuenta el rango de proteinuria no nefrótica asociado a la función renal dentro de la normalidad, se decidió iniciar tratamiento antiproteinúrico con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), cambio de everolímús a ácido micofenólico manteniendo niveles de fármacos inmunosupresores en rango y control de factores de riesgo cardiovascular. Tras el inicio del tratamiento, la paciente presentó una importante mejoría de la proteinuria a los 5 meses con 0,766 g/día con función renal dentro de la normalidad.

DISCUSIÓN

Es importante saber diferenciar entre la NMdn y la NM recurrente, ya que, respecto a la aparición de manifestaciones clínicas, patogenia y entidades asociadas, existen diferencias importantes que vale la pena destacar (tabla 1).

La *presentación clínica* de ambas puede ser variada, desde asintomática hasta proteinuria nefrótica grave. En la mayoría de los casos de NMdn, los pacientes suelen presentarse asintomáticos con función renal normal y proteinuria en rango no nefrótico³. La NMdn, como ocurre en nuestro caso, tiene una presentación tardía, pasado el primer año del trasplante⁴, mientras que la NM recurrente suele ser más temprana, dentro del primer año tras el trasplante.

En la NMdn, cualquier daño tisular a nivel renal puede desencadenar una respuesta que activa las células inflamatorias y me-

Tabla 1. Diferencias entre la nefropatía membranosa *de novo* y la recurrente en el trasplante renal (TR)

	<i>De novo</i>	Recurrente
Tiempo	>1 año tras TR	<1 año tras TR
Manifestaciones clínicas	+ -> +++ (+/- deterioro de la función renal)	+++ (+/- deterioro de la función renal)
Asociación	VHC, síndrome de Alport, obstrucción ureteral, recurrencia de la nefropatía por IgA o <i>neoplasia</i>	Primaria frente a secundaria (VHB, neoplasia o enfermedad de Alzheimer)
Biopsia renal	Proliferación mesangial moderada ¹ Depósitos con distribución <i>focal y segmentaria</i> en subepitelio Depósitos <i>subepiteliales +/- subendoteliales</i> (HLA) IF: IgG ₁ ¹ , sin PLA2R ² Aparición de DSA +/- histología con AMR (C4d+)	Sin proliferación mesangial Distribución <i>difusa</i> Depósitos <i>subepiteliales</i> IF: IgG ₄ PLA2R+
	Ambas son causadas por anticuerpos circulantes dirigidos contra Ag endógenos/exógenos localizados en el podocito. Cambia el desencadenante	

Por cortesía de la Dra. J. Cacho.

¹Ponticelli C, Glassock RJ. Review de novo membranous nephropathy in kidney allografts. A peculiar form of alloimmune disease? ESOT. 2012;25:1205-10.

²Xipell M, Rodas LM, Villarreal J, Molina A, Reinoso-Moreno J, Blasco M, et al. The utility of phospholipase A2 receptor autoantibody in membranous nephropathy after kidney transplant. Clin Kidney J. 2018;3:422-8.

AMR: rechazo mediado por anticuerpos; DSA: anticuerpos anti-HLA específicos de donante; HLA: antígeno leucocitario humano; IF: inmunofluorescencia; Ig: inmunoglobulina; PLA2R: receptor tipo M de la fosfolipasa A2; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

diadores del sistema de inmunidad innata. Este ambiente inflamatorio provoca una exposición de proteínas citoplasmáticas podocitarias que se exteriorizan en la membrana actuando como antígenos. Estos antígenos serán presentados por células dendríticas a linfocitos T que activarán linfocitos B para la producción de anticuerpos. Estos anticuerpos se unirán a los antígenos podocitarios para formar inmunocomplejos *in situ* a nivel subepitelial, lo que provocará una remodelación de la membrana basal glomerular⁵.

Es infrecuente la *asociación* de la NMdn con la presencia de anticuerpos anti-PLA2R o THSD7A en suero, así como su positividad en la biopsia renal. Se han observado asociaciones con otras patologías en el caso de la NMdn, como el síndrome de Alport, infarto renal, uropatía obstructiva, virus de la hepatitis B y C, y nefropatía por IgA recurrente⁶⁻⁹. Todas ellas fueron descartadas en nuestro caso, ya sea por negatividad analítica, ecográfica o muy baja sospecha clínica. No se encontró evidencia en la bibliografía que asocie el tratamiento con everolímús a la NMdn.

A nivel *histológico*, existen diferencias fundamentales que ayudan a confirmar el diagnóstico de una NMdn frente a una recurrente, cuando el contexto clínico-serológico es adecuado. En ocasiones, la NMdn puede ir asociada a una proliferación mesangial, presentarse en diferentes estadios evolutivos o estar asociada a rechazo mediado por anticuerpos, mostrando hallazgos morfológicos concomitantes como capilaritis peritubular, depósito de C4d en los capilares peritubulares o glomerulopatía del trasplante⁵.

Existen herramientas diagnósticas adicionales a las tinciones histológicas básicas que permiten diferenciar entre ambas entidades. El estudio de las subclases de IgG con técnicas de inmunofluorescencia directa o de inmunohistoquímica puede ser útil para discriminar una NMdn de una NM recurrente. En la NMdn predominan los depósitos de IgG₁, mientras que en la NM recurrente predominan los de IgG₄, que a su vez suelen ser positivos para el PLA2R^{5,10}.

En la biopsia de nuestro caso, se demostró la ausencia de positividad para PLA2R e IgG₄, lo que apoyaba el diagnóstico de NM *de novo* en el injerto renal. Tampoco existía evidencia histológica previa de NM pese a que en la biopsia del riñón nativo se objetivaron depósitos inmunes de IgG en la membrana basal tubular, hallazgo que se asocia a las formas secundarias de NM (fig. 2).

La asociación de esta entidad con el *rechazo mediado por anticuerpos* o glomerulopatía del trasplante está muy discutida. Algunos estudios defienden esta asociación, como explica Honda K et al¹¹, tras haber encontrado una mayor incidencia de características histológicas representativas del rechazo mediado por anticuerpos como la capilaritis peritubular en las biopsias de pacientes con NMdn, en comparación con casos control, aunque solo en 5 de los 17 casos presentaban DSA.

El rechazo mediado por anticuerpos puede ser el desencadenante que active la cascada inflamatoria que justifique la aparición de una NMdn, por lo que descartar su existencia debería ser obligatorio en los casos diagnosticados de NMdn ya que se

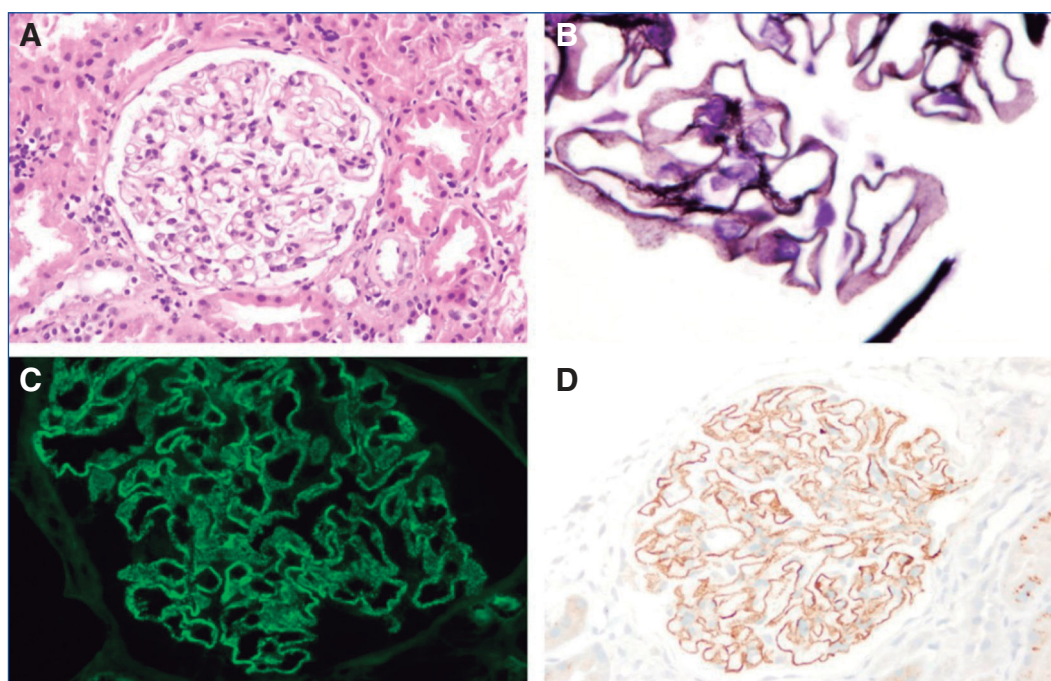


Figura 2. Glomerulonefritis membranosa *de novo* en el injerto renal. A) Discreto engrosamiento de la pared capilar glomerular (hematoxilina-eosina, $\times 200$). B) Proyecciones de la membrana basal (*spikes*) (plata-metenamina, $\times 1.000$). C) Depósito subepitelial granular de IgG (inmunofluorescencia, $\times 400$). D) Positividad granular para C4d (inmunohistoquímica, $\times 200$).

ha observado, además, que los casos en los que se asocia el rechazo mediado por anticuerpos, el pronóstico es peor^{5,10-15}.

Respecto al *tratamiento* de la NMdn, poco hay descrito y todo se basa en la experiencia obtenida de la NM recurrente o NM idiopática previa al trasplante. El pronóstico de la NMdn es incierto. A pesar de que hay pequeños estudios que describen un mal pronóstico con el 50% de pérdida del injerto, no se ha aclarado si ese alto porcentaje es a consecuencia de la asociación con rechazo crónico y/o mediado por anticuerpos o por la NMdn *per se*¹⁶.

Esto genera incertidumbre a la hora de determinar lo agresivo que se ha de ser con el tratamiento. El primer paso es el inicio de tratamiento antiproteinúrico, así como un control riguroso de la tensión arterial, hiperlipidemia y, en casos seleccionados, anticoagulación. A medida que la proteinuria sea mayor (por lo general en rangos de > 4 g/24 h) o exista un deterioro progresivo de función renal se plantea el aumento de los niveles de inmunosupresión o la introducción de otros fármacos, como el rituximab o ciclofosfamida y corticoides, aunque sin ninguna evidencia clara de su eficacia³.

En caso de existir una asociación con otra patología, como cabría esperar, el tratamiento principal es el de la patología

coexistente, como sería, por ejemplo, en el caso de la asociación con el rechazo mediado por anticuerpos, el tratamiento de este.

En nuestro caso, basándonos en las recomendaciones de las distintas revisiones, al tener una función renal dentro de la normalidad con una proteinuria en rango no nefrótico, iniciamos tratamiento con IECA con buena respuesta al tratamiento, consiguiendo un descenso de la proteinuria hasta 700 mg/24 h.

CONCLUSIONES

En conclusión, consideramos de interés el caso de nuestra paciente, no solo por la infrecuencia de la entidad, sino también por el reto diagnóstico que supone diferenciar una recurrencia de NM de una NMdn, además de las implicaciones terapéuticas y pronósticas, sobre todo en lo referido a su asociación con el rechazo mediado por anticuerpos.

Conflicto de intereses

Los Dres. Inés Perezpayá, Paula Rodríguez, Judit Cacho, María Molina, Rosana Gelpi, Omar Taco, Javier Juega, Laura Cañas y Anna Vila declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aline-Fardin A, Rife G, Martin L, Justrabo E, Bour JB, D' Athis P, et al. Recurrent and de novo membranous glomerulopathy after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41:669-71.
- Charpentier B, Lévy M. [Cooperative study of de novo extramembranous glomerulonephritis in renal allografts in humans: report of 19 new cases in 1550 renal transplant patients of the transplantation group of the Ile de France]. *Nephrologie.* 1982;3:158-66.
- Schwarz A, Krause PH, Offerman G, Keller F. Impact of de novo membranous glomerulonephritis on the clinical course after kidney transplantation. *Transplantation.* 1994;58:650.
- Honda K, Horita S, Toki D, Taneda S, Nitta K, Hattori M, et al. De novo membranous nephropathy and antibody-mediated rejection in transplanted kidney. *Clin Transplant.* 2011;25:191-200.
- Ponticelli C, Glassock JR. De novo membranous nephropathy (MN) in kidney allografts. A peculiar form of alloimmune disease? *Trans Int.* 2012;25:1205-10.
- Prasad GV, Sweet JM, Cole EH, Cardella CJ. Allograft de novo membranous nephropathy complicating Alport's syndrome. *Nephron.* 2000;86:227.
- Steinmuller DR, Stilmant MM, Idelson BA, et al. De novo development of membranous nephropathy in cadaver renal allografts. *Clin Nephrol.* 1978;9:210.
- Hoitsma AJ, Kroon AA, Wetzels JF, Assmann KJ, Berden JH, Koene RA. Association between ureteral obstruction and de novo membranous nephropathy in renal allografts. *Transplant Proc.* 1990;22:1388.
- Koselj-Kajtina M, Rott T, Koselj M, et al. Recurrent immunoglobulin A nephropathy complicated with de novo membranous glomerulonephritis in renal allografts. *Transplant Proc.* 2002;34:3117.
- Abbas F, El Kossi M, Kim Jin J, Sharma A, Halawa A. De novo glomerular diseases after renal transplantation: How is it different from recurrent glomerular diseases? *World J Transplant.* 2017;7:285-300.
- Honda K, Horita S, Toki D, et al. De novo membranous nephropathy and antibody-mediated rejection in transplanted kidney. *Clin Transplant.* 2011;25:191-200.
- Kim M, Martin ST, Townsend KR, Gabardi S. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment options. *Pharmacotherapy.* 2014;34:733-744.
- Patel K, Hirsch J, Beck L, Herlitz L, Radhakrishnan J. De novo membranous nephropathy in renal allograft associated with antibody-mediated rejection and review of the literature. *Transplant Proc.* 2013;45:3242-8.
- Abbas F, et al. De novo glomerular diseases after renal transplantation. *World J Transplant.* 2017;7:276-363.
- Monga G, Mazzucco G, Basolo B, Quaranta S, Motta M, Segoloni G, et al. Membranous glomerulonephritis (MGN) in transplanted kidneys: morphologic investigation on 256 renal allografts. *Mod Pathol.* 1993;6:249-58.
- Truong L, Gelfand J, D'Agati V, et al. De novo membranous glomerulonephropathy in renal allografts: a report of ten cases and review of the literature. *Am J Kidney Dis.* 1989;14:131.