

Trasplante renal. Comportamiento histopatológico en cinco años

Kidney transplant. Histopathologic behaviour in five years

Dra. Daysi Perón Ortiz; Dra. María Antonia Guerrero Rodríguez; Dr. Francisco Ávila Riopedre; Dr. Rafael Pila Pérez; Dr. Rafael Pila Peláez

Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo para caracterizar los hallazgos histopatológicos y clínico-humorales en pacientes con trasplante renal en el Hospital Manuel Ascunce Domenech de Camagüey, desde enero de 1998 a diciembre de 2002. El universo estuvo constituido por 138 biopsias realizadas a 62 pacientes con trasplante renal, diagnosticados por la reciente clasificación de Banff de 1997 para rechazo, establecida en la provincia. Se tuvo en cuenta el estudio de enfermedades histopatológicas diferentes al rechazo que afectaron el curso evolutivo del trasplante. Se constató que la mayor parte de los pacientes correspondieron al sexo masculino 44 (70, 96 %), el grupo mayor de edades estuvo entre 31–40 años con 19 pacientes (30, 65 %) y el primer mes del trasplante fue el período en que se realizó la mayor cantidad de biopsias con 43 (31, 15 %). De las categorías de la clasificación de Banff predominaron las correspondientes al rechazo y de ellas, el rechazo agudo grado I-A con 26 categorías (26 %), la necrosis tubular aguda fue la enfermedad no inmunológica más observada en 27 enfermos (27 %) y la

elevación de la creatinina fue el criterio clínico humoral más utilizado con 124 (91, 85 %).

DeCS: TRASPLANTACIÓN DE RIÑÓN.

ABSTRACT

A descriptive study was performed so as to characterize the histopathologic and clinical-humoral findings in patients with kidney transplant at Manuel Ascunce Domenech Hospital in Camagüey, from January 1998 to December 2002. The universe was composed of 138 biopsies carried out in 62 patients with kidney transplant, diagnosed by the recent classification of Banff 1997 for rejection, so it was introduced in the province. It was taken into account the study of different histopathologic entities to rejection, which affected the evolutive course of the transplant. It was confirmed that the greater part of ages was among 31 to 40 years with 19 cases (30, 65 %) and the first month of the transplant was the period in which the greater quantity of biopsies 43 (31, 15 %) were carried out. Among classification categories of Banff prevailed those corresponding to the rejection, and out of them the acute rejection, grade 1-A, with 36 categories (26 %), the acute tubular necrosis was the non-immunological entity more observed in 27 entities (27 %) and the increasing of creatinine the humoral clinical criterium more used with 124 criteria (91, 85 %).

DeCS: KIDNEY TRANSPLANTATION.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de órganos y tejidos constituye una esfera de primordial importancia para las ciencias médicas contemporáneas. Diferentes órganos y tejidos son trasplantados con éxito cada vez más, por lo que resultan en ocasiones conductas terapéuticas reconocidas al servicio de la medicina asistencial y ofrecen solución a enfermedades crónicas que conducen

inexorablemente a la muerte, como sucede con la insuficiencia renal crónica (IRC), donde hasta ese momento la diálisis peritoneal y hemodiálisis crónica son alternativas para prolongar la vida en estos pacientes con un alto costo anual, según estudios demográficos realizados en los EUA, al compararse con un menor costo después del trasplante renal, lo que resulta determinante y altamente significativo para la mejoría ostensible en la calidad de vida de estos enfermos. ¹

A pesar de los avances en terapia inmunosupresora, el rechazo del injerto constituye una de las principales causas de disfunción y pérdida del mismo. El porcentaje de rechazos ha variado notablemente en relación con los diferentes protocolos inmunosupresores que históricamente se han utilizado, se hace imprescindible en los pacientes con insuficiencia funcional del injerto la realización de la biopsia para confirmar o descartar la existencia de rechazo. ²

Una clasificación final y más racional de variedades de un proceso patológico debe basarse en una elucidación definitiva de su causa y patogenia, lo que no se ha logrado totalmente respecto al rechazo, esto explica el carácter provisional de las diferentes clasificaciones que se proponen para categorizarlas.

Kent Porter en 1967 relaciona los eventos morfológicos con el tiempo de aparición, posteriormente, con la colaboración de otros autores, introduce otra clasificación que establece aceptablemente para el morfológico algunos factores patogénicos con la expresión histológica. (Sánchez Acosta J. Complicaciones urológicas del trasplante renal. Hospital Provincial Manuel Ascunce Domenech Camagüey Tesis Doctoral, 2000).

Para perfeccionar las clasificaciones existentes hasta ese momento y unificar criterios al respecto se realiza en Banff, Canadá, en 1993 un taller internacional con el fin de implantar un nuevo esquema de clasificación histopatológica para el rechazo, el cual fue modificado posteriormente para dar paso a la vigente clasificación de Banff del año 1997. ³

Esta clasificación se introdujo en nuestro hospital, en el cual existe un Servicio de Nefrología con un número significativo de trasplantes realizados, de esta forma contribuimos al desarrollo de este importante campo investigativo de la nefropatología.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo para caracterizar los hallazgos histopatológicos según el esquema de Banff de 1997 en pacientes con trasplante renal, desde el 1ro de enero de 1998 al 31 de diciembre de 2002 en el Hospital Manuel Ascunce Domenech de Camagüey.

El universo de estudio, en coincidencia con la muestra, estuvo constituido por 138 biopsias realizadas a 62 pacientes procedentes del programa de diálisis y trasplante que obtuvieron riñones de donante de cadáver por muerte neurológica y se encontraban ingresados en el Servicio de Nefrología de este hospital. Se les realizó biopsia del injerto de acuerdo con los criterios clínicos-humorales que motivaron su indicación, las biopsias correspondientes a los años 1998 y 1999 fueron reclasificadas, según esquema de Banff de 1997 y del resto. Al quedar establecida esta clasificación en nuestro departamento; se tomó el diagnóstico anatomopatológico.

Los cilindros de tejidos obtenidos mediante biopsia renal percutánea se procesaron por los métodos convencionales de fijación, cortes y las diferentes coloraciones de rutina como hematoxilina y eosina (H/E) ácido peryódico de Schiff (PAS) y tricrómica de Masson, además se tuvieron en cuenta los criterios de utilidad de la muestra planteados por Banff. Se tomó como requisito mínimo para el diagnóstico que la biopsia presentara siete glomérulos y una arteria, aunque lo ideal es diez o más glomérulos y no menos de dos arterias, se utilizaron 12 láminas; cuatro H y E, cuatro PAS y cuatro tricrómicas. El PAS se utilizó para valorar fundamentalmente alteraciones de membranas como engrosamiento, plegamiento, etc. Siendo de gran ayuda para la identificación de tubulitis, glomerulitis, las alteraciones de hialinosis y el aumento de la matriz mesangial; con las tricrómicas se valoró principalmente la fibrosis en cualquiera de las estructuras., así como la presencia de necrosis fibrinoide.

La fuente primaria de recolección de los datos se estuvo mediante el registro de biopsias renales del departamento de Anatomía Patológica, las boletas de solicitud de biopsias en los pacientes trasplantados y la fuente secundaria de los datos fue la historia clínica hospitalaria.

Se confeccionó una encuesta diseñada según los objetivos propuestos, la cual representó el registro primario de los datos, las variables estudiadas fueron el sexo, la edad, el tiempo transcurrido entre la implantación del injerto y la

realización de la biopsia, la utilidad de la muestra biopsica con relación al rechazo y los hallazgos histopatológicos de acuerdo con las categorías del esquema de Banff. De igual forma se estudiaron los hallazgos histopatológicos diferentes al rechazo, criterios clínicos-humorales para la indicación de la biopsia renal y tipos de criterios clínicos-humorales presentes en la indicación de las biopsias.

Control semántico

1. Rechazo agudo: se divide según esquema de Banff ³ de 1997 en tres grados:

Tipo I: caracterizado por una tubulitis significativa dividido en:

a) Grado I-A: cuando la tubulitis es moderada focal.

b) Grado I-B: caracterizado por tubulitis severa.

Tipo II: rechazo vascular caracterizado por arteritis intimal dividido en:

a) Grado II-A: arteritis intimal ligera o moderada.

b) Grado II-B: arteritis intimal severa.

Tipo III: rechazo severo caracterizado por arteritis transmural y/o necrosis fibrinoide y del músculo liso.

2. Sospechoso de rechazo: son aquellos pacientes que solamente presentan tubulitis ligera y/o con inflamación superficial focal.

3. Rechazo hiperagudo: el que ocurre en el postrasplante inmediato, que debe ser confirmado por pruebas cruzadas.

4. Nefropatía crónica del injerto (NCI): estos cambios pueden verse en el glomérulo, intersticio, tubulis y vasos, constituyen la base para evaluar el grado de severidad en la NCI. El grado de fibrosis intersticial crónica y atrofia tubular se basa en los criterios cuantitativos de parénquima cortical dañado.

5. Período de isquemia caliente: Tiempo transcurrido desde que el riñón deja de recibir sangre hasta que se enfría. ⁴

6. Tiempo de isquemia fría: período transcurrido desde que se enfría el riñón hasta que vuelve a recibir sangre una vez que se realiza el trasplante. ⁴

7. Elevación de creatinina: elevación de azoados en sangre de causa desconocida. ⁵

Definiciones operacionales

1. Alteraciones histopatológicas diferentes al rechazo: son los cuadros morfológicos presentes en el trasplantado que no se deben al rechazo.

2. Alteraciones del sedimento urinario: está dado por la presencia de hematuria, proteinuria, cilindruria y leucocituria.

RESULTADOS

Con respecto al sexo 44 pacientes (70, 96 %) pertenecieron al sexo masculino. En la distribución de los pacientes procedentes del programa de diálisis y trasplante que obtuvieron injerto renal, predominaron los pacientes entre 31-40 años en 19 trasplantados (30, 65 %), en orden de frecuencia le siguieron las edades comprendidas entre 41-50 años en 16 (25, 81 %), fueron notables entre 55-60 años en 12 pacientes (19, 35 %).

El tiempo transcurrido entre la implantación del injerto y la realización de la biopsia, predominó en los menos de un mes de realización en 43 biopsias (31, 15 %), seguido por las biopsias entre uno y dos meses con 33 biopsias (23, 93 %). Tabla 1.

Tabla 1. Distribución según el tiempo transcurrido entre la implantación del injerto y la realización de la biopsia

Tiempo	Frecuencia	%
Menos de un mes	43	31,15
Entre uno y dos meses	33	23,93
Entre tres y seis meses	19	13,77
Entre siete y un año	23	16,66
Más de un año	20	14,49
Total	138	100,00

Fuente: Encuesta.

De 138 biopsias analizadas, 38 no tenían los elementos requeridos para aplicarle esta clasificación. Con relación a los hallazgos histopatológicos según categorías de Banff de 1997, en las 100 biopsias útiles, el rechazo agudo grado I-A con 26 biopsias (26 %) fue el más frecuente; en 38 biopsias (38 %) no se halló rechazo, existieron alteraciones histopatológicas en 13 de ellos y sólo en 25 se observaron alteraciones diferentes al rechazo. El resto de las biopsias útiles correspondió, en ocasiones, a un solo tipo de rechazo y en otras se asoció con rechazo agudo y nefropatía crónica. Tabla 2.

Tabla 2. Distribución de los hallazgos histopatológicos según categorías del esquema de Banff

Hallazgos según Banff N = 100	Frecuencia	%
No rechazo	38	38
Rechazo hiperagudo	0	0
Sospechoso	4	4
Rechazo agudo grado I A	26	26
Rechazo agudo grado I B	3	3
Rechazo agudo II A	6	6
Rechazo agudo II B	3	3
Rechazo agudo grado III	5	5
Nefropatía crónica grado I	10	10
Nefropatía crónica grado II	9	9
Nefropatía crónica grado III	3	3

Fuente: Encuesta

Con respecto a los hallazgos histopatológicos diferentes al rechazo se encontraron alteraciones que se presentaron solas; otras asociadas entre sí y otras con rechazo, la necrosis tubular aguda (NTA) resultó la más frecuente con 27 biopsias (27 %), seguida por la sepsis con 15 biopsias (15 %) y la nefrotoxicidad por ciclosporina con 10 biopsias (10 %). Tabla 3.

Tabla 3. Distribución de los hallazgos histopatológicos diferentes al rechazo

Hallazgos histopatológicos diferentes al rechazo N = 100	Frecuencia	%
Necrosis tubular aguda	27	27
Sepsis	15	15
Nefrotoxicidad por ciclosporina	10	10
Infarto	7	7
Nefritis intersticial	2	2
Glomerulopatía de recidiva o novo	0	0

Fuente: Encuesta

En las 138 biopsias estudiadas existió criterio clínico humoral. Dentro de los criterios predominantes estuvo reflejada la elevación de la creatinina en 124 boletas (91, 85 %), seguida del volumen de diuresis bajo con 68 boletas (50, 37 %). Tabla 4.

Tabla 4. Distribución según tipo de criterio clínico-humoral presente en la indicación de la biopsia

Tipo de criterio	Frecuencia	%
N = 138		
Elevación de la creatinina	124	91,85
Volumen de diuresis bajo	68	50,37
Hipertensión arterial	40	29,62
Alteraciones en el sedimento urinario	12	8,88
Aumento de tamaño y consistencia del órgano	9	6,66
Fiebre	8	5,92
Dolor en el órgano	5	3,70
Hallazgos en el USG	4	2,96
Diarreas	1	0,74

Fuente: Encuesta

DISCUSIÓN

Shoskrs et al ⁶ en 1000 pacientes con trasplante renal, encuentran cierto predominio del sexo masculino en el 56 % sobre el femenino en 44 %; mientras que Montañés et al ⁷ en otro estudio demográfico aporta iguales resultados con predominio del 53 % para el sexo masculino y 47 % en el femenino, otros autores refieren predominio del sexo masculino, ² todos estos resultados coinciden con los nuestros.

En esta serie el mayor número de trasplantados se reportó entre 31 y 40 años y entre 41y50 años con el 30, 65 % y el 25, 81 %, respectivamente, estos resultados fueron similares a los de Montañés et al ⁷ y a los de Sánchez

Acosta J en su trabajo "Complicaciones urológicas del trasplante renal". Hospital Provincial Manuel Ascunce Doménech, Camagüey Tesis Doctoral, 2000. Sin embargo, Guerrero Rodríguez en su tesis doctoral "Estudio de las manifestaciones de rechazo en 98 pacientes con trasplante renal y tipificación tisular" en el Hospital Joaquín Albarrán de Ciudad de La Habana refiere que el 27, 6 % correspondió a las edades comprendidas entre 30 y 39 años, Goodman et al,² encuentran un predominio entre 45 y 65 años en el 37 % de sus pacientes.

Alfonso Guerra⁸ en un estudio realizado a 36 pacientes trasplantados de más de un año de evolución revela que al 30 % le fue realizada la biopsia renal percutánea durante el primer mes de vida. Otros autores revisados observaron un predominio en las biopsias renales en los primeros seis meses del postrasplante en un 56 % de los 83 pacientes trasplantados.⁹ Otro estudio al respecto refiere una mayor frecuencia de alteraciones histopatológicas durante los tres primeros meses del postrasplante.¹⁰

Sin embargo, la condición para valorar el tiempo transcurrido entre la implantación del injerto y la realización de la biopsia depende del manejo del paciente trasplantado en la primera semana del postrasplante, determinado por la calidad funcional del injerto. Generalmente se inhiben tres patrones funcionales: excelente, lento y retraso de la función del trasplante.²

Leggat¹¹ señala que la primera toma de muestra para biopsia un año después del trasplante, anuncia un peor pronóstico para la supervivencia del injerto en los pacientes diagnosticados con rechazo agudo.

Shapiro et al¹² al utilizar las diferentes categorías para la gradación del rechazo según Banff de 1997 en 100 pacientes que recibieron trasplantes de donante de cadáver observaron que en el 56 % presentó rechazo agudo I-A en las primeras semanas del trasplante, en nuestro estudio se encontró en el 26 %, en igual número de pacientes que el citado autor.

Scheroeder¹³ y Gaber¹⁴ aportan una incidencia mayor de rechazo agudo en los primeros tres meses del trasplante en un número significativo de pacientes, los cuales representan aproximadamente el 34 %, además afirman que con el uso de este nuevo esquema para el estudio histopatológico de estos enfermos se demuestra que existe una supervivencia mayor del injerto en el 83 % de los mismos, un año después del último episodio de rechazo. Corey et al¹⁵ en otro estudio realizado en niños y adultos jóvenes con trasplante renal, en 51 biopsias analizadas demostraron rechazo agudo en un

32 % de acuerdo con el esquema de Banff y concluyen que el rechazo fue la categoría más frecuente en la evolución de trasplante.

La necrosis tubular aguda es la causa más frecuente de isquemia en el postrasplante inmediato, así como la sepsis que se encuentra favorecida por la isquemia y la inmunosupresión de estos pacientes. La intoxicación por ciclosporina ha resultado ser una droga útil en el tratamiento preventivo del rechazo, por lo que se ha incluido al protocolo de tratamiento en estos pacientes desde hace algunos años, sin embargo, ha tenido la desventaja de provocar alteraciones tóxicas, tanto histopatológicas como funcionales que afectan estructuras parenquimatosas del riñón.¹⁶

Otros autores^{6, 9, 10} refieren que en menos del 5 % de los trasplantes renales con función retrasada que nunca funcionan (riñón no viable), la causa más frecuente resulta ser la NTA, debido a que esta alteración influye en el retardo de la función del injerto en riñones procedentes de donante de cadáver y encuentran en la mayor parte una recuperación de la función entre cinco a diez días o más tardíamente de cuatro a seis semanas. Quizás esto sea consecuencia del daño producido en el riñón por múltiples factores, principalmente en la fase agónica del donante cadáver por el período de isquemia caliente y tiempo de isquemia fría prolongado.

Barber et al¹⁶ plantean que tiempos de isquemias calientes primarias superiores a 20min están asociadas a un incremento de NTA, sin embargo, otros autores¹⁷ observan una mayor incidencia de NTA en trasplante renal con tiempos de anastomosis vascular prolongado por dificultades técnicas.

Al analizar el tipo de criterio clínico humoral en la indicación de la biopsia, en nuestra serie se observó que la elevación de la creatinina y el volumen de diuresis bajo fueron los criterios de mayor importancia, teniendo en cuenta que en ocasiones estos criterios u otros, pudieron coexistir en la misma boleta.

Existen resultados similares al nuestro donde se observan niveles elevados de creatinina sérica en el 86 % de las biopsias analizadas al evaluarse los diferentes criterios clínicos humorales más frecuentes reflejados en la indicación de la biopsia.¹⁸

Estudios realizados en Singapore, encuentran niveles elevados de creatinina sérica en el 63, 3 % de los pacientes, los que se corresponden con una mayor incidencia de pérdida de injerto, causado probablemente por el daño

isquémico previo que conlleva al retraso de la función del injerto y a la reducción del número de nefromas funcionantes.¹⁹

CONCLUSIONES

Existió predominio del sexo masculino y las edades comprendidas entre 31–40 años. El tiempo más frecuente de realización de la biopsia fue durante el primer mes de evolución del trasplante. En la mayoría de las biopsias se observó rechazo y de acuerdo con el esquema de Banff, existió un predominio del rechazo agudo grado I-A. La necrosis tubular aguda (NTA), seguida por la sepsis fueron las dos alteraciones no inmunológicas más frecuentes. La elevación de la creatinina resultó ser el criterio clínico humoral predominante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Danovitch GM. Demographics of the ESRD population. Handbook of Kidney Transplantation. 2ed. Philadelphia: Ed McGraw-Hill Interamericana; 1996.
2. Goodman GM, Danovitch GM. Option for patients with End Stage Renal Disease (ESRD). Demographics of the ERSD population. Handbook of Kidney Transplantation. Philadelphia: Ed McGraw-Hill Interamericana; 2001.
3. Racusen LC. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int.* 1999;55:713–22.
4. Brenner B. The kidney. 5ta ed. Philadelphia: Ed WB Saunder; 1996.
5. Caralps A. Trasplante renal. 2ed. Barcelona: Ed Toray; 1983.
6. Shoskrs D, Hanbury D, Cranston D. Urological complications in 1000 consecutive renal transplant recipients. *J Urol.* 1995;153:18.
7. Montañés P, Torrubia F, Espinosa J. Estudio multicéntrico. Complicaciones quirúrgicas del trasplante renal en España. Análisis de edad. Tema monográfico. LVII Congreso Nacional de Urología. Barcelona; 1992.
8. Alfonso Guerra J. Trasplante renal. Experiencia en 36 trasplantes de más de un año de realizado. *Rev Cub Cir.* 1994;13(4):6–15.
9. Curtis J, Julian B, Sanders C. Dilemas in renal transplantation: the clinical course and biopsy indications. *Am J Kidney Dis.* 1999;30:435–41.

10. Nickerson P, Jeffrey J, McKenna R. Identification of clinical and histopathologic risk factors of diminished renal function 2 years post-transplant. *J Am Soc Nephrol.* 1999;20:482-8.
11. Leggat JE. Renal allograft survival following acute rejection and histopathology. *Kidney Int.* 1999;56:1912-7.
12. Shapiro R, Randhawa P, Jordan M, Scantlebury V, Vivas C, Jaun A, et al. An analysis of early transplant protocol biopsies and use of Banff 97'. *Am J Transplant.* 2001;1:47-50.
13. Scheroder T, Moore L. Summary report of the data base. University of Cincinnati on USA. *Am J Kidney Disease.* 2000;35(4):667-73.
14. Gaber L, Moore L, Gaber A. Correlation of histology to clinical reversal in acute rejection kidney. *Kidney Int.* 1998;50:481-8.
15. Corey H, Greepstein S, Tellis V, Schechner R, Greifer I, Bennett B, et al. Renal allograft rejection in children and young adults. The classification. *Pediatr Nephrol.* 1995;9(3):309-13.
16. Barber W, Deirirhoi M, Philipps M, Diethelm A. Preservation by pulsatile perfusion improves early renal allograft function. *Transplant Proc.* 1988;20:865-8.
17. Koning H, Ploeg R, Hajo V. Risk factors delayed graft function in cadaveric kidney transplantation. *Transplantation.* 2000;63:1620-8.
18. Kasiske B. Causes of death after transplantation. *Handbook of kidney transplantation.* Philadelphia: Ed McGraw-Hill Interamericana; 2002.
19. Choong H, Pwee H, Wook A, Lim C. Maintenance haemodialysis in Singapore. *Singapore Med.* 1992;33:133-8.

Recibido: 11 de junio de 2004.

Aceptado: 6 de agosto de 2004.

Dra. Daysi Perón Ortiz. Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.