

La biopsia en el trasplante renal. Análisis de los resultados en 5 años de trabajo en el Instituto de Nefrología

Dr. Alexis Pérez Rodríguez,¹ Dr. Alexander Mármol Sónora,² Dr. Juan C. Pérez de Prado Valdivia,¹ Dra. Mercedes Herrera Vilches,¹ Dra. Yanet Parodis López¹ y Dr. Saúl Molina Alfonso³

RESUMEN

Se realizaron 208 biopsias de riñón en 197 trasplantes renales efectuados entre el 2000 y el 2004, 31,8 % correspondieron a donantes vivos y el resto procedieron de donantes cadáveres. Se observó rechazo hiperagudo o agudo acelerado en 6 casos (3,1 %), sospechoso de rechazo en 15 casos (7,9 %), el rechazo agudo tipo 1 resultó ser el más frecuente, fue encontrado en 20 casos (10,5 %), se diagnosticaron 16 casos de rechazo agudo tipos 2 y 3 (8,3 %), todos los pacientes del tipo 3 perdieron la función del injerto, la nefropatía crónica esclerosante se vio en 42 casos (22,1 %). También se analizaron cambios no considerados por rechazo donde la necrosis tubular aguda fue la más frecuente y se encontró en 71 pacientes para un 37,5 %.

Palabras clave: Trasplante renal, rechazo agudo al injerto renal.

El rechazo agudo al injerto renal es definido como un deterioro agudo de su función asociado a cambios patológicos específicos en el órgano, provocados por un proceso de respuesta inmunológica.

La incidencia de rechazo agudo varía según el esquema de inmunosupresión que se utilice y la compatibilidad inmunológica entre el donante y el receptor.^{1,2}

En la década de los 80 se producía rechazo agudo entre un 50 y un 60 % de los pacientes que recibían trasplantes; en la de los 90, en un 30 % en primeros trasplantes de donante cadáver, 27 % en donantes vivos y 37 % en segundos trasplantes.³ Actualmente, el rechazo agudo al injerto se presenta entre un 10 y un 15 % de los casos en la mayoría de los reportes.¹

El rechazo agudo tiene una influencia negativa en la supervivencia del injerto a corto y a largo plazo y es el principal predictor de rechazo crónico. En la gran mayoría de los pacientes lo caracteriza una elevación de las cifras de creatinina sérica.⁴ Por lo general, aparece en el primer año del trasplante y con más frecuencia en los primeros 6 meses.^{2,4}

Una vez diagnosticado es importante clasificarlo para definir su tratamiento y pronóstico, como consenso internacional se usa la clasificación de Banff.⁵⁻⁸

Por las actuales terapias de inmunosupresión, el rechazo agudo por lo general no se expresa con síntomas y signos aunque en ocasiones puede ocurrir fiebre, oliguria y dolor en el órgano.²

El rechazo subclínico se define por la evidencia histológica de rechazo, pero sin elevación de las cifras de creatinina y se presenta por lo general en los 3 primeros meses

del trasplante y afecta entre un 20 y un 30 % de los pacientes que usan terapia inmunosupresora triple con ciclosporina.^{9,10}

La mayoría de los rechazos responden al tratamiento con pulsos de metilprednisolona por lo que es la primera línea de tratamiento.^{5,11} Si se produce una esteroideorresistencia, se usa terapia antirrechazo de rescate con anticuerpos monoclonales anti CD3 o policlonales como las globulinas antilinfocíticas y antitimocíticas.^{2,12-14}

La biopsia en el injerto renal constituye un reconocido método diagnóstico (la regla de oro) para la evaluación, manejo y seguimiento clínico del mismo, así como para la definición del pronóstico basado en la interpretación objetiva de las diferentes alteraciones. En este trabajo, presentamos nuestra experiencia en la evaluación histopatológica de la biopsia del injerto renal con el objetivo de mostrar la incidencia de los diferentes procesos patológicos en nuestro medio, la frecuencia con la que aparece el rechazo al injerto renal, la frecuencia de ocurrencia de neuropatía crónica en estos pacientes con trasplantes y describir las alteraciones no relacionadas al rechazo que aparecen en las biopsias de riñón trasplantado realizadas.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de los resultados anatomopatológicos de las biopsias realizadas en un período de 5 años (2000-2004) en el Instituto de Nefrología, las cuales fueron evaluadas con los criterios de la clasificación de Banff 93 y 97 e informadas en el Departamento de Patología del Instituto de Nefrología .

Categorías diagnósticas para las biopsias del injerto renal Banff 97

1. Normal.
2. Rechazo mediado por anticuerpos.
 - a. Inmediato (hiperagudo).
 - b. Retardado (agudo acelerado).
3. Cambio *borderline* o sospechoso de rechazo.
4. Rechazo agudo/activo.

Tipo IA (i 2, t 2).

Tipo IB (i 2, t 3).

Tipo IIA (V1).

Tipo IIB (V2).

Tipo III (V3).

5. Nefropatía .crónica / esclerosante A o B

Grado I (ci1, ct1).

Grado II (ci2, ct2).

Grado III (ci3, ct3).

- Cambios no considerados por el rechazo.

RESULTADOS

Fueron estudiadas 208 biopsias de riñones trasplantados en 197 pacientes, 31,8 % correspondieron a donante vivo y el resto a donante cadáver. Del total, 19 muestras (9,1 %) fueron no útiles para diagnóstico.

Se diagnosticaron 6 procesos de rechazo, predominantemente anticorpal para un 3,1 %, 4 fueron hiperagudos y 2, hiperagudos retardado o agudo acelerado.

La sospecha de rechazo se encontró en 15 muestras (7,9 %) y con mayor frecuencia se vio el rechazo tipo 1 en 20 casos (10,5 %).

Estadios más avanzados del rechazo, como el tipo 2A, aparecieron en 8 biopsias del total realizadas para el 4,2 % y el tipo 2B en 5 casos (2,6 %).

El rechazo tipo 3 fue diagnosticado en 3 casos solamente, lo cual constituye el 1,5 % de estas complicaciones.

En 42 biopsias (22,1 %) se encontraron signos histológicos de nefropatía crónica del injerto, la mayor parte 11,1 % moderada y 8,9 % severa. Otros cambios no debidos al rechazo encontrados fueron:

- Cambios inespecíficos 12 (6,3 %)
- Necrosis cortical 10 (5,2 %)
- Necrosis tubular aguda 71 (37,5 %)
- Nefritis aguda intersticial 8 (4,2 %)
- Nefrotoxicidad por CyA 13 (6,8 %)
- GESF 5 (2,6 %)
- Enfermedad glomerular recurrente 1 (0,5 %)
- Glomerulopatía de novo 1 (0,5 %)

DISCUSIÓN

Rechazo hiperagudo

Es el prototipo de rechazo mediado por anticuerpos circulantes formados por presensibilización. Está caracterizado por marginación leucocitaria en capilares, arteritis, trombosis capilar y necrosis. En este reporte todos estos casos perdieron la función del injerto inmediatamente, como es característico de estos procesos ya que por lo general todos son resistentes al tratamiento que se pudiera usar.

Cambio *borderline* o sospechoso de rechazo

Este diagnóstico exige una estrecha relación clínico-patológica para la atención del paciente ya que, por lo general, si los cambios histopatológicos encontrados se acompañan de pérdida de la función del injerto se tratan como rechazo, estas alteraciones comúnmente son esteroideosensibles y en nuestros pacientes todos revirtieron las alteraciones con pulsos de metilprednisolona.

Rechazo agudo/activo predominantemente celular Tipo I, celular

Resultó el tipo más frecuente de rechazo, observamos un total de 20 casos, todos con respuesta esteroidea. Representa la respuesta inmune celular contra antígenos extraños en la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad. Se desarrolla después de la primera semana del trasplante, con incremento de la creatinina como expresión clínica.

El rasgo morfológico distintivo es la tubulitis (fig. 1), con infiltrado intersticial variable de células mononucleares, glomerulitis y muy escasa o ninguna afectación vascular.

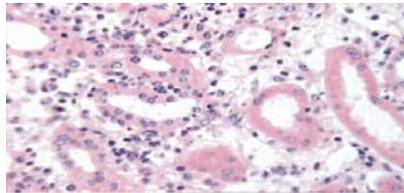


Fig. 1. Tubulitis en el rechazo al injerto renal.

Rechazo agudo/activo predominantemente celular Tipos II y III

Se diagnosticaron 16 casos (8,3 %), 8 (4,2 %) del tipo IIA o ligero, 5 (2,6 %) del tipo IIB moderado y 3 (1,5 %), del tipo III o severo. Todos los casos diagnosticados de tipo III perdieron la función del injerto ya que constituye la forma más grave de rechazo agudo predominantemente celular con menor respuesta a la terapia, el resto recuperó la función renal después del tratamiento esteroideo, con excepción de un paciente con rechazo IIB en el que fue necesario usar terapia de rescate con anticuerpos policlonales. Constituye una respuesta inmune combinada (humoral y celular) antiendotelial tubulointersticial y glomerular. El rasgo morfológico distintivo es la lesión vascular, tipo arteritis intimal (fig. 2), necrosis fibrinoide o arteritis transmural, además de glomerulitis, tubulitis, infiltrados intersticiales, NTA e infartos.

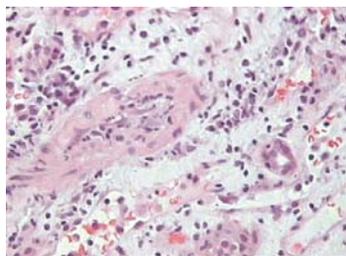


Fig. 2. Arteritis intimal en el rechazo al injerto

Nefropatía crónica/esclerosante

Se diagnosticaron 42 casos (22,1 %): 11,1 %, la mayor parte, estuvo calificado como moderado y 8,9 %, como severo.

Es la causa más frecuente de la pérdida del injerto renal a largo plazo, por lo general después del primer año, producto de influencias etiológicas múltiples, como rechazo recurrente, HTA, drogas, infecciones, etc. Morfológicamente se caracteriza por esclerosis glomerular, atrofia, fibrosis intersticial y arteriopatía obliterante (fig.3).

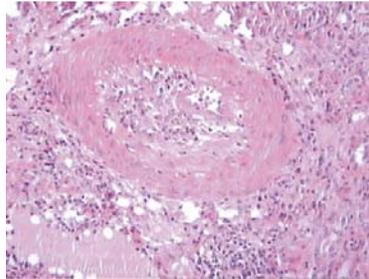


Fig. 3. Arteriopatía obliterante.

Cambios no considerados por el rechazo

De todos estos cambios, la necrosis tubular aguda (NTA) y la toxicidad por ciclosporina (fig. 4) son los más frecuentes, en el caso de la NTA regresan las alteraciones y se recupera la función renal en la mayoría de los casos, como ocurrió en nuestro reporte, que regresaron en el 100 % de los casos. En caso de toxicidad por ciclosporina, es de gran importancia su diagnóstico temprano ya que cuando esta toxicidad es aguda puede recuperarse, no así en caso de ser crónica donde ya es característica la fibrosis intersticial entre otras alteraciones también irreversibles.

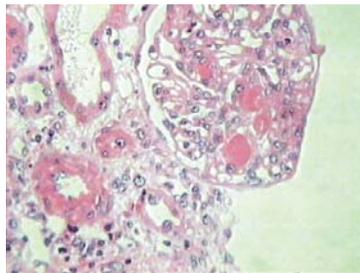


Fig. 4. Nefrotoxicidad por ciclosporina.

En conclusión, se encontró una alta incidencia de NTA, posiblemente relacionada con tiempos de isquemia prolongados; el tipo de rechazo agudo más comúnmente diagnosticado fue el tipo 1, predominantemente celular, el tipo de rechazo vascular severo condujo siempre a la pérdida del injerto y la nefropatía crónica resultó un hallazgo frecuente.

Por la frecuencia del rechazo agudo al injerto renal y sus complicaciones, que casi siempre llevan a la pérdida de función del injerto, es recomendable valorar la realización de una biopsia del riñón trasplantado siempre que se sospeche rechazo en

pacientes que en el primer año del trasplante eleven las cifras de creatinina o se mantengan con insuficiencia funcional del injerto.

SUMMARY

Biopsy in renal transplant. Analysis of the results in 5 years of work at the Nephrology Institute

208 kidney biopsies were performed in 197 renal transplants between 2000 and 2004. 31.8 % corresponded to living donors and the rest were from dead donors. Hyperacute or acute accelerated rejection was observed in 6 cases (3.1 %), and suspicion of rejection in 15 cases (7.9 %). The type 1 acute rejection was the most frequent. It was found in 20 cases (10.5 %). 16 cases of type 2 and 3 acute rejection (8.3 %) were diagnosed. All the type 3 patients lost the graft function. Sclerosing chronic nephropathy was detected in 42 cases (22.1 %). Changes that were not considered as rejection were also analyzed. The acute tubular necrosis was the most common in them, since it was found in 71 patients, accounting for 37.5 %.

Key words: Renal transplant, acute renal graft rejection.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wiland AM, Fink JC, Weir, MR, et al. Should living-unrelated renal transplant recipients receive antibody induction? Results of a clinical experience trial. *Transplantation* 2004; 77:422.
2. Colm C, Milford M, Milford E. Clinical Aspects of Renal Transplantation. En: Brenner y Rector's. *The Kidney*. Vol. 2. Philadelphia:Saunders; 2004.p. 2805-48.
3. Cecka JM, Terasaki PI. Early rejection episodes. En: Terasaki PI, ed. *Clinical Transplants*. Los Angeles : UCLA Tissue Typing Laboratory, 1989. p. 425.
4. Burke JF Jr, Pirsch JD, Ramos EL. Long-term efficacy and safety of cyclosporine in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 1994;331:358.
5. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H. International standardization of nomenclature and criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int*. 1993;44:411.
6. Racusen LC, Solez K, Colvin RB. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int*.1999;55:713.
7. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant*. 2003;3:708.
8. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant*.2003;3:708.
9. Rush DN, Henry SF, Jeffery JR. Histological findings in early routine biopsies of stable renal allograft recipients. *Transplantation*.1994; 57:208.
10. Roberts IS, Reddy S, Russell C. Subclinical rejection and borderline changes in early protocol biopsy specimens after renal transplantation. *Transplantation*.2004;77:1194.

11. Gray D, Shepherd H, Daar A. Oral versus intravenous high dose steroid treatment of renal allograft rejection. *Lancet*.1978;1:117.
12. Gaber AO, First MR, Tesi RJ. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of thymoglobulin versus ATGAM in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation*.1998;66:29.
13. Furness PN, Taub N. International variation in the interpretation of renal transplant biopsies: Report of the CERTPAP Project. *Kidney Int*.2001; 60:1998.
14. Colvin RB, Cohen, AH, Saiontz C. Evaluation of pathologic criteria for acute renal allograft rejection: Reproducibility, sensitivity, and clinical correlation. *J Am Soc Nephrol*.1997;8:1930.

Recibido: 19 de agosto de 2005. Aprobado: 24 de noviembre de 2005.

Dr. *Alexis Pérez Rodríguez*. Instituto de Nefrología. Calle 26 y Boyeros, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.

¹Especialista de I Grado en Nefrología.

²Especialista de II Grado en Nefrología.

³Especialista de I Grado en Cirugía.