



Caso clínico

Nefropatía membranosa como causa de síndrome nefrótico posterior a trasplante renal

Leonardo Pazarín-Villaseñor,* Arisbeth Villanueva-Pérez,†
Christian Roberto Ortiz-López§

* Hospital General Regional Núm. 46, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

† Departamento de Anatomía Patológica, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

§ Hospital General Regional Núm. 1, IMSS, Chihuahua, Chihuahua, México.

RESUMEN

En México se ha incrementado de manera considerable la incidencia y prevalencia de la enfermedad renal crónica con el subsecuente aumento en la práctica de trasplante renal en todo el país, lo que conlleva a un mayor número de complicaciones asociadas a dicho procedimiento. De estas complicaciones destacan las glomerulopatías posteriores al trasplante renal. La nefropatía membranosa es en especial una de las enfermedades glomerulares más frecuentes. Esta patología se asocia la mayoría de las veces a la aparición de proteinuria en rangos nefróticos en la etapa postrasplante, lo cual representa un factor de mal pronóstico para la vida del paciente y para la función del injerto. Desconocer la causa de la enfermedad renal primaria dificulta determinar si se trata de recurrencia de la enfermedad de base o de una nefropatía *de novo*. En el presente trabajo se revisa el caso de una mujer con proteinuria en rangos nefróticos luego de ser trasplantada y con una adecuada evolución posterior al tratamiento inmunosupresor.

Palabras clave: Síndrome nefrótico, trasplante renal, recurrencia, *de novo*.

ABSTRACT

*In Mexico there is a significant increase in the incidence and prevalence of chronic kidney disease with the subsequent increase in the practice of renal transplantation throughout the country, which leads to a greater number of complications associated with this procedure. These complications include glomerulopathies following renal transplantation. In particular, membranous nephropathy is one of the most common glomerular diseases. This pathology is most often associated with the appearance of proteinuria in the nephrotic range at the post-transplant stage, which represents a poor prognostic factor for the patient's life and graft function. Failure to know the cause of primary kidney disease makes it difficult to determine whether it is a recurrence of the underlying disease or a *de novo* nephropathy. In the present work, the case of a woman with proteinuria in nephrotic ranges after being transplanted and with an adequate evolution after the immunosuppressive treatment, is reviewed.*

Key words: Nephrotic syndrome, renal transplant, recurrence, *de Novo*.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) representa un serio problema de salud pública, ya que a nivel mundial se ubica entre las 10 causas más frecuentes de muerte con tasa de 12 fallecimientos por 100 mil habitantes. El manejo de la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) incluye las terapias de reemplazo renal (TRR)

como diálisis peritoneal (DP), hemodiálisis (HD) y trasplante renal (TR).¹⁻⁵ Este último reconocido como el avance más importante de la medicina moderna, pues proporciona años de supervivencia con mejor calidad de vida a pacientes con IRCT en todo el mundo.⁶

En el TR es fundamental el uso de fármacos capaces de inhibir en diferente grado la respuesta inmunitaria del receptor a dichos antígenos del donante y

así prevenir la respuesta de rechazo hacia el injerto. Actualmente gracias a las diferentes combinaciones de inmunosupresores la incidencia de rechazo en TR ha disminuido.⁷

Sin embargo, a lo largo del seguimiento postrasplante muchos pacientes muestran un deterioro lento y progresivo de la función renal conocido como disfunción crónica del trasplante o disfunción crónica tardía. Esta alteración es, junto con la muerte del paciente, la causa más frecuente de pérdida del injerto e influye de manera significativa en la incidencia de IRCT. En muchas ocasiones esta alteración va acompañada de proteinuria que puede alcanzar niveles en rangos nefróticos e hipertensión arterial. Los factores etiopatogénicos que contribuyen a su aparición son diversos, entre los cuales sobresale la presencia de glomerulopatía postrasplante (GMN post-TR), puesto que ésta puede reducir de forma considerable la supervivencia del injerto.⁸ Desafortunadamente junto con los eventos de rechazo agudo las GMN post-TR no han disminuido en frecuencia.^{9,10}

A pesar de que en México,^{11,12} al igual que en la mayor parte de América Latina,^{13,14} la principal causa de glomerulopatías (GMN) primarias es esclerosis focal y segmentaria en riñones nativos, la nefropatía membranosa (NM) es causa de IRCT en sólo 1% de los pacientes que llegan a ser trasplantados. Esto puede ser controversial, pues la mayoría de los pacientes que llegan a TRR no cuentan con biopsia renal previa que haga posible el diagnóstico diferencial.¹⁵ La NM es el diagnóstico histológico más común asociado a síndrome nefrótico¹⁶ y puede evidenciarse como enfermedad recurrente o *de novo* en el riñón trasplantado.¹⁷⁻¹⁹

Se expone el caso de una mujer con TR y aparición de GMN post-TR manifestada por proteinuria en rangos nefróticos a dos años de ser trasplantada y con

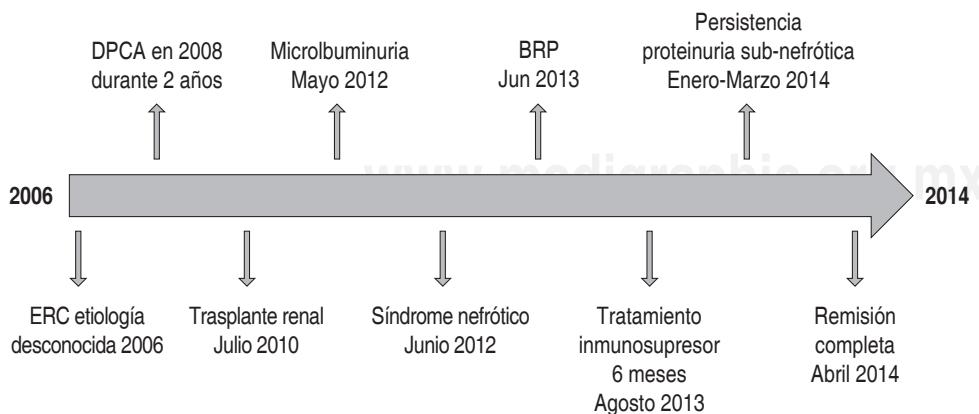
adecuada respuesta y evolución luego del tratamiento inmunosupresor convencional.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 47 años de edad con antecedentes de ERC de etiología desconocida, ingresó a DP continua ambulatoria dos años después de la detección de ERC. Se sometió a TR dos años posteriores de iniciar TRR, su hermana fue donante viva relacionada, con quien compartió sólo grupo sanguíneo y Rh. Se sometió a inducción pretrasplante con basiliximab, metilprednisolona, tacrolimus y micofenolato de mofetilo. Se realizó cirugía de TR sin complicaciones con una creatinina sérica al egreso hospitalario de 0.8 mg/dL. Al cabo de 10 meses del TR se detectó microalbuminuria y 14 meses después presentó proteinuria de 5,576 mg/día con nueva determinación a los 24 meses de 7,407 mg/día. Recibió manejo empírico con metilprednisolona y se tomó biopsia renal dos meses posteriores. La figura 1 describe la evolución clínica y en el cuadro 1 se observa la evolución bioquímica. En la figura 2 se muestran las imágenes histopatológicas correspondientes a NM postrasplante con mínimo daño crónico túbulo-intersticial y sin datos de rechazo agudo, celular ni mediado por anticuerpos. Se manejó con esquema de *Ponticelli* a base de prednisona y ciclofosfamida. Se efectuaron nuevas determinaciones bimestrales de proteinuria con 4,082, 2,060, 1,031 y 258 mg/día respectivamente (Cuadro 1), con remisión completa del síndrome nefrótico.

DISCUSIÓN

El caso que nos ocupa se trata de una mujer con TR de donante vivo relacionado con adecuada función de



DPCA = Diálisis peritoneal continua ambulatoria, BRP = Biopsia renal percutánea, ERC = Enfermedad renal crónica.

Figura 1. Evolución clínica.

su injerto a quien se le detectó proteinuria en rangos nefróticos con una buena respuesta a manejo médico con esquema inmunosupresor a base de esteroides y citotóxicos. En este caso no se documentaron datos histológicos de rechazo agudo ni mediado por células ni por anticuerpos.

Actualmente el TR es la TRR de elección para la mayoría de pacientes con IRCT, ya desde finales del siglo pasado gracias al surgimiento de nuevas drogas

inmunosupresoras se ha mejorado sustancialmente la supervivencia tanto del paciente como del injerto a corto y a largo plazo, incluso cuando se compara con DP o HD de mantenimiento⁶ dicha supervivencia en población mexicana tanto del paciente con TR como de su injerto es similar a lo reportado en países desarrollados.^{7,8} En el abordaje de este caso es pertinente descartar por medio de biopsia la presencia de disfunción crónica tardía del injerto renal y la causa de síndrome

Cuadro 1. Evolución bioquímica.

Parámetro	May 2012	Oct 2012	May 2013	Sep 2013	Oct 2013	Ene 2014	Feb 2014	Mar 2014	Abr 2014
Leucocitos (cel/mm ³)	7,900		8,990	11,600	9,600	11,800	6,890	8,700	8,890
Hemoglobina (g/dL)	13.5		10.3		10.3	9.4	11	10.9	11.4
Plaquetas (mil/mm ³)	250		330	361	356	403	298	358	322
Creatinina (mg/dL)	0.7	1.0	1.0	1.2	1.2	0.8	0.8	0.9	1.3
Urea (mg/dL)	32	32	44	60	60	25	15	19	20
Triglicéridos (mg/dL)	234					186	47		113
Colesterol (mg/dL)	304	304				118	142		141
Albúmina (g/dL)	2.4		2.4						
Proteinuria 24 horas (mg/día)	4,916	7,044	7,407	4,082	917	3,019	2,060	1,031	258

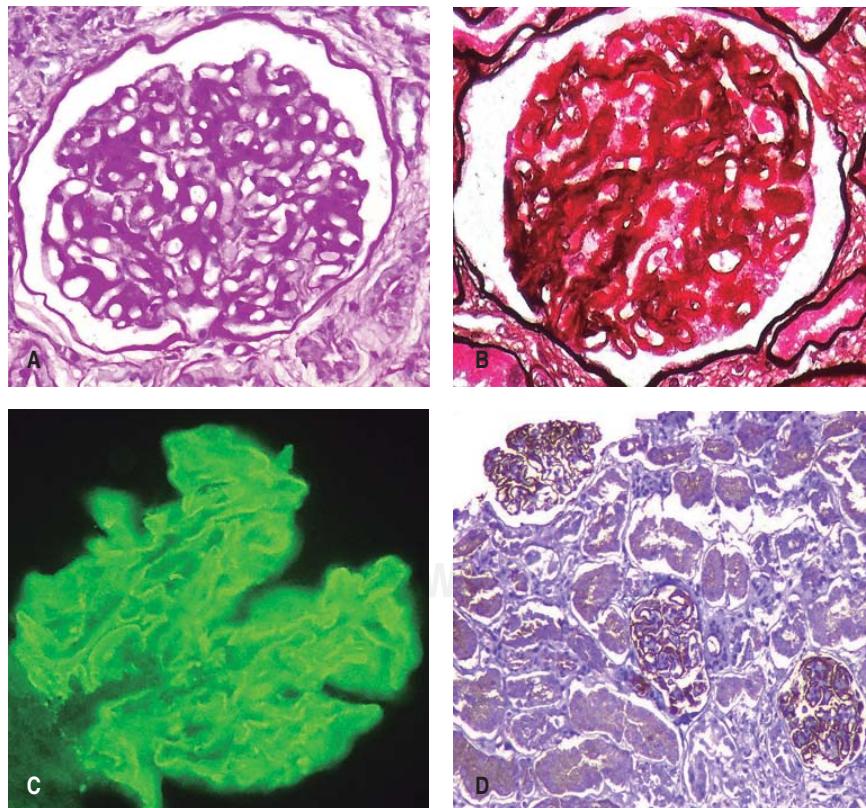


Figura 2.

Evidencia histológica de nefropatía membranosa. **A.** PAS. Engrosamiento homogéneo de las paredes de los capilares glomerulares. **B.** Plata de Jones. Membranas capilares con irregularidades y formación de «espículas». **C.** Inmunofluorescencia. IgG positiva con patrón granular epimembranoso. **D.** Inmunohistoquímica. C4d positivo en capilares glomerulares y negativo en capilares peritubulares.

nefrótico, esto último contribuye en el primer año a la pérdida de 3-5% de injertos y con el tiempo aumenta en frecuencia, pues supera 30% al cabo de dos años.⁸

Diferentes autores han demostrado^{17,20} que la presencia de proteinuria posterior a TR se asocia a peor resultado durante el seguimiento postrasplante, lo cual tiene peor pronóstico conforme incrementa la cantidad de proteinuria, de manera que la presencia de proteinuria en rangos nefróticos reduce aún más la supervivencia del injerto a mediano y largo plazo.²¹⁻²³

Ante el hallazgo de proteinuria es importante descartar la presencia de GMN post-TR, ya sea recurrencia de la enfermedad original o GMN *de novo* debido a que al detectar dichos hallazgos histológicos se observa disminución de supervivencia del injerto.^{9,10,23,24} En nuestro medio la gran mayoría de pacientes que inician TRR y que ingresan a protocolo de TR no cuentan con un diagnóstico preciso de la causa de ERC, por lo que es difícil demostrar si se trata de recurrencia de enfermedad de base o GMN *de novo*.^{25,26}

Existe controversia en la literatura a nivel mundial sobre la frecuencia de NM como causa de GMN post-TR, en tanto que en algunas series internacionales la NM es la causa más común de GMN post-TR,²⁷ en otros informes se ubica como la tercera causa de GMN post-TR.²⁸⁻³⁰ De la misma forma, la GM se ha ubicado en México como segunda causa en frecuencia, tanto de GMN primaria^{11,12} como una de las principales causas de GMN post-TR.^{18,19}

Se ha propuesto que la GM *de novo* por lo regular se manifiesta meses o años posteriores al TR y a diferencia de una GM recurrente que se manifiesta en etapas tempranas, en ambas situaciones tienen una presentación clínica que va desde proteinuria subnefrótica asintomática hasta proteinuria en rangos nefróticos.²⁰

En la fisiopatología de la recurrencia de NM se ha establecido el desarrollo de autoanticuerpos contra proteínas del podocito, receptor tipo M de la fosfolipasa A₂.²³ Cerca de 70% de pacientes con NM presentan anticuerpos circulantes en suero contra el receptor de fosfolipasa A₂ (anti-PLA₂R). La detección de anti-PLA₂R ha evidenciado una fuerte asociación a NM *de novo* y se correlaciona con la actividad de la NM recurrente.^{20,31-35} De igual manera el monitoreo estrecho de anti-PLA₂R previo al TR es capaz de predecir recurrencia de NM y la persistencia o reaparición de dichos anticuerpos posterior al trasplante puede indicar una enfermedad más resistente.³⁶ A nivel histológico se observa la presencia de tinción positiva para anti-PLA₂R en NM recurrente y en NM *de novo* dicha tinción para

anti-PLA₂R casi siempre es negativa. Otra característica que diferencia a la NM post-TR se basa en la tinción para IgG, ya que en la enfermedad *de novo* hay tinción de subtipos de IgG1 de manera dominante, mientras que en NM recurrente predomina IgG4.²⁰

El impacto deletéreo de la NM *de novo* en el injerto es controvertido, en algunas series³⁷ de pacientes adultos con TR se ha detectado una alta tasa de falla del injerto con signos de daño crónico; sin embargo, otros autores³⁸ han reportado que la sobrevida del injerto no se ve afectada por el desarrollo de una NM *de novo*. El caso que nos ocupa tuvo buena respuesta a un tratamiento de primera elección^{39,40} con esteroides y agentes citotóxicos con remisión completa del síndrome nefrótico.

En este caso se descartó la asociación a rechazo humorar por ausencia de inflamación en glomerulos y capilares peritubulares además de ausencia de tinción de C4d en capilares peritubulares, pese a positividad en glomérulos. Actualmente se ha postulado que la NM *de novo* puede ser una respuesta aloinmune a antígenos glomerulares o podocitarios aún desconocidos y su asociación frecuente a depósito peritubular de C4d se le relaciona con nefropatía crónica del injerto, lo que origina la producción de anticuerpos y depósitos de complejos inmunes típicamente observados en rechazo crónico mediado por anticuerpos, patología con la cual debe hacerse diagnóstico diferencial mediante la búsqueda intencionada de glomerulitis y endotelitis además de medición de anticuerpos anti-HLA,²³ aunque este factor resulta controversial, puesto que aún no está claro el papel que desempeñan los anticuerpos específicos contra el donador en la patogenia de la NM post-TR, principalmente en la enfermedad *de novo*.⁴⁰

CONCLUSIÓN

La alta frecuencia de ERC y el incremento de la práctica de TR en México ha dado como resultado que las complicaciones aumenten a mediano y largo plazo, las cuales empeoran el pronóstico en los pacientes transplantados. La NM es una de las GMN que pueden detectarse en los pacientes con TR. Debido a una tardía detección de ERC en la mayoría de las veces y con urgente necesidad de iniciar TRR no se realiza un adecuado diagnóstico histológico de la GMN original, por lo que es difícil determinar si se trata de recurrencia de NM o de enfermedad *de novo*. En años recientes se han descrito algunos patrones para diferenciar entre estas dos entidades y con ello determinar un

pronóstico en los pacientes con TR de una manera más clara, aunque aún existe controversia para establecer un impacto pronóstico entre recurrencia de NM y enfermedad *de novo*.

REFERENCIAS

1. Garcia-Garcia G, Briseño-Renteria G, Luquín-Arellan VH, Gao Z, Gill J, Tonelli M. Survival Among patients with kidney failure in Jalisco México. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18 (6): 1922-1927.
2. US Renal Data System: 2013 Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. International Comparisons. Available at: <http://www.usrds.org/atlas.htm> acceded January 20, 2014.
3. KDIGO 2012; Summary of Recommendation Statements; KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013; 3(1): 5-14.
4. Cueto-Manzano AM, Quintana-Piña E, Correa-Rotter R. Long term CAPD survival and analysis of mortality risk factors: 12-year experience of a single mexican center. *Perit Dial Int*. 2001; 21: 148-153.
5. Cueto-Manzano AM, Rojas-Campos E. Status of renal replacement therapy and peritoneal dialysis in Mexico. *Perit Dial Int*. 2007; 27: 142-148.
6. García GG, Harden P, Chapman J. El papel global del trasplante renal. *Nefrologia*. 2012; 32 (1): 1-6.
7. Oriol B, Martorell J, Cruzado JM, Grinyo J. Inmunobiología del trasplante renal y bases del tratamiento inmunosupresor. En: L. Hernando Avendaño. *Nefrología clínica*. 3ra edición, Editorial Panamericana; 2009, 971-986.
8. Seron-Micas D, Moreso-Mateos F. Disfunción crónica tardía del trasplante; *Nefrología al día*; [Consultado el 20 de septiembre 2014] Disponible en: <http://www.nefrologiadigital.revistanefrologia.com/publicaciones/P1E13/cap-47.pdf>.
9. Gondos A, Dohler B, Brenner H, Opelz G. Kidney graft survival in Europe and the united states; strikingly different long-term outcomes. *Transplantation*. 2013; 95: 267-274.
10. Moreso F, Alonso A, Gentil MA, González-Molina M, Capdevila L, Marcén R et al. Improvement in late allograft survival between 1990 and 2002 in Spain: Results from a multicenter case-control study. *Transplant Int*. 2010; 23 (9): 907-913.
11. Reyes I, Calleja C, González A. Experiencia de ocho años en reportes de biopsias renales en el Servicio de Patología del Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza". *Nefrología Mexicana*. 2001; 22 (3): 156-157A.
12. Ramos F, Ornelas G, Zuñiga R y cols. Epidemiología de la enfermedad glomerular en México. *Nefrología Mexicana*. 2001; 22 (3): 157A.
13. Malafronte P, Mastrianni-Kirsztajn G, Betônico GN, Romão JE Jr, Alves MA, Carvalho MF et al. Paulista registry of glomerulonephritis: 5 years data report. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 3098-3105.
14. Arias LF, Henao J, Giraldo RD, Carvajal N, Rodelo J, Arbelaez M. Enfermedades glomerulares en una población hispánica: resultados de un registro regional de biopsias renales. *Sao Paulo Med J*. 2009; 127 (3): 140-144.
15. Bertolatus JA, Hunsicker LG. Recurrent and *de novo* glomerular disease in renal transplants. In: Neilson EG, Couser WG, eds. *Inmunologic renal diseases*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. pp. 1225-1246.
16. Berger BE, Vicenti F, Biava C, Amend WJ Jr, Feduska N, Salvatierra O Jr. *De novo* and recurrent membranous glomerulopathy following kidney transplantation. *Trasplantation*. 1983; 21 (4): 315-319.
17. Charpentier B, Hiesse C, Marchand S, Boubenider S, Durrbach A, Kriaa F. *De novo* and recurrent diseases: recurrent glomerulopathies. *Trasplant Proc*. 1999; 31: 264-266.
18. Salazar MA, Paez H, Ramos F, Rojas-Campos E, Monteon F. Glomerulonefritis Membranosa Postrasplante en una Unidad de Alta Especialidad en el Occidente del País. *Nefrología Mexicana*. 2004; 25 (3): 114A.
19. Aguilar-Fletes L, Martínez-García O, Segura-Trujillo M y cols. Hallazgos de la biopsia renal en pacientes trasplantados del Centro Médico Nacional de Occidente: Reporte de los últimos 7 años. *Nefrología Mexicana*. 2007; 28 (3): 89-90A.
20. Ponticelli C, Moroni G, Glasscock RJ. *De novo* renal disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 1479-1487.
21. Park JH, Park JH, Bok HJ, Kim BS, Yang CW, Kim YS et al. Persistent proteinuria as a prognostic factor for determining long-term graft survival in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2000; 33 (7): 1924.
22. Knoll GA. Proteinuria in kidney transplant recipients: prevalence, prognosis, and evidence-based management. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54 (6): 1131-1144.
23. Merino-Lopez M, Morales-Buenrostro. Enfermedades glomerulares recurrentes en trasplante renal. *Revista Mexicana de Trasplantes*. 2013; 2 (2): 64-72.
24. Amer H, Fidler ME, Myskak M, Morales P, Kremers WK, Larson TS et al. Proteinuria after Kidney Transplantation, Relationship to Allograft Histology and survival. *Am J Transplant*. 2007; 7: 2748-2756.
25. Sancho A, Gavela E, Avila A, Morales A, Fernández-Nájera JE, Crespo JF et al. Risk factors and prognosis for proteinuria in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2007; 39: 2145-2147.
26. Monteón FJ, Gómez B, Valdespino C, Chávez S, Sandoval M, Flores A et al. The Kidney Transplant Experience at Hospital Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Mexico. *Clin Transpl*. 2003; 165-174.
27. Cueto-Manzano A, Rojas-Campos E, Rosales G, Gómez B, Martínez HR, Cortés-Sanabria L et al. Risk factors for long-term graft loss in kidney transplantation: experience of a Mexican single center. *Rev Invest Clin*. 2002; 54 (6): 492-496.
28. Cañas L, López D, Pérez JF, Bancu I, Juega J, Ariza A et al. Recurrent glomerulonephritis in renal transplantation: experience in our renal transplantation center. *Transplant Proc*. 2015; 47: 2354-2356.
29. Broecker V, Mengel M. The significance of histological diagnosis in renal allograft biopsies in 2014. *Transplant Int*. 2015; 28: 136-143.
30. Yakupoglu U, Baranowska-Daca E, Rosen D, Barrios R, Suki WN, Truong LD. Post-transplant nephrotic syndrome comprehensive clinicopathologic study. *Kidney Int*. 2004; 65: 2360-2370.
31. Keraney N, Podolak J, Matsumura L, Houghton D, Troxell M. Patterns of IgG subclass deposits in membranous glomerulonephritis in renal allografts. *Transplant Proc*. 2011; 43: 3743-3746.
32. Larsen CP, Walker PD. Phospholipase A2 receptor (PLA2R) staining is useful in determination of the *novo* versus recurrent membranous glomerulopathy. *Transplantation*. 2013; 95: 1259-1262.
33. Debiec H, Martin L, Jounneau C, Dautin G, Mesnard L, Rondeau E et al. Autoantibodies specific for the lipase A2 receptor in recurrent and the *novo* membranous nephropathy. *Am J Transplant*. 2011; 11: 2144-2152.

34. Beck LH. Monoclonal anti-PLA2R and recurrent membranous nephropathy: another piece on the puzzle. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 1911-1913.
35. Kattath A, Ayalon R, Beck LH, Sethi S, Sandor DG, Cosio FG et al. Antiphospholipase A2 receptor antibodies in recurrent membranous nephropathy. *Am J Transplant.* 2015; 15 (5): 1349-1359.
36. Truong L, Gelfand J, D'Agati V, Tomaszewski J, Appel G, Hardy M 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: 131-144.
37. Swartz A, Kraus PH, Oferman G, Keller F. Recurrent and the *De novo* renal disease after kidney transplantation with or without ciclosporine A. *Am J Kidney Dis.* 1991; 17: 524-531.
38. Muirhead N. Management of idiopathic membranous nephropathy: Evidence-based recommendations. *Kidney Int.* 1999; 55 (Supp 70): S47-55.
39. Poduval RD, Josephson MA, Javaid B. Treatment of *de novo* and recurrent membranous nephropathy in renal transplant patients. *Semin Nephrol.* 2003; 23 (4): 392-399.
40. 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; 205: 191-200.

Correspondencia:

ME Leonardo Pazarín Villaseñor

Francisco Rojas González Núm. 213,
Col. Ladrón de Guevara, 44650,
Guadalajara, Jalisco, México.
Tel. y Fax: (33) 3616 0012
E-mail: leopazarin@hotmail.com