



Artículo de revisión

Enfermedades glomerulares recurrentes en trasplante renal

Maribel Merino-López,* Luis Eduardo Morales-Buenrostro*

* Clínica de Nefrología de Trasplantes. Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

RESUMEN

El trasplante renal es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad renal crónica en la mayoría de los casos. A pesar de los resultados adecuados en la calidad de vida del receptor, sabemos que no representa una cura total y el conocimiento de la entidad que originó la enfermedad renal crónica es de gran relevancia, pues en el caso de las glomerulonefritis, la recurrencia en el injerto se mantiene latente. Cada entidad es susceptible de recurrir en tiempos distintos y con severidad variable. El impacto de la recurrencia se basa en el pronóstico a largo plazo; actualmente se considera que es la tercera causa de pérdida del injerto. Los estudios hasta ahora realizados han permitido ampliar el conocimiento de los factores de riesgo para la recurrencia así como aspectos de la patogenia; sin embargo, la principal limitación es la falta de diagnóstico previo al trasplante y en algunos centros la clasificación errónea de los casos como nefropatía crónica del injerto, debido a la progresión con la que se presentan, lleva a una gran variabilidad en los datos reportados. En esta revisión, se describen las glomerulopatías que recurren postrasplante con mayor frecuencia, así como aspectos básicos en su patogenia, factores de riesgo y el tratamiento propuesto según la entidad. Cabe señalar que la evidencia actual se limita, en su mayoría, a series de casos.

Palabras clave: Recurrencia, glomerulonefritis, trasplante renal, nefropatía crónica del injerto, revisión.

ABSTRACT

Renal transplantation remains the best treatment option for patients with end stage renal disease in most cases. Although the improvement in the receptor's quality of life, the renal transplant is not a cure; the knowledge of the end stage renal disease's cause is important because all forms of glomerular disease can recur after transplantation. The likelihood of recurrence and severity is different according to type. The impact of the recurrence in the long term graft outcome is because it is the third most important cause of renal allograft loss. The knowledge in risk factors and the pathogenesis in the recurrent glomerulonephritis is huge, but there is a limitation in the accuracy of the diagnosis before transplantation. Sometimes a substantial proportion of patients after transplantation with chronic progression are misdiagnosed and a diagnosis of chronic allograft nephropathy is sometimes presumed, resulting in a huge variability in published frequencies. In this review, we describe the more frequently post-transplant recurrent glomerulonephritis, as well as basic aspects of their pathogenesis, risk factors and treatment proposed by the entity. It should be noted that current evidence is limited, mostly to case series.

Key words: Recurrent, glomerulonephritis, kidney transplantation, chronic allograft nephropathy, review.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal, como opción de tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) ha ofrecido mayor supervivencia a los receptores renales desde su implementación. Con el desarrollo y avances en inmunosupresión se ha logrado disminuir la incidencia

de rechazo agudo, reportando una supervivencia de injerto renal a un año mayor del 90%; desafortunadamente los eventos de rechazo crónico y/o recurrencia de enfermedad no se han podido reducir de forma significativa.^{1,2}

En el estudio de recurrencia de enfermedades glomerulares es importante cumplir tres condiciones:

conocer la enfermedad renal primaria del receptor, glomerulopatía en el injerto y ausencia de enfermedad en el donante. En la mayoría de las glomerulopatías postrasplante (GPT) es difícil el diagnóstico de recurrencia, ya que en algunos pacientes se desconoce la causa de la ERC, haciendo que los casos sean clasificados como glomerulopatías *de novo*, entendiéndose ésta como enfermedad distinta a la causa de ERC primaria.³ En el estudio de la GPT la biopsia del injerto es de gran importancia; es recomendable que se haga la interpretación con ayuda de microscopia de luz, inmunofluorescencia, inmunohistoquímica y, en caso necesario, microscopia electrónica. Cada una de estas herramientas hace más fácil la evaluación histopatológica, ya que la GPT genera los mismos cambios que la enfermedad primaria o puede ser tan difícil como encontrar cambios crónicos superpuestos a los cambios por la glomerulopatía primaria o *de novo*.⁴

La relevancia del estudio de GPT radica en los casos de glomerulonefritis (GMN) como causa de enfermedad renal crónica, que abarcan de un 30 a 50% de los casos, mientras que la recurrencia global de la enfermedad en el injerto se estima en alrededor del 20%, y es considerada la tercera causa de pérdida del injerto a 10 años del trasplante.^{5,6} Es posible que exista un fenómeno tiempo-dependiente, es decir, a medida que se incrementa la supervivencia del injerto, la posibilidad de recurrencia de la enfermedad es mayor; una de las causas es la exposición prolongada a factores circulantes nefritogénicos no bien identificados.⁷ Hasta el momento, la mediana de supervivencia de un injerto de donador fallecido es en

promedio 10 a 15 años y la de un injerto de donador vivo es de aproximadamente 15 a 20 años. A mayor tiempo de supervivencia, probablemente la incidencia de recurrencia se incrementa.^{1,8}

Es de común conocimiento que toda enfermedad glomerular puede recurrir en el injerto, en tiempos distintos y con impacto clínico variable; en el *cuadro 1* se muestran las enfermedades glomerulares más frecuentes.

La incidencia y la prevalencia exacta de cada entidad es desconocida, ya que un número considerable de pacientes no cuentan con diagnóstico histopatológico y algunos, debido a su presentación con proteinuria y deterioro progresivo de la función renal, son clasificados como nefropatía crónica del injerto.^{4,9} Existen registros como *Renal Alograft Disease Registry* (RADR), de Estados Unidos, basados en datos retrospectivos con los que se evalúa la incidencia e impacto de la recidiva en el injerto. Se diagnosticaron 167 casos de recidivas mediante biopsia renal; por orden de frecuencia fueron glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), glomerulonefritis por IgA (GMN IgA), nefropatía diabética, GMN membranoproliferativa y GMN membranosa; se documentó un impacto negativo de la recurrencia, con un riesgo relativo de 1.9 (intervalo de confianza del 95%, 1.57-2.4) para pérdida del injerto a cinco años comparado con aquellos en los que no hubo recurrencia.^{7,10}

En esta revisión se explicarán aspectos de la recurrencia de las principales glomerulopatías: patogenia, factores de riesgo y actualidades en tratamiento para cada glomerulopatía.

Cuadro 1. Características principales de glomerulopatías comunes recurrentes en injerto renal.

Enfermedad	Recurrencia	Pérdida de injerto a 10 años por recurrencia	Factores de riesgo asociados a recurrencia	Tiempo para recurrencia
GMN IgA	30-60%	10-30%	Evolución rápidamente progresiva en nativos	Variable. Inmediato hasta después de tres años.
GEFS	30%	50%	Edad < 15 años y variedad colapsante en nativos	Variable. Inmediato hasta prolongado.
Membranosa	10-30%	30-40%	Respuesta aloinmune a injerto ¿?	A partir del segundo año del trasplante.
GMN MP I	20-30%	50%	Persistencia de factor inmunológico asociado: lupus, Infecciones, etc.	Variable. Primera semana a años.
GMN MP II	80-100%	20-40%	Niveles bajos de C3, donador vivo relacionado	Variable, la mayoría después de primer trimestre postrasplante.
Nefritis lúpica	7-10%	10%	Edad menor de 30 años, raza negra y sexo femenino	Variable. Después del año de trasplante.
Vasculitis por ANCA	15-20%	20%	Enfermedad activa al momento del trasplante o títulos elevados de ANCA, son lo que tienen mayor riesgo de recurrencia	Variable, después del año de trasplante.

GMN = glomerulonefritis. GEFS = glomeruloesclerosis focal y segmentaria. MP = membranoproliferativa. ANCA = anticuerpos contra citoplasma de neutrófilo.

GLOMERULOPATÍAS PRIMARIAS

Glomerulonefritis por depósito de IgA o enfermedad de Berger

Actualmente es una de las glomerulonefritis (GMN) más comunes; su recurrencia se reporta en promedio en un 33%, con un rango, entre las series más representativas, de 9 a 60%. La gran diferencia entre las cifras puede deberse a factores como la distribución racial y geográfica de la enfermedad, la duración del seguimiento y los criterios utilizados para el diagnóstico.^{10,11}

En el estudio de la biopsia se deben de observar cambios mesangioproliferativos y depósitos de IgA; clínicamente, las manifestaciones son hematuria microscópica persistente y proteinuria mayor de 1 g por día; en escasas ocasiones se asocia a infección de vías respiratorias y hematuria macroscópica.^{12,13} Se han reportado 10 casos de recurrencia agresiva de GMN IgA con proliferación extracapilar que ocasionaron la pérdida de nueve de los injertos.¹⁴

El impacto de la recurrencia a corto plazo no es distinto a la de controles, con una supervivencia del 86 al 90% a 10 años; sin embargo, en el seguimiento a 15 años realizado por Moroni y colaboradores,¹⁵ se encontró que la supervivencia del injerto en 190 pacientes con recurrencia de GMN IgA a comparación de 380 controles, en el periodo de 1981 a 2010, era considerablemente menor, 51.2 *versus* 68.3% ($p = 0.069$). Bjornekleit y su grupo¹⁶ reportaron que la evolución rápidamente progresiva pre-trasplante era un factor de riesgo para recurrencia y pérdida del injerto, a comparación de aquellos que tuvieron una evolución lenta (6.3 *versus* 1.3/100 paciente-año, $p < 0.001$). La presencia del haplotipo HLA-B8, DR3 en pacientes con GMN IgA se ha relacionado a menor supervivencia del injerto en seguimiento a 10 años en comparación con aquellos no portadores (52.5 *versus* 69.1%, $p = 0.009$); sin embargo, el análisis de la población es heterogéneo y su asociación requerirá de mayores estudios.¹⁷

Respecto al papel que juega la inmunosupresión en el riesgo de recidiva, Berthoux y colaboradores¹⁸ describieron 9% de recurrencia en aquellos pacientes que recibieron timoglobulina como terapia de inducción en comparación con 41% de recurrencia en los que no la recibieron. Sin embargo, la intensidad de la inmunosupresión de mantenimiento no ha mostrado diferencia en la recidiva. La combinación de esteroides, ciclofosfamida, azatioprina (AZT) o plasmaféresis no ha mostrado modificación del pronóstico a largo plazo y lo mismo con mofetil micofenolato.¹⁹

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

Su recurrencia puede deberse a la enfermedad primaria, lesión *de novo*, asociada a rechazo crónico, toxicidad crónica por inhibidores de la calcineurina y recientemente con el uso de sirolimus.^{4,10,20-22}

La recurrencia de la GEFS se desarrolla en 30 a 50% de los receptores, otorgando un efecto negativo por mayor susceptibilidad para rechazo agudo y pérdida de la función del injerto en 40 a 50%, y en los trasplantes subsecuentes la recurrencia puede ser mayor del 75%.⁵

Los factores de alto riesgo para recurrencia son: curso agresivo pre-trasplante con progresión a ERC en menos de tres años, edad menor de 15 años al momento del diagnóstico y proliferación mesangial, así como variedad colapsante en riñones nativos.^{5,23-25}

En la fisiopatología de la enfermedad se involucran tres tipos de células: podocitos, células B y T. Las alteraciones encontradas en los podocitos de modelos animales hacen pensar que es una diana importante para el inicio de la enfermedad. Se han involucrado mutaciones en el gen de podocina (NPHS2), α -actinina 4 y CD2AP. Un avance en el entendimiento de la enfermedad es la descripción de un factor circulante en el suero de los pacientes, esto por la capacidad de inducir albuminuria al ser aplicado en ratas y síndrome nefrótico descrito en recién nacidos de mujeres con GEFS; no se tiene bien establecido si es producido por linfocitos o si es parte de un complejo de inmunoglobulinas; se cree que es capaz de interactuar con los podocitos, modificando su estructura e induciendo daño con la manifestación de síndrome nefrótico.^{26,27} Basado en el entendimiento de las alteraciones descritas, las estrategias de tratamiento han sido aumentar la dosis de ciclosporina o tacrolimus, con la ventaja de los efectos en el citoesqueleto de los podocitos y su capacidad para disminuir la producción de citocinas por las células T; los resultados han sido muy variables, con mejor respuesta en la población infantil, no así en los adultos.²⁸⁻³⁰ El uso de plasmaféresis o inmunoadsorción con proteína A para remoción de factor circulante como terapia principal o adyuvante ha mostrado remisión parcial o completa de la proteinuria en el 70% de los niños y 63% en la población adulta con recurrencia de GEFS;³¹ sin embargo, en su evolución se vuelven dependientes de plasmaféresis con resultados poco alentadores a largo plazo, proponiendo como estrategia plasmaféresis profiláctica previo y después del trasplante en aquellos pacientes con alto riesgo de recurrencia.^{32,33} El uso de rituximab solo o en combinación con plasmaféresis ha mostrado resulta-

dos variables, Rodríguez-Ferrero y asociados,³⁴ en su estudio de cuatro pacientes con recurrencia de GEFS en el segundo trasplante, no encontraron remisión del síndrome nefrótico; en cambio, Tsagalis y colegas³⁵ reportaron éxito con la combinación de plasmaféresis y rituximab al momento de la primera recidiva de la enfermedad con remisión completa en dos pacientes y parcial en cuatro pacientes, con seguimiento a 60 meses. La respuesta al tratamiento con rituximab puede explicarse por su acción en linfocitos B, mantener la expresión de esfingomielina y la estabilización en la actina del citoesqueleto de los podocitos;³⁶ el uso de galactosa por su afinidad con el factor circulante e inhibir su efecto se ha propuesto como parte del tratamiento, el cual se encuentra en estudio;³⁷ los resultados pueden ser prometedores para mejorar el pronóstico en la recurrencia de GEFS. La recomendación para evitar la recurrencia es valorar el uso de plasmaféresis previo o después del trasplante en pacientes con alto riesgo y seguimiento estrecho con vigilancia de datos tempranos de síndrome nefrótico.³⁸

Acerca de la GEFS *de novo*, en su fisiopatogenia se ven involucrados factores hemodinámicos e inmunológicos, frecuentemente encontrada en asociación con proteinuria al año de trasplante con un curso crónico y relacionada con cambios histológicos de nefropatía crónica del trasplante. También se ha descrito GEFS, variedad colapsante asociada a uso de mTOR. El seguimiento recomendado en estos casos es el evitar factores de progresión a ERC.²⁴

Actualmente, Genzyme está conduciendo estudios fase 2 con fresolimumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, que neutraliza las tres isoformas principales del factor de crecimiento transformante beta (TGFβ 1, 2 y 3). El TGFβ ha sido implicado en la patogénesis de la fibrosis en muchos modelos animales y en algunas enfermedades renales humanas. En el caso de la GEFS, se ha completado un estudio fase 1, abierto, de dosis única, en 16 pacientes con GEFS resistente a tratamiento con esteroides. En este estudio, la dosis de fresolimumab de 4 mg/kg fue bien tolerada, y 3/16 pacientes presentaron mejoría de la proteinuria. La experiencia con fresolimumab es limitada y por supuesto no ha sido utilizado en casos de GEFS postrasplante, pero es una molécula que habrá que darle seguimiento.

Glomerulonefritis membranosa

Es la principal causa de síndrome nefrótico en adultos, con progresión a ERC en 20 a 40%.^{39,40} El riesgo de recurrencia en el injerto va del 10 al 30%; en estudios ba-

sados en biopsias protocolarias es del 25 al 50%.⁴¹ Las lesiones *de novo* se reportan del 2 al 9%.⁴² Acerca del impacto de la recurrencia. Moroni y colaboradores,⁴³ en un seguimiento a 15 años del trasplante, mostraron que los pacientes con recurrencia tenían supervivencia del injerto del 40% en comparación con 60.9% de los controles. Los factores de riesgo asociados a pérdida del injerto fueron la recidiva temprana (4.8 ± 3.0 versus 45.6 ± 46.9 meses, $p = 0.05$) y proteinuria en rango nefrótico (7.1 ± 5.5 versus 3.67 ± 2.6 g/24 h, $p = 0.1$).

La manifestación clínica puede ser inmediata al trasplante como síndrome nefrótico franco o incremento progresivo de la proteinuria y deterioro en la función renal; con mayor frecuencia se reporta recurrencia temprana postrasplante; la progresión a ERC se estima de 60 a 65% en un periodo de cuatro años a partir del diagnóstico; en contraste, la evolución de los pacientes con lesión *de novo*, muestra un deterioro lento y su aparición se da después de los dos años del trasplante;⁵ Schwarz y colegas confirmaron 21 casos de glomerulopatía membranosa *de novo* con incidencia de 0 a 5.3% en un periodo de ocho años; la pérdida del injerto en estos casos se estima en alrededor del 30%.^{42,44}

En la fisiopatología de la recurrencia se ha establecido el desarrollo de autoanticuerpos contra proteínas del podocito, receptor tipo M de la fosfolipasa A2, enzimas como aldosa reductasa y manganeso superóxido dismutasa.⁴⁵⁻⁴⁷ Recientemente, Debiec y colaboradores⁴⁸ analizaron un caso de recurrencia de GMN membranosa, midieron títulos circulantes de autoanticuerpos contra el receptor de fosfolipasa A2 y documentaron su expresión histológica en los podocitos; se dio tratamiento con rituximab, con remisión de proteinuria y sin encontrar anticuerpos circulantes; existen otros reportes que analizan la recurrencia, activación de vía clásica del complemento y la respuesta a tratamiento con rituximab;^{49,50} sin embargo, existe variabilidad genética en los anticuerpos estudiados, resultando poco útiles hasta el momento para establecer una asociación directa con recurrencia. La respuesta al tratamiento con rituximab ha sido bastante exitosa; la mayoría de los estudios son series de casos con resultados relevantes como el realizado por El-Zoghby y su grupo,⁵¹ donde ocho pacientes recibieron dos dosis de 1,000 mg de rituximab, 35% de ellos a las doce semanas con remisión completa y el resto tuvieron remisión parcial y en la biopsia de control con reabsorción de los depósitos inmunes. En otro estudio, utilizando cuatro ciclos de rituximab a dosis de 375 mg/m², obtuvieron reducción de proteinuria de 4 a 1.8 g/día;⁵² el resultado es adecuado pero falta estandarizar criterios

en cuanto a dosis y las características de los pacientes ideales para su uso.

En lo que se refiere a glomerulopatía membranosa *de novo*, actualmente se plantea que puede ser parte de una respuesta aloinmune a antígenos glomerulares o podocitarios aún no conocidos, y por su asociación frecuente con depósito peritubular de C4d⁵³ se le relaciona con nefropatía crónica del injerto, hepatitis viral o inclusive con GMN IgA,⁵⁴ originando un contexto de respuesta inflamatoria, producción de anticuerpos y depósito de complejos inmunes, que dan lugar a lesiones típicamente observadas en un rechazo crónico mediado por anticuerpos, patología con la que hay que hacer diagnóstico diferencial apoyándose en medición de anticuerpos anti-HLA, búsqueda dirigida de glomerulitis y endotelialitis. El conocimiento de estas lesiones es escaso y su respuesta a tratamiento conservador es ahora lo más común; existe escasa información acerca de la respuesta a rituximab.⁵⁵

Glomerulonefritis membranoproliferativa I

Es un patrón de daño histopatológico mediado por complejos inmunes que ocurre en asociación a causas infecciosas o autoinmunidad. Su recurrencia en el injerto es alta, del 27 al 65%, con tiempo muy variable hasta su manifestación, caracterizada por proteinuria en rangos nefróticos y hematuria. Los factores de riesgo para recurrencia temprana son un curso rápidamente progresivo, injerto de donador relacionado y la recurrencia en injerto previo.⁵⁶ Los niveles de crioglobulinas, hipocomplementemia o positividad para factor reumatoide son muy variables, probablemente modificados por la inmunosupresión y no han mostrado valor como factores predictores de recurrencia.⁵⁷ La lesión *de novo*, asociada a hepatitis viral tipo C, se reporta hasta en un 30% y es considerada factor independiente para pérdida del injerto, además de predisponer a rechazo agudo.⁵⁸ El tratamiento con interferón- α es controversial por su asociación con rechazo agudo. Existen algunos reportes del uso de rituximab con respuesta favorable.⁵⁹⁻⁶⁰

Glomerulonefritis membranoproliferativa II

Es la GMN con recurrencia en más del 80% y pérdida del injerto en el 50% de los casos; por lo general los casos son descritos en población infantil; la recurrencia en trasplantes subsecuentes es muy cercana al 100%. Las manifestaciones clínicas de proteinuria y deterioro de la función renal están ausentes en un 40% de pa-

cientes y no se encuentra positividad para factor nefrítico C3 por efecto de inmunosupresión.^{61,62} Los intentos de tratamiento con agentes citotóxicos o plasmaféresis han sido de poco éxito. Recientemente fue descrita la respuesta con eculizumab, pero se necesita más información acerca de su efectividad a corto y largo plazo.⁶³

GLOMERULOPATÍAS SECUNDARIAS

Lupus eritematoso sistémico

La recurrencia de nefropatía lúpica se estima en un 2 a 9%. Los cambios mesangiales son los más frecuentes, encontrados en un 11% de 220 pacientes con recurrencia de nefritis lúpica. Contreras y su grupo⁶⁴ reportan 7% de pérdida de injerto relacionada con la recurrencia, datos muy similares al estudio de Chelamcharla en un seguimiento de 4.7 años.⁶⁵ Los factores de riesgo para recurrencia son: edad menor de 30 años, raza negra y sexo femenino. No se ha mostrado utilidad de marcadores serológicos para predecir recurrencia.⁶⁶ La manifestación por lo común es hematuria con rangos variables de proteinuria. La supervivencia del injerto no parece ser afectada por la recidiva de la enfermedad, lo que se atribuye al mantenimiento constante de inmunosupresión.^{66,67}

Síndrome antifosfolípidos

El síndrome antifosfolípidos, primario o secundario, está asociado a hiperplasia fibrosa de la íntima y microangiopatía trombótica. Uno de los órganos diana es el riñón, con progresión a ERC del 5 a 39.5%.⁶⁸ Se conoce que esta enfermedad puede predisponer a eventos trombóticos peri o postrasplante en un 18%, los cuales están asociados a mayor deterioro de la función renal, cambios crónicos y pérdida temprana del injerto en periodos menores a 12 meses.⁶⁹

Se ha reportado la presencia de positividad para anticuerpos anticardiolipina en 1 a 5% de pacientes con ERC sin evidencia de enfermedad clínica y poco se conoce de la predisposición a trombosis.⁷⁰ Poca información válida existe al momento de la utilidad del uso de anticoagulantes o antiplaquetarios, así como el uso de plasmaféresis y sus efectos a largo plazo en el injerto.⁷¹

Vasculitis asociada a anticuerpos contra citoplasma de neutrófilo (ANCA)

Pacientes con granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, poliangiitis microscópica progresan

a ERC en un 20% de los casos; la recurrencia se estima en alrededor del 17 al 20%.⁷² La manifestación de la recurrencia típicamente es síndrome nefrítico; los efectos a nivel renal de la recurrencia han sido diversos. Gera y asociados,⁷³ en un seguimiento de 20 pacientes con poliangiitis microscópica y 15 con granulomatosis de Wegener no reportaron recurrencia renal y si extrarrenal en un periodo de cinco años de seguimiento; en el mismo estudio, los pacientes contaban con títulos elevados de ANCA después del trasplante y con enfermedad en remisión y no hubo asociación con recurrencia renal o extrarrenal. Pacientes con enfermedad activa al momento del trasplante o títulos elevados de ANCA son los que tienen mayor riesgo de recurrencia; la recomendación es retardar el trasplante hasta un año después de cumplir remisión.⁷⁴ Deegens y colegas,⁷⁵ en el seguimiento de 43 pacientes con vasculitis asociada a ANCA encontraron supervivencia del injerto a cinco años del 77 *versus* 79% reportada en los controles, datos muy similares reportados por el equipo de Elmedhem.⁷⁶ El tratamiento de la recurrencia recomienda que incluya citotóxicos e incluso plasmaféresis si el deterioro de la función renal es grave. La pérdida del injerto por recurrencia es baja, estimada en un 7.7%⁷⁵ y a pesar de la recurrencia, los pacientes y el injerto cuentan con un pronóstico muy similar al de la población en general.^{5,75}

Síndrome hemolítico urémico-púrpura trombocitopénica trombótica

El síndrome hemolítico urémico-púrpura trombocitopénico trombótico (SHU-PTT) está caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, coagulación intravascular y microangiopatía trombótica; recientemente, Besbas y colaboradores⁷⁷ lo clasificaron en dos grupos: el primero incluye causas infecciosas, alteraciones de complemento y deficiencia de la proteinasa de Von Willebrand (ADMTS13), y en el segundo grupo, idiopática o asociada a uso de inhibidor de calcineurina. La recurrencia de la enfermedad es del 73% cuando existen alteraciones de complemento;⁷⁸ además, Artz y su grupo⁷⁹ identificaron que estos pacientes tienen mayor predisposición a rechazo agudo. El impacto de la recurrencia en la supervivencia es malo, ya que en un período de 22 meses a partir de recurrencia se encontró más del 80% de posibilidad de pérdida del injerto.⁸⁰ Los dos factores más asociados a recidiva son injerto de donador vivo relacionado y periodo corto de la enferme-

dad al trasplante. En el tratamiento de la recurrencia la recomendación es plasmaféresis e inmunoglobulina, recientemente varios reportes con respuesta al uso de eculizumab.⁸¹

La lesión *de novo* con incidencia de 0.8 a 14%, por lo general está asociada a uso de inhibidores de calcineurina o inhibidores de mTOR; se sugiere que el daño endotelial es secundario a mecanismos protrombóticos e isquemia-reperusión que llevan a microangiopatía trombótica. En la presentación clínica predomina el deterioro de la función renal, hipertensión arterial sistémica y en escasas ocasiones trombocitopenia o hemólisis. En cuanto al tratamiento la recomendación principal es la disminución o retiro del agente causal, que en el contexto de trasplantes suele ser el inhibidor de calcineurina o los inhibidores mTOR.^{82,83}

CONCLUSIÓN

La recurrencia de las enfermedades glomerulares es un factor que ha cobrado importancia debido a su frecuencia en aumento y por ser un elemento determinante en la función del injerto a largo plazo. Los avances farmacológicos y la mejoría en los programas de trasplante han tenido poco efecto en evitar este fenómeno. El entendimiento de la fisiopatología y el establecer un tratamiento pre y postrasplante óptimos deben ser estudiados más a fondo para poder mejorar el pronóstico de los pacientes con trasplante renal.

REFERENCIAS

1. Gondos A, Dohler B, Brenner H, Opelz G. Kidney Graft Survival in Europe and the United States: Strikingly Different Long-term Outcomes. *Transplantation*. 2012.
2. Moreso F, Alonso A, Gentil MA, Gonzalez-Molina M, Capdevila L, Marcen R et al. Improvement in late renal allograft survival between 1990 and 2002 in Spain: results from a multicentre case-control study. *Transpl Int*. 2010; 23 (9): 907-913.
3. Denton MD, Singh AK. Recurrent and *de novo* glomerulonephritis in the renal allograft. *Semin Nephrol*. 2000; 20 (2): 164-175.
4. Briggs JD, Jones E. Recurrence of glomerulonephritis following renal transplantation. Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14 (3): 564-565.
5. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med*. 2002; 347 (2): 103-109.
6. Yu TM, Wen MC, Wu MJ, Chen CH, Li CY et al. Impact of posttransplantation glomerulonephritis on long-term outcome of kidney transplants: single-center 20-year experience. *World J Surg*. 2012; 36 (12): 2923-2930.
7. Hariharan S, Peddi VR, Savin VJ, Johnson CP, First MR, Roza AM et al. Recurrent and *de novo* renal diseases after renal

- transplantation: a report from the renal allograft disease registry. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31 (6): 928-931.
8. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med.* 2000; 342 (9): 605-612.
 9. Chadban S. Glomerulonephritis recurrence in the renal graft. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12 (2): 394-402.
 10. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP et al. Recurrent and *de novo* glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation.* 1999; 68 (5): 635-641.
 11. Ortiz F, Gelpi R, Koskinen P, Manonelles A, Raisanen-Sokolowski A, Carrera M et al. IgA nephropathy recurs early in the graft when assessed by protocol biopsy. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27 (6): 2553-2558.
 12. Ponticelli C, Traversi L, Banfi G. Renal transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis. *Pediatr Transplant.* 2004; 8 (4): 334-338.
 13. Floege J. Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation. *Semin Nephrol.* 2004; 24 (3): 287-291.
 14. Tang Z, Ji SM, Chen DR, Wen JQ, Chen JS, Liu ZH et al. Recurrent or *de novo* IgA nephropathy with crescent formation after renal transplantation. *Ren Fail.* 2008; 30 (6): 611-616.
 15. Moroni G, Longhi S, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Montagnino G et al. The long-term outcome of renal transplantation of IgA nephropathy and the impact of recurrence on graft survival. *Nephrol Dial Transplant.* 2012.
 16. Bjorneklett R, Vikse BE, Smerud HK, Bostad L, Leivestad T, Hartmann A et al. Pre-transplant course and risk of kidney transplant failure in IgA nephropathy patients. *Clin Transplant.* 2011; 25 (3): E356-E365.
 17. Andresdottir MB, Haasnoot GW, Persijn GG, Claas FH. HLA-B8, DR3: a new risk factor for graft failure after renal transplantation in patients with underlying immunoglobulin A nephropathy. *Clin Transplant.* 2009; 23 (5): 660-665.
 18. Berthoux F, El Deeb S, Mariat C, Diconne E, Laurent B, Thibaudin L. Antithymocyte globulin (ATG) induction therapy and disease recurrence in renal transplant recipients with primary IgA nephropathy. *Transplantation.* 2008; 85 (10): 1505-1507.
 19. Pham PT, Pham PC. The impact of mycophenolate mofetil versus azathioprine as adjunctive therapy to cyclosporine on the rates of renal allograft loss due to glomerular disease recurrence. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27 (7): 2965-2971.
 20. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. Evolution and pathophysiology of renal-transplant glomerulosclerosis. *Transplantation.* 2004; 78 (3): 461-468.
 21. Letavernier E, Bruneval P, Mandet C, Duong Van Huyen JP, Peraldi MN, Helal I et al. High sirolimus levels may induce focal segmental glomerulosclerosis *de novo*. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2 (2): 326-333.
 22. Franco AF, Martini D, Abensur H, Noronha IL. Proteinuria in transplant patients associated with sirolimus. *Transplant Proc.* 2007; 39 (2): 449-452.
 23. Abbott KC, Sawyers ES, Oliver JD 3rd, Ko CW, Kirk AD, Welch PG et al. Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37 (2): 366-373.
 24. Shimizu A, Higo S, Fujita E, Mii A, Kaneko T. Focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Clin Transplant.* 2011; 25 (Suppl 23): 6-14.
 25. Crosson JT. Focal segmental glomerulosclerosis and renal transplantation. *Transplant Proc.* 2007; 39 (3): 737-743.
 26. Moriconi L, Lenti C, Puccini R, Pasquariello A, Rindi P, Batini V et al. Proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis: role of circulating factors and therapeutic approach. *Ren Fail.* 2001; 23 (3-4): 533-541.
 27. Sharma M, Sharma R, Reddy SR, McCarthy ET, Savin VJ. Proteinuria after injection of human focal segmental glomerulosclerosis factor. *Transplantation.* 2002; 73 (3): 366-372.
 28. Schwartz MM. The role of podocyte injury in the pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Ren Fail.* 2000; 22 (6): 663-684.
 29. Raafat RH, Kalia A, Travis LB, Diven SC. High-dose oral cyclosporin therapy for recurrent focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44 (1): 50-56.
 30. Tsugawa K, Tanaka H, Nakahata T, Ito E. Effective therapy of a child case of refractory nephrotic syndrome with tacrolimus. *Tohoku J Exp Med.* 2004; 204 (3): 237-241.
 31. Bosch T, Wendler T. Extracorporeal plasma treatment in primary and recurrent focal segmental glomerular sclerosis: a review. *Ther Apher.* 2001; 5 (3): 155-160.
 32. Valdivia P, Gonzalez Roncero F, Gentil MA, Jimenez F, Algarra G, Pereira P et al. Plasmapheresis for the prophylaxis and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis following renal transplant. *Transplant Proc.* 2005; 37 (3): 1473-1474.
 33. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M et al. Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005; 5 (12): 2907-2912.
 34. Rodriguez-Ferrero M, Ampuero J, Anaya F. Rituximab and chronic plasmapheresis therapy of nephrotic syndrome in renal transplantation patients with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant Proc.* 2009; 41 (6): 2406-2408.
 35. Tsagalis G, Psimenou E, Nakopoulou L, Laggouranis A. Combination treatment with plasmapheresis and rituximab for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Artif Organs.* 2011; 35 (4): 420-425.
 36. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguillon-Prada R, Jauregui AN et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med.* 2011; 3 (85): 85ra46.
 37. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma R, Charba D, Sharma M. Galactose binds to focal segmental glomerulosclerosis permeability factor and inhibits its activity. *Transl Res.* 2008; 151 (6): 288-292.
 38. Hickson LJ, Gera M, Amer H, Iqbal CW, Moore TB, Milliner DS et al. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation.* 2009; 87 (8): 1232-1239.
 39. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB et al. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: results from an international comparative study. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35 (1): 157-165.
 40. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int.* 2004; 66 (3): 1199-1205.
 41. Dabade TS, Grande JP, Norby SM, Fervenza FC, Cosio FG. Recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation: a surveillance biopsy study. *Am J Transplant.* 2008; 8 (6): 1318-1322.
 42. Schwarz A, Krause PH, Offermann G, Keller F. Impact of *de novo* membranous glomerulonephritis on the clinical course after kidney transplantation. *Transplantation.* 1994; 58 (6): 650-654.

43. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Leoni A, Banfi G, Passerini P et al. Long-term outcome of renal transplantation in patients with idiopathic membranous glomerulonephritis (MN). *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25 (10): 3408-3415.
44. Cosyns JP, Couchoud C, Pouteil-Noble C, Squifflet JP, Pirson Y. Recurrence of membranous nephropathy after renal transplantation: probability, outcome and risk factors. *Clin Nephrol*. 1998; 50 (3): 144-153.
45. Beck LH Jr., Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009; 361 (1): 11-21.
46. Prunotto M, Carnevali ML, Candiano G, Murtas C, Bruschi M, Corradini E et al. Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21 (3): 507-519.
47. Stahl R, Hoxha E, Fechner K. PLA2R autoantibodies and recurrent membranous nephropathy after transplantation. *N Engl J Med*. 2010; 363 (5): 496-498.
48. Debiec H, Hanoy M, Francois A, Guerrot D, Ferlicot S, Johanet C et al. Recurrent Membranous Nephropathy in an Allograft Caused by IgG3kappa Targeting the PLA2 Receptor. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23 (12): 1949-1954.
49. Rodríguez EF, Cosío FG, Nasr SH, Sethi S, Fidler ME, Stegall MD et al. The pathology and clinical features of early recurrent membranous glomerulonephritis. *Am J Transplant*. 2012; 12 (4): 1029-1038.
50. Weclawiak H, Ribes D, Modesto A, Kamar N, Durand D, Rostaining L. [Efficiency of rituximab treatment for recurrence of membranous glomerulopathy after renal transplantation]. *Nephrol Ther*. 2007; 3 (2): 65-68.
51. El-Zoghby ZM, Grande JP, Fraile MG, Norby SM, Fervenza FC, Cosío FG. Recurrent idiopathic membranous nephropathy: early diagnosis by protocol biopsies and treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Am J Transplant*. 2009; 9 (12): 2800-2807.
52. Sprangers B, Lefkowitz GI, Cohen SD, Stokes MB, Valeri A, Appel GB et al. Beneficial effect of rituximab in the treatment of recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5 (5): 790-797.
53. Lim BJ, Kim MS, Kim YS, Kim SI, Jeong HJ. C4d deposition and multilayering of peritubular capillary basement membrane in posttransplantation membranous nephropathy indicate its association with antibody-mediated injury. *Transplant Proc*. 2012; 44 (3): 619-620.
54. Ponticelli C, Glasscock RJ. *De novo* membranous nephropathy (MN) in kidney allografts. A peculiar form of alloimmune disease? *Transpl Int*. 2012; 25 (12): 1205-1210.
55. 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.
56. Lorenz EC, Sethi S, Leung N, Dispenzieri A, Fervenza FC, Cosío FG. Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2010; 77 (8): 721-728.
57. Moroni G, Casati C, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Montagnino G et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type I in renal transplantation patients: a single-center study of a cohort of 68 renal transplants followed up for 11 years. *Transplantation*. 2011; 91 (11): 1233-1239.
58. Morales JM. Hepatitis C virus infection and renal disease after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2004; 36 (3): 760-762.
59. Bestard O, Cruzado JM, Ercilla G, Goma M, Torras J, Seron D et al. Rituximab induces regression of hepatitis C virus-related membranoproliferative glomerulonephritis in a renal allograft. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21 (8): 2320-2324.
60. Ozdemir BH, Ozdemir FN, Sezer S, Colak T, Haberal M. *De novo* glomerulonephritis in renal allografts with hepatitis C virus infection. *Transplant Proc*. 2006; 38 (2): 492-495.
61. West CD, Bissler JJ. Nephritic factor and recurrence in the renal transplant of membranoproliferative glomerulonephritis type II. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23 (10): 1867-1876.
62. Braun MC, Stablein DM, Hamiwka LA, Bell L, Bartosh SM, Strife CF. Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis type II in renal allografts: The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study experience. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16 (7): 2225-2233.
63. McCaughan JA, O'Rourke DM, Courtney AE. Recurrent dense deposit disease after renal transplantation: an emerging role for complementary therapies. *Am J Transplant*. 2012; 12 (4): 1046-1051.
64. Contreras G, Mattiazzi A, Guerra G, Ortega LM, Tozman EC, Li H et al. Recurrence of lupus nephritis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21 (7): 1200-1207.
65. Chelamcharla M, Javaid B, Baird BC, Goldfarb-Rumyantsev AS. The outcome of renal transplantation among systemic lupus erythematosus patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22 (12): 3623-3630.
66. Burgos PI, Perkins EL, Pons-Estel GJ, Kendrick SA, Liu JM, Kendrick WT et al. Risk factors and impact of recurrent lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus undergoing renal transplantation: data from a single US institution. *Arthritis Rheum*. 2009; 60 (9): 2757-2766.
67. Bartosh SM, Fine RN, Sullivan EK. Outcome after transplantation of young patients with systemic lupus erythematosus: a report of the North American pediatric renal transplant cooperative study. *Transplantation*. 2001; 72 (5): 973-978.
68. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun*. 2000; 15 (2): 145-151.
69. Canaud G, Bienaime F, Noel LH, Royal V, Alyanakian MA, Dautzenberg MD et al. Severe vascular lesions and poor functional outcome in kidney transplant recipients with lupus anticoagulant antibodies. *Am J Transplant*. 2010; 10 (9): 2051-2060.
70. Ferlazzo B, Barrile A, Bonanno D, Quattrocchi P, Santoro D, Savica V et al. [Anticardiolipin antibodies in hemodialysis patients and in renal transplant recipients: prevalence and significance]. *Recenti Prog Med*. 1998; 89 (9): 434-437.
71. Ng HJ, Crowther MA. Anticoagulation therapy in the antiphospholipid syndrome: recent advances. *Curr Opin Pulm Med*. 2005; 11 (5): 368-372.
72. Moroni G, Torri A, Gallelli B, Quaglini S, Pozzi C, Banfi G et al. The long-term prognosis of renal transplant in patients with systemic vasculitis. *Am J Transplant*. 2007; 7 (9): 2133-2139.
73. Gera M, Griffin MD, Specks U, Leung N, Stegall MD, Fervenza FC. Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of immunosuppression. *Kidney Int*. 2007; 71 (12): 1296-1301.
74. Lobbedez T, Comoz F, Renaudineau E, Pujo M, Ryckelynck JP, Hurault de Ligny B. Recurrence of ANCA-positive glomerulonephritis immediately after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42 (4): E2-E6.
75. Deegens JK, Artz MA, Hoitsma AJ, Wetzels JF. Outcome of renal transplantation in patients with pauci-immune small vessel vasculitis or anti-GBM disease. *Clin Nephrol*. 2003; 59 (1): 1-9.
76. Elmedhem A, Adu D, Savage CO. Relapse rate and outcome of ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18 (5): 1001-1004.

77. Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int.* 2006; 70 (3): 423-431.
78. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V, Legendre C. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7 (1): 23-35.
79. Artz MA, Steenbergen EJ, Hoitsma AJ, Monnens LA, Wetzels JF. Renal transplantation in patients with hemolytic uremic syndrome: high rate of recurrence and increased incidence of acute rejections. *Transplantation.* 2003; 76 (5): 821-826.
80. Bresin E, Daina E, Noris M, Castelletti F, Stefanov R, Hill P et al. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1 (1): 88-99.
81. Hadaya K, Ferrari-Lacraz S, Fumeaux D, Boehlen F, Toso C, Moll S et al. Eculizumab in acute recurrence of thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2011; 11 (11): 2523-2527.
82. Zarifian A, Meleg-Smith S, O'Donovan R, Tesi RJ, Batuman V. Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allografts. *Kidney Int.* 1999; 55 (6): 2457-2466.
83. Schwimmer J, Nadasdy TA, Spitalnik PF, Kaplan KL, Zand MS. De novo thrombotic microangiopathy in renal transplant recipients: a comparison of hemolytic uremic syndrome with localized renal thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41 (2): 471-479.

Correspondencia:

Luis E. Morales Buenrostro

Clínica de Nefrología de Trasplantes. Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Sección XVI, Tlalpan, 14000 México, D.F., México.
Tel: (55) 5513-5827
E-mail: luis_buenrostro@yahoo.com