



## Caso clínico

# Ruptura espontánea de injerto renal secundario a rechazo agudo humoral en trasplante de donador cadavérico. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Tahitiana Abelina Zaragoza-Salas,\* Marco Sinuhé Escalona-Delgado,† José Fernando Rogel-Rodríguez,\* Alberto Sámano-Gómez\*

\* Residentes del Centro Médico «Lic. Adolfo López Mateos».

† Profesor Titular de Cirugía General del Centro Médico «Lic. Adolfo López Mateos».

## RESUMEN

El trasplante renal se ha convertido en el tratamiento de elección de la insuficiencia renal terminal. El rechazo vascular es un evento intenso precoz que ocurre entre los días tres y cinco del postrasplante, y refleja la presensibilización del huésped al donante. Se presenta más frecuentemente en pacientes con alto riesgo inmunológico. Presentamos el caso de un paciente masculino de 23 años de edad el cual se somete a trasplante de donador cadavérico, presenta rechazo agudo de tipo humoral a los 11 días posquirúrgicos el cual se manifiesta por ruptura espontánea. Se revisa la literatura a fin de encontrar reportes de casos similares.

**Palabras clave:** Rechazo humoral, rechazo temprano, disfunción de injerto renal, disfunción primaria, ruptura de injerto renal.

## ABSTRACT

*Kidney transplantation has become the treatment of choice for ESRD. The early vascular rejection is intense event occurring between days three and five after transplantation, and reflects the presensitization host to the donor. It occurs most often in patients with high immunological risk. We report the case of a male patient of 23 years old which is subjected to cadaveric donor transplantation presents humoral acute rejection at 11 postoperative days, which is manifested by spontaneous rupture. Literature is reviewed in order to find reports of similar cases.*

**Key words:** Humoral rejection, early acute rejection, allograft dysfunction, primary dysfunction, allograft rupture.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante renal se ha convertido en el tratamiento de elección de la insuficiencia renal terminal. Un trasplante exitoso, comparado con la diálisis, ofrece una mejor calidad de vida a un costo total menor.<sup>1,11,12</sup>

El rechazo vascular es un evento intenso precoz que ocurre entre los días tres y cinco postrasplante,

y refleja la presensibilización del huésped al donante. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes con riesgo inmunológico como retrasplantes o pacientes hipersensibilizados.<sup>2,13</sup> Las células del endotelio vascular son los blancos primarios de esta respuesta debido a que en forma constitutiva expresan antígenos HLA de clase I y II. El cuadro histológico en algunos pacientes se caracteriza por un componente hemorrágico.<sup>2,13-15</sup>

Numerosos son los avances en este campo en el cual se definieron las características de la respuesta inmune con el reconocimiento del sistema principal de histocompatibilidad (HLA: *human leucocyte antigen*).<sup>5,22,23</sup>

Presentamos el caso de un paciente masculino de 23 años de edad, el cual se somete a trasplante de donador cadavérico, el cual aun y a pesar de tener un panel reactivo de anticuerpos bajo presenta rechazo agudo de tipo humoral a los 11 días postquirúrgicos, el cual se manifiesta por ruptura espontánea. Se revisa la literatura con el fin de encontrar reportes de casos similares.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 23 años de edad con insuficiencia renal crónica de etiología desconocida, ingresa a protocolo de trasplante renal de donador cadavérico teniendo PRA I: 1%, II: 3% prueba cruzada negativa por citometría de flujo y teniendo un anticuerpo donante específico Cw4 con inmunofluorescencia de 1023; la cirugía se realiza el 26 de enero de 2014. Recibe inducción con timoglobulina, que se suspende después de la tercera dosis por leucopenia severa acumulando un total de 3.5 mg/kg. Presenta retraso en la función del injerto; el día 06 de febrero sufre dolor súbito en área del injerto para lo cual se realiza TAC de abdomen observando un hematoma organizado así como descenso de la hemoglobina de 2 g, por lo que se decide pasar a exploración quirúrgica, encontrando ruptura espontánea del injerto renal (*Figuras 1 y 2*), por lo que se decide hacer transplantectomía, enviándose a histopatológico, reportando rechazo humoral c4d positivo y necrosis tubular aguda.

### DISCUSIÓN

La determinación del panel reactivo de anticuerpos (PRA) en un paciente en espera de trasplante determina de una manera indirecta la probabilidad de desarrollar eventos inmunológicos en el injerto. Se clasifica a los pacientes con bajo riesgo inmunológico cuando el PRA es menor a 15%.<sup>6,24,25</sup>

Se ha confirmado que la historia del donante cadavérico con hipertensión arterial previa, tabaquismo, muerte por accidente cerebrovascular, creatinina sérica superior a 150 mL/dL, asistolia, vasculopatía arteriosclerosa, junto con isquemia fría muy prolongada, tiene un impacto tanto en la mala función inicial como en la predisposición a crisis de rechazo agudo y fracaso crónico del injerto.<sup>1,13</sup> Factores relacionados con mal pronóstico del injerto renal están relacionados con



Figura 1. Ruptura renal.



Figura 2. Rechazo renal.

la presencia y/o persistencia de anticuerpos específicos antidonante.

La toma de biopsia es indispensable para el diagnóstico de rechazo; la presencia de marcadores histológicos como glomerulitis, capilaritis, necrosis fibrinoide vascular y depósitos difusos de C4d en capilares peritubulares se encontraron en nuestro receptor.

Los grados de rechazo humoral agudo se manifiestan como: 1. Evidencia morfológica de daño agudo tisular en el órgano trasplantado: a. Daño tubular agudo; b. Neutrófilos y/o células mononucleares en capilares peritubulares y/o glomérulos, y/o trombosis capilar; c. Arteritis intimal/necrosis fibrinoide/inflamación intramural o transmural en arterias. 2. Evidencia inmunopatológica de actividad de anticuerpos: C4d y/o (raramente) inmunoglobulinas en capilares peritubulares. El depósito de C4d debe ser intenso y difuso (> 50%). 3. Evidencia serológica de anticuerpos circulantes contra antígenos:<sup>1,12,29</sup> nuestro paciente presentó el grado tipo I.

Debido a que el riesgo de rechazo agudo es mayor en el periodo inmediato al trasplante, se administra una inmunosupresión más intensa en este momento, disminuyendo progresivamente en las siguientes semanas y meses. La inmunosupresión estándar se asocia con muchos efectos adversos incluyendo nefrotoxicidad, aumento del riesgo de infección y de cáncer.<sup>9,20,21</sup>

El blanco principal de las drogas inmunosupresoras son las células T CD4<sup>+</sup>, debido a su rol crítico en la manifestación de la respuesta de rechazo. La mayoría de los regímenes inmunosupresores incluyen glucocorticoides, un inhibidor de la calcineurina y un agente antiproliferativo.<sup>2,16</sup> En el periodo inmediato al trasplante, en general se utiliza una terapéutica de inducción con anticuerpos policlonales depletores de linfocitos o anticuerpo monoclonal antirreceptor de interleucina 2 para proveer una adecuada inmunosupresión.<sup>2,17,27</sup>

En la actualidad, el rechazo hiperagudo es una causa muy poco frecuente de disfunción renal y se produce por incompatibilidad ABO o cuando existe una prueba cruzada positiva. El rechazo agudo acelerado (RAA), en la mayoría de los casos mediado por la formación de anticuerpos ocurre con más frecuencia en pacientes sensibilizados por trasplantes previos y conlleva un mal pronóstico con una alta tasa de pérdida del injerto.<sup>3,18,19</sup>

El rechazo agudo mediado por anticuerpos puede aparecer en las primeras semanas de evolución. Transcurridas 2 o 3 semanas, muchos pacientes presentan una elevación de títulos de anticuerpos de novo, sin sufrir rechazo humoral.<sup>5,23</sup>

El rechazo agudo como causa de pérdida de la función del injerto en el primer trasplante se mostró como factor de riesgo independiente de pérdida de la función del injerto del segundo trasplante. La supervivencia del injerto a 1, 5 y 10 años es del 83, 75 y 52%, respectivamente.<sup>10,21</sup>

Concluimos de esta manera en nuestro reporte de caso, que:

- El paciente tenía un panel reactivo de anticuerpos (PRA) bajo con prueba cruzada negativa; sin embargo, el paciente contaba con anticuerpos donante específico con inmunofluorescencia baja.
- El donante no tenía ninguno de los factores de riesgo descritos en la literatura que hayan predispuesto al receptor a un rechazo agudo humoral, ya que su diagnóstico de defunción fue por traumatismo craneoencefálico, previamente sano.
- En el caso de nuestro paciente se suspende la inducción por presentar leucopenia.
- El paciente no presentaba incompatibilidad ABO ni trasplantes previos.
- El rechazo agudo humoral se presenta en las primeras 2-3 semanas cuando es muy temprano, con elevación gradual de la creatinina. Nuestro paciente lo presenta con retraso en la función del injerto.
- La ruptura renal no es frecuente en este tipo de rechazo.

## REFERENCIAS

1. Vázquez ME. Patología crónica del injerto renal. *Nefrología*. 2008; 28 (4): 373-380.
2. Averi RK. Prophylactic strategies before solid-organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2004; 17: 353-356.
3. Vázquez ME, Veiga BJ. Patología del trasplante renal. Importancia de la biopsia en la correlación clínico-patológica. *Rev Esp Patol*. 2002; 35 (3): 279-294.
4. Oppenheimer FS, Arias M. Individualización de la inmunosupresión en el rechazo agudo. *Nefrología Suplemento Extraordinario*. 2009; 29 (2): 4-9.
5. Lluís Guirado. El donante incompatible en trasplante renal de donante vivo. *Nefrología Suplemento extraordinario*. 2010; 30(Supl. 2): 94-9.
6. Daar AS, Salahudeen AK, Pingle A. Ethics and commerce in live donor renal transplantation: classification of live donor. *Transplantation Proceeding*. 2000; 22: 922-924.
7. Pérez RA, Mármol SA, Pérez de Prado VJC, Fong BA, Fernández-Vega GS. Acute subclinical rejection in the patient with kidney transplant. *N Eng J Med*. 2008; 353: 2342-2351.
8. Barba AJ, Rincón MA, Tolosa EE, Romero VL, Rosell CD, Robles GJE et al. Complicaciones quirúrgicas en el trasplante re-

- nal y su influencia en la supervivencia del injerto. *Actas Urológicas Españolas*. 2013; 34 (3): 266-273.
9. Arce J, Rosales A, Caffarattia J, Montleó AM, Guirado BL, Díaz BJM, Villavicencio AH. Renal retransplantation: risk factors and results. *Actas Urológicas Españolas*. 2011; 35 (1): 44-50.
  10. The 2009 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline, American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S1-S157 © 2009 The AuthorsWiley Periodicals Inc.
  11. Colvin RB. Chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*. 2003; 394 (24): 2288-2290.
  12. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G et al. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med*. 2006; 354 (4): 343-352.
  13. Kambham N, Nagarajan S, Shah S et al. A novel, semiquantitative, clinically correlated calcineurin inhibitor toxicity score for renal allograft biopsies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2: 135-142.
  14. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation*. 2005; 80 (9): 1233-1243.
  15. Dharnidharka VR, Caillard S, Agodoa LY. Infection frequency and profile in different age groups of kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2006; 81 (12): 1662-1667.
  16. Sung R, Guidinger MK, Lake CD. Impact of the expanded criteria donor allocation system on the use of expanded criteria donor kidneys. *Transplantation*. 2005; 15 (79): 1257-1261.
  17. Montagnino G, Tarantino A, Maccario M, Elli A, Cesana B, Ponticelli C. Long-term results with cyclosporine monotherapy in renal transplant patients: a multivariate analysis of risk factors. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35: 1135-1143.
  18. Minervini MI, Torbenson M, Scantlebury V, Vivas C, Jordan M, Shapiro R et al. Acute renal allograft rejection with severe tubulitis (Banff 1997 grade IB). *Am J Surg Pathol*. 2000; 24: 553-558.
  19. Hernández D, Miquel R, Porrini E, Fernández A, González-Posada JM, Torres A. Randomized controlled study comparing reduced calcineurin inhibitors exposure versus standard cyclosporine-based immunosuppression *Transplantation*. 2007; 84: 706-714.
  20. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D, for the Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2006; 355 (19): 1967-1977.
  21. González E, Gutiérrez E, Hernández Y, Roselló G, Gutiérrez MJ, Martínez EG et al. Anti-CD25 monoclonal antibody sequential immunosuppressive induction therapy in renal transplants with high risk of delayed graft function. *Transplant Proc*. 2005; 37: 3736-3737.
  22. Tanabe K. Japanese experience of ABO-incompatible living kidney transplantation. *Transplantation*. 2007; 84: S4-S7.
  23. Tydén G, Donauer J, Wadström J, Kumlien G, Wilpert J et al. Implementation of a Protocol for ABO-incompatible kidney transplantation- a three-center experience with 60 consecutive transplantations. *Transplantation*. 2007; 83: 1153-1155.
  24. Toki D, Ishida H, Horita S, Setoguchi K, Yamaguchi Y et al. Impact of low-dose rituximab on splenic B cells in ABO-incompatible renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2009; 22: 447-454.
  25. Futterman LG. Presumed consent: the solution to the critical organ donor shortage. *Am J Crit Care*. 1995; 4 (5): 383-388.
  26. Cosio FG, Grande JP, Wadei H, Larson TS, Griffin MD, Stegall MD. Predicting subsequent decline in kidney allograft function from early surveillance biopsies. *Am J Transplant*. 2005; 5: 2464-2472.
  27. Muthukumar T, Dadhania D, Ding R. Messenger RNA for FOXP3 in the urine of renal-allograft recipient. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2342-2351.
  28. Moreso F, Ibernón M, Goma M. Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. *Am J Transplant*. 2006; 6: 747-752.
  29. Mosquera RJM, Vázquez ME. Criterios diagnósticos de rechazo mediado por anticuerpos en el trasplante renal. *Nefrología*. 2011; 31 (4): 382-391.

*Correspondencia:*

**Tahitiana Abelina Zaragoza Salas**

Tlatelolco Núm. 633,

Col. Guadalupe, Morelia Michoacán, México,

Tel: 3-34-40-33

E-mail: tayzarasalas@hotmail.com