



Caso clínico

Tratamiento de rescate en rechazo agudo mixto de injerto renal en un paciente pediátrico: reporte de un caso con éxito

EI Osorio-Contla,* C Rodríguez-Cuellar,* CM Rojas-Marauri,[†]
S Zaltzman-Girshevich,* A Bojórquez-Ochoa,* L Reyes-Morales,*
X Cortés-Núñez,* D Manrique,* D Sabillón,* C Navarro*

* Departamento de Nefrología Pediátrica.

[†] Departamento de Patología.

Instituto Nacional de Pediatría.

RESUMEN

El rechazo agudo al trasplante renal es una de las causas del retraso en la función del injerto. Los factores de riesgo de esta complicación incluyen tiempo prolongado de isquemia caliente y fría, complicaciones transoperatorias e incompatibilidad inmunológica entre el donante y el receptor. La presencia de rechazo agudo afecta la supervivencia del injerto, por lo que se requiere de un diagnóstico y tratamiento oportuno. Además, el rechazo refractario o resistente a esteroides tiene peor desenlace cuando se compara con el rechazo con adecuada respuesta a esteroides. El mejor tratamiento para el rechazo refractario a esteroides no ha sido establecido claramente en la literatura. **Material y métodos:** Revisión retrospectiva de un caso clínico con evolución exitosa y con revisión de la evidencia existente en la literatura. **Resultados:** Se presenta el caso clínico de un paciente en postrasplante renal cadavérico en terapia de inducción con basiliximab, ciclofosfamida y prednisona, con tratamiento posterior a base de prednisona, tacrolimus y micofenolato que mostró función tardía del injerto con sospecha de rechazo humoral y celular mixto agudo resistente a los corticoides, para lo que se administró metilprednisolona, plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa y rituximab, con recuperación posterior de la función renal y con filtración glomerular estimada un año después del trasplante en 70 mL/min/1.73 m²SC. Se realizó revisión de la literatura, sin encontrar evidencia de alto nivel para el tratamiento de esta entidad. **Conclusión:** El tratamiento agresivo del rechazo mixto del injerto renal puede dar como resultado una supervivencia aceptable del aloinjerto un año después del trasplante; sin em-

ABSTRACT

*Acute renal transplant rejection is one of the causes of delayed graft function. Risk factors for this complication include, prolonged cold and warm ischemia time, intraoperative complications, and immunological incompatibility between donor and recipient. The presence of acute rejection negatively affects graft survival and necessitates timely diagnosis and treatment. Also, steroid-resistant or refractory rejection may have a worse outcome when compared to steroid-responsive rejection. The best treatment protocol for refractory rejection is unknown. **Material and methods:** This was a retrospective case review with a critical appraisal of the existing evidence from the literature. **Results:** We present the clinical case of a patient receiving a cadaveric renal transplant on induction therapy with methylprednisolone, basiliximab, cyclophosphamide and after that, with tacrolimus, prednisone and mycophenolate mofetil. The patient demonstrated delayed graft function with suspected acute mixed cellular and humoral rejection that proved to be resistant to oral corticosteroids. Subsequent treatment with intravenous methylprednisolone, plasmapheresis, IV immunoglobulin, and rituximab eventually resulted in recovery of renal function. The estimated GFR of the patient one year post-transplantation was 80 mL/min/1.73 m²SC. The literature review provided little high-level evidence for the best approach to this complication. **Conclusion:** Aggressive therapy may result in reasonable one-year allograft survival. However, the best treatment for steroid-*

bargo, aún no se ha establecido el mejor tratamiento para el rechazo agudo resistente a esteroides en pacientes con función retardada del injerto.

Palabras clave: Trasplante renal, rechazo de injerto, rituximab, plasmaféresis, inmunoglobulina IV.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal en pediatría se ha convertido en el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad renal crónica terminal porque ofrece una mejora en la calidad de vida, gracias a los avances en las técnicas quirúrgicas y en la inmunosupresión. A pesar de esto, la disfunción del injerto sigue presentándose y su etiología varía de acuerdo con el tiempo de evolución del trasplante. La disfunción aguda del injerto se caracteriza por una elevación progresiva de la creatinina que puede ser secundaria a múltiples etiologías (prerrenales, intrarrenales o postrenales). Una de las principales causas intrarrenales es el rechazo agudo del injerto. El rechazo agudo se define como la respuesta inmunológica celular que desencadena lesión y destrucción del injerto, causando disfunción de éste con la consecuente elevación de la creatinina, aunque en los últimos años se ha sugerido también un componente humoral.^{1,2}

Algunos rechazos agudos pueden tener componente celular y humoral concomitante, éstos se denominan mixtos y habitualmente se asocian con resistencia a esteroides.³ En este tipo de rechazo, el depósito en los capilares peritubulares de los productos de degradación del complemento como el C4d se asocia con la presencia de anticuerpos antidonador específicos (ADE) circulantes e infiltración de células T inflamatorias (específicamente CD4), que contribuyen al desarrollo de la disfunción del injerto al facilitar la respuesta a los ADE que son mediadores de lesión directa al injerto.⁴

Para hacer el diagnóstico del rechazo humoral agudo, en la Conferencia de Banff (2017) se establecieron tres criterios fundamentales:⁵

1. Evidencia morfológica de daño tisular en el órgano trasplantado: inflamación microvascular peritubular o glomerular, arteritis transmural o de la íntima, microangiopatía trombótica y lesión tubular aguda en ausencia de otra causa aparente.
2. Evidencia inmunopatológica de actividad de anticuerpos contra el endotelio vascular: con presencia de C4d peritubular o al menos inflamación microvascular moderada glomerular o peritubular y

resistant acute rejection in grafts with delayed graft function remains to be established.

Key words: *Kidney transplant, graft rejection, rituximab, plasmapheresis, IV immunoglobulin.*

aumento de la expresión de genes transcritores asociados con rechazo humoral agudo.

3. Evidencia serológica de ADE tipo HLA u otros antígenos.

Mientras que para el rechazo mediado por células T Banff su diagnóstico sugiere que si una biopsia del injerto renal revela: 1. Inflamación intersticial, 2. Tubulitis, 3. Arteritis de la íntima, dependiendo de su magnitud, permite hacer una graduación de la severidad del rechazo.⁶

El tratamiento para cada uno de los tipos de rechazo, y sin duda para el mixto, no está estandarizado. Se basa en estudios de pequeños grupos de pacientes, principalmente retrospectivos y no aleatorizados. Para el rechazo mediado por células T, la primera línea de tratamiento sugerida es el uso de corticoides a dosis altas, con lo que habitualmente se espera una respuesta entre el 60 y 70% de los pacientes, presentando disminución de la creatinina sérica entre el día tres y siete; si luego de cinco días de la administración de los bolos la creatinina no baja al valor normal o \pm el 20%, se considera un rechazo resistente a corticoides. Para el rechazo mediado por anticuerpos se sugiere como tratamiento primero remover los anticuerpos residuales con plasmaféresis, disminuir la formación y minimizar la respuesta inmunológica con el uso de gammaglobulina a dosis elevadas, además de rituximab por su efecto destructor de células CD20 positivas y finalmente la reducción de la activación del complemento con medicamentos como el eculizumab, bortezomib o con esplenectomía, los cuales tienen poca evidencia.⁶

CASO CLÍNICO

Paciente de 17 años de edad con antecedente de enfermedad renal crónica de probable origen glomerular, en terapia de sustitución renal por dos años con diálisis peritoneal y hemodiálisis, receptor de trasplante renal de donador con muerte encefálica con tiempo de isquemia fría de 20 horas. Recibe tratamiento de inducción con basiliximab, metilprednisolona y ciclofosfamida durante el transoperatorio y sin complicaciones. Posteriormente, inmunosupresión con triple esquema a base de prednisona, micofenolato y ta-

crolimus, este último a partir del día 30 postrasplante. Tiene una evolución tórpida en el postoperatorio inmediato, persistiendo con creatinina elevada, hiperkalemia sin respuesta a tratamiento médico asociada con taquicardia ventricular, hipertensión arterial sistémica de difícil control, siendo necesario el uso de tres antihipertensivos (amlodipino, metoprolol, losartán) asociado a anuria, requiriendo hemodiálisis (HD) desde el primer día del postoperatorio (seis sesiones en total). En el ultrasonido renal Doppler se encontró evidencia de una colección perirrenal de 8.5 mL y estenosis de arterial renal que se descarta por angiotomografía.

En el día seis del postoperatorio se complica con una infección de vías urinarias (IVU), por lo que recibió tratamiento con ceftriaxona.

En el día nueve postrasplante se realiza biopsia renal percutánea por función retardada del injerto,

donde se reportó presencia de cambios histológicos compatibles con rechazo agudo humoral con C4d positivo peritubular (Figura 1) y componente celular dado por infiltrado inflamatorio (Figura 2). Por estos hallazgos ese mismo día se decide iniciar tratamiento para rechazo agudo con bolos de metilprednisolona y cinco sesiones de plasmaféresis con disminución progresiva de creatinina sérica (Figura 3), incremento en el gasto urinario y control de la hipertensión arterial sistémica.

Presenta infección en el sitio de drenaje quirúrgico el día 23 posterior al trasplante, con crecimiento de *E. coli* BLEE, *Proteus vulgaris* y *E. faecium*, se inicia tratamiento con ertapenem y ampicilina. Al completar las sesiones de plasmaféresis se administra gammaglobulina intravenosa (GIV) a dosis de 1 g/kg.

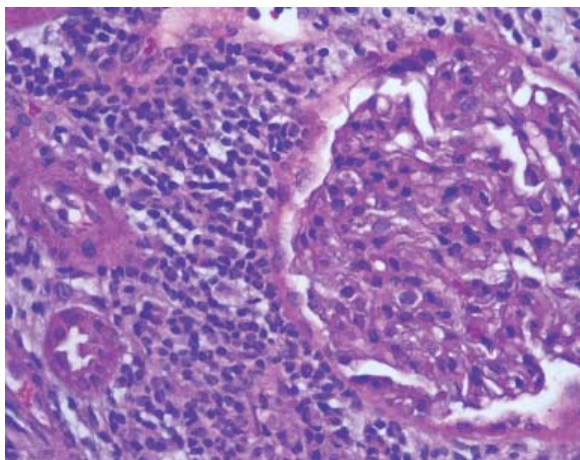


Figura 1. Fotomicrografía (40x) que muestra que el infiltrado inflamatorio se localiza de predominio perivascular cercano a un glomérulo con mínimo aumento en la matriz mesangial (H&E).

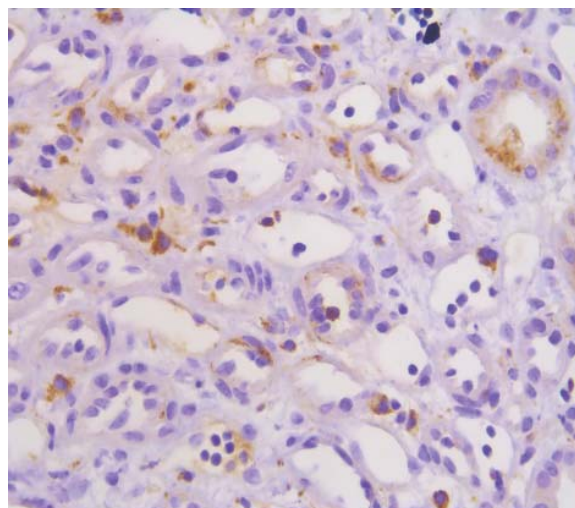


Figura 2. Inmunohistoquímica (C4d) que muestra reactividad focal en capilares peritubulares.

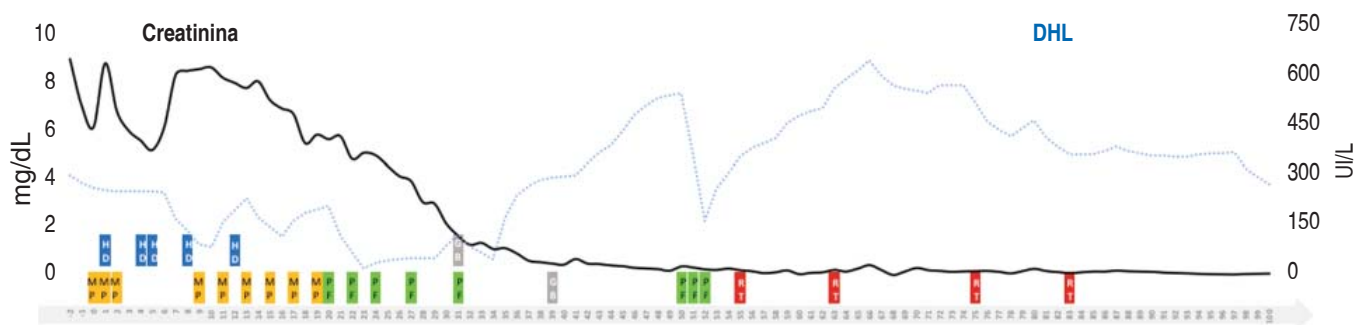


Figura 3. Curva de creatinina vs. DHL, se muestran las intervenciones para el tratamiento del rechazo. HD = hemodiálisis, DHL = deshidrogenasa láctica, MP = metilprednisolona, PF = plasmaféresis, GB = gammaglobulina, RT = rituximab.

En el día 43 del postrasplante, nuevamente con hipertensión arterial sistémica de difícil control, elevación de deshidrogenasa láctica (DHL) y enzimas hepáticas, proteinuria y datos de tubulopatía a expensas de hipofosfatemia, hiperfosfatemia e hipomagnesemia, que se interpretan como nuevo episodio de rechazo reiniciándose plasmaféresis (tres sesiones), una segunda dosis de GIV (800 mg/kg). Se decide completar tratamiento para rechazo mixto con rituximab (cuatro dosis a 375 mg/m²SC/dosis); sin embargo, posterior a la segunda dosis presenta infección de vías urinarias por *E. coli* BLEE negativa que se trata con ceftriaxona; al completar las dosis de rituximab muestra nuevamente infección de vías urinarias sin germen aislado, por lo que se da tratamiento nuevamente con ertapenem.

Finalmente, se egresa con creatinina de 1.2 mg/dL, DHL de 356 IU/L, sin proteinuria significativa con hipertensión arterial controlada con amlodipino.

DISCUSIÓN

Se reporta un caso de tratamiento exitoso de rescate de injerto renal de un paciente con sospecha de rechazo agudo mixto resistente a corticoides. Como se ha comentado previamente, no hay un tratamiento estándar para el rechazo agudo, por lo tanto, se decidió tomar la conducta terapéutica descrita basándonos en recomendaciones de pequeñas series y reportes de casos.

El diagnóstico de este paciente con sospecha de rechazo agudo de injerto renal se fundamentó en la evidencia histopatológica; se descartaron otras patologías como infección por citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y poliomavirus (BK y JC). La adecuada respuesta al tratamiento con recuperación de la función del injerto se consideró confirmatoria del rechazo.

Los bolos de metilprednisolona se consideran el tratamiento inicial para un rechazo humoral y celular,³ porque inhiben la transcripción y producción de citocinas, disminuyendo de esta manera la función linfocitaria.⁴ Las Guías de Práctica Clínica KDIGO de 2009⁵ para el cuidado de los pacientes receptores de trasplante renal sugieren el uso de tres bolos de metilprednisolona; sin embargo, no hacen una recomendación con respecto a la frecuencia de administración de las dosis. Específicamente para el rechazo humoral se sugiere como tratamiento la combinación de plasmaféresis y GIV; la primera para remover anticuerpos preformados al recambiar de 1 a 1.5 veces la volemia del paciente por albúmina y en otras ocasiones por plasma,³ con mayor eficacia si se asocia con otras terapias⁶ como la GIV, que aporta las inmunoglobulinas

que han sido removidas durante la plasmaféresis⁷ y bloquea los receptores celulares para anafilotoxinas, depletando las células de la respuesta inmunológica y glicosilando los fragmentos Fc de los anticuerpos.^{6,8} Finalmente, la persistente elevación de DHL y la hipertensión arterial sistémica de difícil control obligó a complementar el tratamiento con rituximab para disminuir la lisis mediada por complemento y por anticuerpos de las células B⁷ con cuatro dosis, aunque no se han descrito en la literatura protocolos en relación con el número de dosis, ni con la frecuencia de administración en pacientes pediátricos.⁹⁻¹²

CONCLUSIÓN

Se necesitan estudios con adecuados diseños epidemiológicos y mayor número de pacientes que nos permitan determinar la efectividad de cada uno de los tratamientos recomendados y que actualmente se están utilizando en la práctica clínica para el rechazo mixto de injerto renal. Mientras tanto, es necesario que el nefrólogo pediatra dé seguimiento estrecho al receptor del injerto, individualizando el tratamiento, de acuerdo con los recursos que tenga disponibles en su centro de atención y a la evolución clínica de cada paciente; evaluando de manera constante su respuesta al tratamiento. Esto nos ayudará a establecer protocolos que aseguren el éxito para el control del rechazo del injerto, mejorando la supervivencia con menor índice de morbimortalidad, teniendo en cuenta que el tratamiento agresivo del rechazo mixto del injerto renal puede dar como resultado una supervivencia aceptable del aloinjerto un año después del trasplante.

REFERENCIAS

1. Gieser SM, Fenves AZ. Chronic kidney disease, dialysis, & transplantation. 2nd ed. Edited by Pereira BJG, Sayegh MH, Blake P. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2006; 19 (1): 69-70.
2. Zarkhin V, Li L, Kambham N, Sigdel T, Salvatierra O, Sarwal MM. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. Am J Transplant. 2008; 8: 2607-2617.
3. Agarwal DK, Hota JK, Malhotra V. Acute mixed cellular and humoral rejection of renal allograft with leucopenia. J Assoc Physicians India. 2011; 59: 524-526.
4. Gaughan A, Wang J, Pelletier RP, Nadasdy T, Brodsky S, Roy S et al. Key role for CD4 T cells during mixed antibody-mediated rejection of renal allografts. Am J Transplant. 2014; 14: 284-294.
5. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. Am J Transplant. 2018; 18: 293-307.

6. Seija M, Nin M, Astesiano R, Coitiño R, Santiago J, Ferrari S et al. Rechazo agudo del trasplante renal: diagnóstico y alternativas terapéuticas. *Nefrología Latinoamericana*. 2017; 14: 119-130.
7. Davis S, Cooper JE. Acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017; 31: 47-54.
8. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 Suppl 3: S1-155.
9. Bartel G, Schwaiger E, Bohmig GA. Prevention and treatment of alloantibody-mediated kidney transplant rejection. *Transpl Int*. 2011; 24: 1142-1155.
10. Kim M, Martin ST, Townsend KR, Gabardi S. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment options. *Pharmacotherapy*. 2014; 34: 733-44.
11. van Gent R, Metselaar HJ, Kwekkeboom J. Immunomodulation by hyperimmunoglobulins after solid organ transplantation: Beyond prevention of viral infection. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017; 31: 78-86.
12. Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, Fort M, Modesto A, Mari A et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation*. 2007; 83: 1277-1280.

Correspondencia:

Dra. Carmen Rodríguez Cuellar

Departamento de Nefrología,
Instituto Nacional de Pediatría.
Insurgentes Sur 3700,
Insurgentes Cuicuilco, 04530,
Ciudad de México, México.
Teléfono: + 52 1 (55) 1024 7647
E-mail: carmenrodriguez@icloud.com