



Caso clínico

Trasplante renal pediátrico bajo programa de donación pareada en un paciente con síndrome hemolítico urémico atípico



Pediatric kidney transplant under a paired donation program in an atypical hemolytic uremic syndrome patient

Lucino Bahena-Carrera,* Braulio Jiménez-Peña,*
Edgar Enrique Ramos-Díaz,† Olivia Martínez-Lázaro,‡ Rocío Estefany López-Sánchez,‡
Gerardo Alejandro Osorio-Rodríguez,§ Héctor Faustino Noyola-Villalobos‡

* Gabinete de Nefrotrasplante.

† Servicio de Cirugía de Trasplante.

§ Servicio de Anestesiología.

Hospital Central Militar, Ciudad de México, CDMX.

RESUMEN

Introducción: Existen barreras inmunológicas de antígenos leucocitarios humanos (HLA) o ABO, recurrencias de glomerulopatías o enfermedades hereditarias que contraindican la donación emparentada directa hacia un receptor renal pediátrico. Rapaport propuso en 1986 la posibilidad de intercambiar los donantes de manera que cada uno de los receptores recibiera un riñón compatible y los donantes realizaran su deseo de donar. En México han existido trasplantes renales en adultos con intercambio de donantes desde 2016, y el Hospital Central Militar inició este programa formalmente en 2018, incluyendo receptores pediátricos. El síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) es una causa de enfermedad renal crónica que contraindica la donación renal emparentada. **Caso clínico:** Masculino pediátrico de 13 años de edad con diagnóstico de enfermedad renal crónica G5 KDIGO por SHUa secundaria a mutación DGKE en 2019. Debido a la misma mutación en ambos padres, se propuso ingresar a programa de intercambio de donantes. El caso fue aceptado por el comité de trasplante a finales de 2020, encontrando un donante compatible bajo

ABSTRACT

Introduction: There are HLA or ABO immunological barriers, glomerulopathies recurrence or hereditary diseases that contraindicate direct related donation to pediatric renal recipient. Rapaport proposed in 1986 the possibility exchange donors so that each recipient receives a compatible kidney and the donors realize their wish to donate. In Mexico, there have been kidney transplants in adults with donor exchanges since 2016, and the central military hospital formally began this program in 2018, including pediatric recipients. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is an etiology of chronic kidney disease that contraindicates related kidney donation. **Clinical case:** A 13-year-old pediatric male with chronic kidney disease G5 KDIGO diagnosis by aHUS secondary to a DGKE mutation in 2019. Due to the same mutation in both parents, it was proposed to enter a donor exchange program. The case was accepted by the transplant committee at 2020 end, finding a compatible donor under the kidney exchange program using Alvin Roth's mathematical algorithm. The preoperative studies were: hemoglobin 9 g/dL, leukocytes 5,970

Citar como: Bahena-Carrera L, Jiménez-Peña B, Ramos-Díaz EE, Martínez-Lázaro O, López-Sánchez RE, Osorio-Rodríguez GA et al. Trasplante renal pediátrico bajo programa de donación pareada en un paciente con síndrome hemolítico urémico atípico. Rev Mex Traspl. 2022; 11 (2): 68-73. <https://dx.doi.org/10.35366/105694>



el programa de intercambio renal aplicando el algoritmo matemático de Alvin Roth. Los estudios preoperatorios fueron: hemoglobina 9 g/dL, leucocitos $5,970 \times 10^3/\mu\text{L}$, creatinina 7.7 mg/dL, urea 100.6 mg/dL. Tiempo de isquemia caliente de 22 minutos, tiempo de isquemia fría 17 minutos. Se aplicó eculizumab 600 mg IV en el día -1 y día +14, la inducción se realizó con anti-CD-25, tacrolimus, ácido micofenólico y esteroide. Fue egresado el séptimo día con creatinina de 0.7 mg/dL, Hb 9.4 g/dL, leucocitos $10,180 \times 10^3/\mu\text{L}$, niveles de tacrolimus 1.7 ng/mL. La tasa de filtración glomerular a tres y medio meses postrasplante fue de 116 mL/min/1.73 m²SC y ha cursado sin complicaciones quirúrgicas, médicas o infecciosas.

Palabras clave: Trasplante renal, síndrome hemolítico urémico atípico, eculizumab, programa de intercambio renal, mutación DGKE.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es la modalidad de terapia de reemplazo renal que le confiere más sobrevida al paciente adulto y pediátrico en comparación con la diálisis.¹⁻³ Según datos del CENATRA en 2019 y 2020 se realizaron 2,986 y 905 trasplantes renales respectivamente a nivel nacional, de los cuales el registro del Newsletter Transplant de 2020 reportó que fueron 233 trasplantes pediátricos en México en 2019, lo que representa una tasa de 1.8 trasplantes/millón de habitantes.⁴

El trasplante renal pediátrico requiere conocer algunas particularidades especiales como la uropatía (etiología propia de la enfermedad renal crónica en este grupo etario), la recurrencia de las glomerulopatías y el mayor tiempo que estadísticamente pasarán estos pacientes trasplantados en comparación con los adultos, ya que la mayoría de los receptores de trasplante renal pediátrico necesitan más de un riñón en su vida. Por lo tanto, también es óptimo que reciban

$\times 10^3/\mu\text{L}$, creatinine 7.7 mg/dL, urea 100.6 mg/dL. Warm ischemia time of 22 minutes, cold ischemia time 17 minutes. Eculizumab 600 mg IV was applied on day -1 and +14; the immunosuppression induction was carried out with CD-25, tacrolimus, mycophenolic acid and steroid, the patient was discharged on the seventh day with creatinine 0.7 mg/dL, Hb 9.4 g/dL, leukocytes $10,180 \times 10^3/\mu\text{L}$, tacrolimus levels 1.7 ng/mL. The glomerular filtration rate three and a half months post-transplant is 116 ml/min/1.73 m² and his follow-up without surgical, medical or infectious complications.

Keywords: Kidney transplant, atypical hemolytic uremic syndrome, eculizumab, kidney exchange program, DGKE mutation.

trasplantes con HLA adecuados para minimizar la sensibilización a largo plazo.⁵

Pese a que los enfermos renales pediátricos tienen preferencia en las listas de espera a nivel nacional⁶ y de haber regularmente un donante dentro de la familia de los pacientes renales pediátricos, existe la probabilidad de encontrarse con barreras inmunológicas HLA o ABO, recurrencias de glomerulopatías o enfermedades hereditarias predominantes que pueden contraindicar realizar el trasplante renal directo, y es en este escenario donde el programa de trasplante renal de donación pareada tiene un lugar adecuado.

Cambiar un donante mayor por un donante más joven es otro ejemplo de la aplicación de este programa. El intercambio emparejado ofrece la oportunidad de ser compatible con un donante de menor riesgo inmunológico sin utilizar esquemas de inmunosupresión muy potentes. A nivel internacional, los programas de intercambio de donantes emparejados para receptores pediátricos también están disponibles en los Países

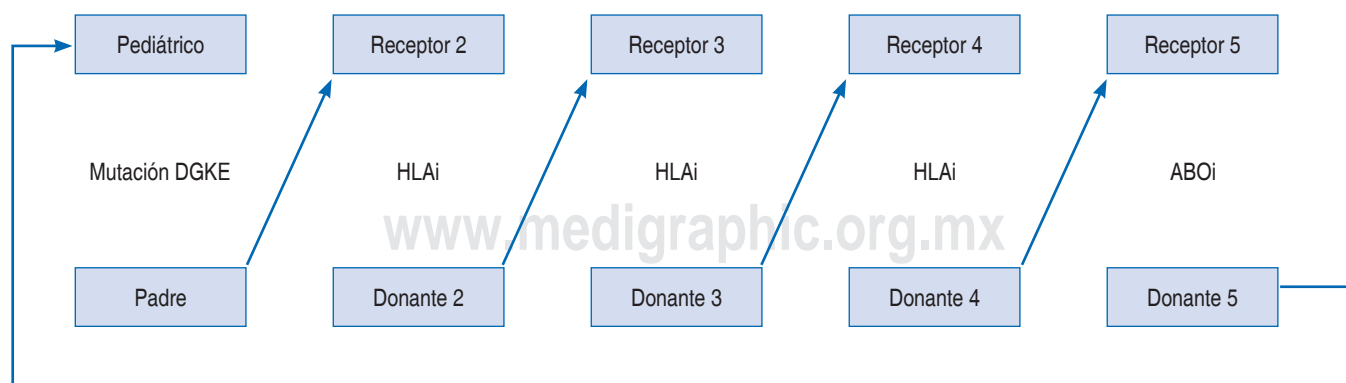


Figura 1: Trasplante renal en una cadena de cinco parejas mediante programa de intercambio de donantes realizado en el Hospital Central Militar en abril de 2021.



Figura 2: Trasplante renal pediátrico en un receptor con SHUa bajo modalidad de intercambio de donantes realizado en el Hospital Central Militar.

Bajos, Corea del Sur, Reino Unido, Canadá e India.⁷ En nuestro país, la primera experiencia publicada de trasplante renal cruzado en enfermos renales pediátricos fue en el Hospital Central Militar a finales de 2018.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Receptor: paciente masculino mexicano de 13 años de edad, peso 30 kg (PC 3), talla 1.46 m (PC 3), con 1.13 de área de superficie corporal, grupo sanguíneo y Rh A+. Dentro de sus AP no patológicos fue producto de la primera gesta, nacido en 2007 por cesárea con 3.6 kg de peso, se desconoce Apgar y Capurro.

En su historia nefrológica, a los seis meses de vida ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) con edema, vómito, hipertensión, hiporexia, deshidratación y hematuria, siendo diagnosticado con enfermedad renal crónica (ERC) G2 A2 KDIGO agudizado secundaria a sospecha de síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) sustentado en los siguientes estudios: Hb 11.4, plaquetas 67,000, Cr 1.8, BUN 51, EGO con proteínas de 100 mg/dL y eritrocitos dismórficos incontables, ultrasonografía (USG) renal con RD

6.9 × 3.3 cm, RI 7.8 × 3.8 cm con pérdida de la relación córtico-medular; con hidratación IV y antibiótico-terapia; hubo mejoría sustancial clínica y bioquímica (creatinina nadir de 0.5). Cursó su evolución hacia deterioro lento de la función renal y proteinuria en rangos nefróticos, lo que obligó a iniciar ciclosporina (CsA) y esteroide oral a 2 mg/kg/día con remisión bioquímica parcial.

A los tres años se realizó biopsia renal percutánea confirmando el diagnóstico de microangiopatía trombótica crónica/aguda, por lo que se inició ácido micofenólico asociado a CsA manteniendo creatinina estable de 0.9 mg/dL. En 2014 se reaborda al paciente con los siguientes resultados: Hb 12.7, plaquetas 314,000, Cr 0.9, C3 144, C4 23, Alb 3.5, IgG 474, EGO Hb 200, microalbuminuria de 1,239 mg/día, toxina Shigella neg., Ac IgG ADAMTS-13 0.7 (negativo), actividad ADAMTS-13 80.9%, haptoglobinas 23.7, deshidrogenasa láctica 287, anticardiolipinas IgG 7, anticardiolipinas IgM 7, panel viral de hepatitis B y C negativos, ANAS 1:40 con todas las especificidades negativas, anti-beta2 glicoproteína 6.85, ANCAS negativos. En 2015 se inició tacrolimus (0.1 mg/kg/día) asociado a esteroide; debido a la persistencia de proteinuria nefrótica y descontrol hipertensivo resistente a tratamiento, en ese mismo año se inició eculizumab 600 mg quincenales durante siete meses, manteniéndose estable, se suspendió el inhibidor de complemento debido al reporte mutacional: cambio en homocigosis del gen DGKE (*diacylglycerol Kinase Epsilon*) en heterocigosis del gen CFH (*complement factor H*).

Evolucionó a ERC G5 KDIGO secundaria a síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) por mutación en el gen DGKE a finales de 2019, por lo que nefropediatría del Hospital Central Militar inició diálisis peritoneal y debido a peritonitis y disfunción del catéter requirió cambio de modalidad a hemodiálisis mediante acceso yugular derecho a finales de 2020.

Ha recibido tres hemotransfusiones e inició el protocolo pretrasplante en octubre de 2020, completó su esquema de vacunación; debido a la mutación documentada del mismo gen en ambos padres se informó la posibilidad de intercambiar donantes (el padre de 51 años con mutación del gen DGKE en heterocigosis, pero sano, siendo éste quien donó riñón bajo programa de intercambio de donantes), aceptando y firmando consentimiento, con lo cual ingresó al programa cruzado intrahospitalario en diciembre del mismo año encontrando donante compatible mediante el algoritmo matemático de Alvin Roth en marzo de 2021, se aprobó el caso clínico ante el comité interno de tras-

plante, siendo este caso parte de una cadena total de cinco parejas, las cuales se trasplantaron a mediados de abril de 2021 (*Figura 1*).

El donador final bajo programa de intercambio de donantes fue una paciente de 38 años de edad, grupo sanguíneo A1, con peso de 87 kg, talla 1.74 m, índice de masa corporal (IMC) de 28.9 kg/m² y con los siguientes estudios de laboratorio del protocolo pretrasplante renal: Hb 14 g/dL, leucocitos 8,600 × 10³/μL, glucosa 82 mg/dL, creatinina 0.59 mg/dL, urea 23 mg/dL, ácido úrico 4.1 mg/dL, colesterol 171 mg/dL, triglicéridos 92 mg/dL, sodio 138 mmol/L, potasio 4 mmol/L, CMV IgG+, CMV IgM-, VEB IgG+, VEB IgM-, VHC neg, AgsVHB neg, VDRL neg, VIH neg. Angiotomografía que describe riñón izquierdo 12.1 × 6 cm con arteria y vena renales únicas, el riñón derecho 11.7 × 5.9 cm con arteria y vena renales únicas. El tipaje HLA: A03, A66, B07, B51, DRβ1 01, DRβ1 04, DQβ1 05, DQβ1 03:02.

Los estudios del protocolo de receptor: parathormona intacta 792.6 pg/mL, CMV IgG-, CMV IgM-, VEB IgG+, VEB IgM-, VHC neg, AgsVHB neg, VDRL neg, VIH neg. Ecocardiograma con FEVI 60%, PSAP 19 mmHg. La cistouretrografía miccional con capacidad vesical total de 370 mL, sin datos de reflujo vesicoureteral ni orina residual; tipaje HLA de baja resolución A02, A68, B35, B39, DRβ1 16, DRβ1 04, DQβ1 03, DQβ1 03, prueba cruzada por citometría de flujo (XM CF) compatible en ambas clases, HLAm 2A/2B/1DR.



Figura 3: Injerto reperfundido.

Un mes previo al trasplante se aplicaron al paciente las vacunas contra *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*. En el día -1 se aplicaron 600 mg de eculizumab intravenoso y los resultados de los estudios paraclínicos fueron: hemoglobina 9 g/dL, leucocitos 5,970 × 10³/μL, plaquetas 293 × 10³/μL, glucosa 85 mg/dL, creatinina 7.7 mg/dL, urea 100.6 mg/dL, sodio 139 mmol/L, potasio 4.9 mmol/L, calcio 7.9 mg/dL. El trasplante fue realizado el 23 de abril de 2021 (*Figura 2*) con inducción intraoperatoria de 10 mg IV de basiliximab, no hubo complicaciones en el acto quirúrgico, con un tiempo de isquemia caliente de 22 min (*Figura 3*). El Doppler renal a las 24 horas con índices de resistencias normales (0.53).

Se completó inmunosupresión con ácido micofenólico (600 mg/m²SC) 360 mg c/12 horas y esteroide intravenoso 10 mg/kg de metilprednisolona IV en el día +1 postrasplante, después se inició *tapering* del esteroide hasta convertir a prednisona a 2 mg/kg/día vía oral c/24 horas en el día +4 postrasplante, a la fecha con prednisona a 0.18 mg/kg/día; en el día +4 fue aplicada la segunda dosis de 10 mg intravenosa de basiliximab. Recibió cuatro dosis profilácticas de cefalotina (100 mg/kg/día). El paciente fue egresado en el día +7 sin complicaciones con hemoglobina 9.4 g/dL, leucocitos de 10,180 × 10³/μL, plaquetas de 424 × 10³/μL, creatinina 0.7 mg/dL, urea 36.4 mg/dL, nivel de tacrolimus (FK) de 1.7 ng/mL.

Al mes del trasplante se disminuyó el ácido micofenólico a 180 mg cada 12 horas. El catéter Permacath fue retirado el 07 de mayo de 2021 sin complicaciones. En el día +14 se aplicó una segunda dosis profiláctica de eculizumab de 600 mg IV. Se ha mantenido con profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprima/sulfametoxazol (5 mg/kg/día) y hasta la fecha permanece con profilaxis contra citomegalovirus con valganciclovir (12-15 mg/kg/dosis c/24 horas) hasta completar seis meses, medicamentos que se iniciaron desde el día +5 postrasplante. Se mantiene sin ninguna complicación médica o infecciosa; actualmente con peso de 40 kg (PC 10), talla 1.49 m (PC 10), adecuado control hipertensivo al día +105 y con una tasa de filtración glomerular (TFG) de 116 mL/min/1.73 m²SC realizada por fórmula de Schwartz (*Tabla 1*).

DISCUSIÓN

Zuber J y colaboradores evaluaron los riesgos en pacientes con SHUa candidatos a trasplante renal. Los autores recomiendan que un trasplante de riñón de un donante no emparentado vivo o fallecido es preferible

Tabla 1: Evolución bioquímica.

Parámetro	2021								
	Abril 22	Abril 24	Abril 30	Mayo 07	Mayo 26	Junio 03	Junio 17	Julio 01	Julio 15
Hemoglobina (g/dL)	9.0	8.1	9.4	10.8	13.0	12.3	12.7	12.8	13.0
Leucocitos (cel/mm ³)	5,970	6,050	10,180	9,640	10,090	9,680	8,780	6,700	7,960
Plaquetas (cel/mm ³)	293,000	220,000	424,000	413,000	283,000	334,000	306,000	293,000	341,000
Urea (mg/dL)	100.6	50.5	36.4	32.0	40.0	38.5	35.9	44.0	40.0
Creatinina (mg/dL)	7.7	1.9	0.7	0.7	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
Glucosa (mg/dL)	85	99	101	95	76	72	83	89	82
Proteinuria EGO (mg/dL)	-	-	15	15	0	0	0	0	0
Tacrolimus (ng/mL)	-	-	1.7	2.9	3.1	7.4	6.9	5.1	7.5

EGO = examen general de orina.

a un trasplante de riñón de un donante emparentado vivo. Asimismo, determinaron que el riesgo de recurrencia del SHUa después del trasplante se evalúa en función de la historia clínica (recurrencia previa) y los valores del complemento, y que la terapia profiláctica es obligatoria para pacientes con un riesgo moderado o alto de recurrencia, siendo que si el eculizumab está disponible para profilaxis, es preferible a la terapia con plasma.⁸

Según el análisis publicado por Massie AB y colaboradores, aun con un número limitado de trasplantes con intercambio de donantes en población pediátrica, nuestro centro de trasplante se considera un hospital con muy alta utilización del programa de donación cruzada tanto en adultos como en pediátricos.⁹

Respecto a la sobrevida del injerto y del paciente, Kute VB y colaboradores demostraron que es similar a utilizar donación viva relacionada en comparación con la donación bajo programa cruzado; nuestros resultados son semejantes.¹⁰

Al analizar la TFG y la sobrevida del injerto libre de rechazo de nuestros receptores pediátricos bajo programa cruzado, éstas son similares a las descritas por Sypek MP y colaboradores¹¹ y al reporte de caso de Nayak AB y su equipo.⁵ El mismo autor Sypek MP demostró una disminución en el tiempo de espera para trasplantar bajo programa cruzado (173 días) en comparación con el trasplante de donante cadavérico, enfatizando que para pacientes altamente sensibilizados (cPRA 95-100%) el tiempo de espera aumenta a 229 días. En el caso presentado tuvo un tiempo de espera de 115 días, menor que el programa nacional australiano, pero si se analizan los tres pacientes pediátricos que en total se han trasplantado bajo programa cruzado (incluyendo un pediátrico con PRA 95%)

en el Hospital Central Militar, éstos tuvieron una media tiempo de espera de 225 días para trasplantarse una vez formalizado el ingreso al programa de trasplante renal cruzado, igual que lo reportado por Sypek Mp y colaboradores.

Nuestro país se incorpora a una lista de países como Corea del Sur, Turquía, Rumania, la India o Australia que en 2010 iniciaron programas locales, regionales o nacionales de trasplante renal pediátrico bajo intercambio de donantes.¹²

Aunque la experiencia a nivel nacional de trasplante renal pediátrico bajo programa pareado únicamente está representada hasta la fecha por el Hospital Central Militar y la UMAE No. 71 del IMSS, es fundamental que otros centros pediátricos de trasplante renal como el Hospital Infantil de México «Federico Gómez» y el Instituto Nacional de Pediatría (IPN) se integren a una red local o regional de intercambio de donantes, que permita expandir esta modalidad cuando exista una contraindicación ABO, HLA o por recurrencia de glomerulopatías para trasplantar de manera directa a un paciente pediátrico.

CONCLUSIONES

El trasplante renal bajo programas de intercambio de donantes es una opción más para aumentar la tasa de trasplante renal pediátrico, pero debe realizarse bajo estrictos protocolos intrahospitalarios médicos-éticos; y una vez que este programa se integre al intercambio interinstitucional de donantes, se requiere una regulación legal nacional para estar en concordancia con la Declaración de Estambul,¹³ cuyo fin es la equidad en la distribución de órganos, la transparencia y la autosuficiencia en cada país en términos de trasplantes.

REFERENCIAS

1. Akkina SK, Muster H, Steffens E, Kim SJ, Kasiske BL, Israni AK. Donor exchange programs in kidney transplantation: rationale and operational details from the north central donor exchange cooperative. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57 (1): 152-158.
2. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2654-2662.
3. Axelrod DA, Schnitzler MA, Xiao H, Irish W, Tuttle-Newhall E, Chang SH et al. An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *Am J Transplant.* 2018; 18: 1168-1176.
4. Newsletter Transplant. EDQM, 2020; 25: 57.
5. Nayak AB, Ettenger RB, McGuire S, Lipshutz GS, Reed EF, Veale J, Tsai EW. Optimizing HLA matching in a highly sensitized pediatric patient using ABO-incompatible and paired exchange kidney transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30: 855-858.
6. Hebert SA, Swinford RD, Hall DR, Au JK, Bynon JS. Special considerations in pediatric kidney transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; 24 (6): 398-404.
7. Chandar J, Chen L, Defreitas M, Ciancio G, Burke G. Donor considerations in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36 (2): 245-257.
8. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C and Frémeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8 (11): 643-657.
9. Massie AB, Gentry SE, Montgomery RA, Bingaman AA, Segev DL. Center-level utilization of kidney paired donation. *Am J Transplant.* 2013; 13 (5): 1317-1322.
10. Kute VB, Gumber MR, Vanikar AV, Shah PR, Patel HV, Engineer DP et al. Comparison of kidney paired donation transplantations with living related donor kidney transplantation: implications for national kidney paired donation program. *Ren Fail.* 2013; 35 (4): 504-508.
11. Sypek MP, Alexander SI, Cantwell L, Ierino FL, Ferrari P, Walker AM et al. Optimizing outcomes in pediatric renal transplantation through the Australian paired kidney exchange program. *Am J Transplant.* 2017; (2): 534-541.
12. Verghese PS. Pediatric kidney transplantation: a historical review. *Pediatr Research.* 2017; 81 (1-2): 259-264.
13. The Declaration of Istanbul on Organ Trafficking and Transplant Tourism (2018 Edition). *Transplantation.* 2019; 103 (2): 218-219.

Correspondencia:

Dr. Lucino Bahena-Carrera

Hospital Central Militar

Blvrd. Manuel Ávila Camacho s/n

esquina General Juan Cabral,

Col. Lomas de Sotelo, 11200,

Alcaldía Miguel Hidalgo, Ciudad de México.

E-mail: bahena.nefro@gmail.com