

## Microangiopatía trombótica post-trasplante renal

L. Carreras Berges,\* R. Romero González,\* C. Requesens Farrés,\*  
E. Andrés Ribes,\* J. Sarmiento Elías,\*\* J. Alsina Rocasalbas \*

Puede parecer aventurado asegurar que la recidiva de enfermedad causal de Insuficiencia Renal Crónica (IRC), post-trasplante renal, comienza a perfilarse como el mayor problema dentro del campo de la trasplantación. Sin embargo, nos vemos obligados a admitir que, cada vez, son más frecuentes sus descripciones mientras asistimos a progresivos éxitos frente al rechazo.

Prácticamente, todas las glomerulopatías primitivas (1), y con mayor razón, las secundarias, son hoy consideradas como probablemente recidivantes, aunque no sea menos cierto que su curso evolutivo sea más benigno. Algunas, hialinosis segmentaria y focal, oxalosis y membrano-proliferativas tipo II (2), llegan a tenerse, aún con dudas (3), como indefectiblemente recidivantes.

La presente descripción de una recidiva de Síndrome Hemolítico Urémico (SHU), después de un trasplante renal, en un paciente adulto y en ausencia de rechazo, se añade, por vez primera, a la serie de procesos cuya reaparición debe ser tenida en cuenta.

### Caso clínico

Varón de 37 años de edad, sin antecedentes patológicos valorables, que, tras 2 meses de progresivas molestias, astenia, anorexia, aparición de hematomas a traumas mínimos, mialgias y progresiva palidez, ingresa en el Servicio, en febrero de 1977, en oligoanuria, subictérico y con discreta tendencia hipertensiva. El paciente era portador de antígeno Australia positivo.

Fue diagnosticado de SHU al comprobarse un hematocrito de 15 %, con hemoglobina de 4,8 g % y presencia de numerosos esquistocitos. Plaquetas: 80.000/mm<sup>3</sup>, que descendieron hasta

46.000/mm<sup>3</sup>. Reticulocitos: 150 ‰. Aumento de PDF, haptoglobina: 30 mg/ml, Coombs directo y etanol negativos. Urea plasmática: 2,90 g/l; creatinina: 12 mg %, y proteinuria de 1,57 g/24 h. Función hepática normal.

El estudio repetido de las fracciones Clq, C4, C3 y C3A del complemento resultó normal, a excepción de una única determinación de C4 al décimo día de su ingreso.

Se confirmó el diagnóstico mediante biopsia renal: Ópticamente se observaron trombosis de pequeñas arteriolas, engrosamiento e imágenes en doble contorno en membranas basales de capilares glomerulares, que con frecuencia aparecían plegadas y algunas de cuyas luces se hallaban ocluidas por material fibrinoide (fig. 1). El microscopio electrónico ponía de manifiesto una banda subendotelial de material electronluciente (fig. 2) y, mediante inmunofluorescencia, se comprobaba la existencia de fibrinógeno y, en los glomérulos necrosados, de inmunoglobulinas.

El tratamiento con heparina no sólo resultó ineficaz, sino que provocó frecuentes y graves complicaciones, un hematoma retroperitoneal entre otras, que hicieron irregular su administración. La práctica de hemodiálisis quedó defi-

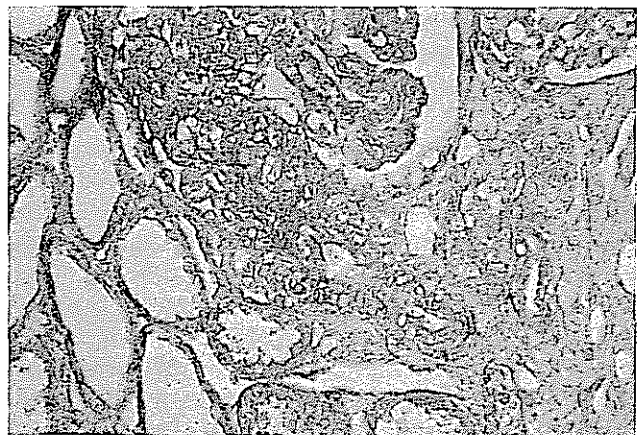


Fig. 1

\* Servicio de Nefrología, y

\*\* Servicio de Anatomía Patológica. Ciudad Sanitaria «Príncipes de España». Barcelona.

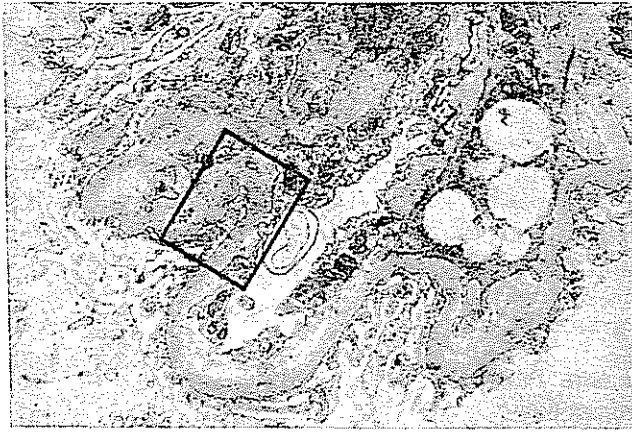


Fig. 2

nitivamente instaurada desde su ingreso, ya que no llegó a recobrar la diuresis.

Por la naturaleza de su proceso y por las referidas complicaciones, requirió un total de 37 unidades de sangre total, no desleucocitada ni congelada, a lo largo del año siguiente, incrementándose hasta un total de 45 unidades durante el segundo año. Bajo un riguroso control de detección de anticuerpos anti-HLA, que resultó siempre negativo, se pudo comprobar la naturaleza de «no responder» del paciente. No había, en el año y medio anterior, signo alguno de hemólisis ni trombocitopenia.

En diciembre de 1978, a los 2 años del inicio de su proceso, se le practicó trasplante renal, con riñón de cadáver con una sola identidad HLA en el locus B y «cross-match» negativo. No se hallaron focos infecciosos en el receptor. La obtención de diuresis fue inmediata, instaurándose tratamiento con prednisona: 0,25 mg/kg/día y azatioprina: 2 mg/kg/día.

Tres días más tarde presentó fiebre, descenso de la diuresis e hipertensión arterial, lo que se consideró como un posible episodio de rechazo agudo y fue tratado con prednisona: 5 mg/kg/día, dosis que se fueron reduciendo progresivamente. Hubo remisión completa de estas alteraciones y no se observaron modificaciones hematológicas ni bioquímicas.

Trece días después del trasplante, habiendo alcanzado una función renal normal, apareció un nuevo episodio de fiebre, hipertensión arterial y moderada proteinuria, que, otra vez, hizo sospechar la presencia de rechazo agudo, recibiendo las mismas elevadas dosis de corticoides. En ese momento, las plaquetas eran de 320.000/mm<sup>3</sup> y los reticulocitos se mantenían en 50 %. Pese a la remisión del cuadro febril, apareció, al día siguiente, *E. coli* en el cultivo de un drenaje de la herida operatoria, que se confirmó 2 días más tarde, exigiendo el inmediato tratamiento antibiótico. A partir de este momento, se inició un progresivo descenso de la función renal, que se

acompañó de hipertensión arterial de difícil corrección.

A los 20 días del trasplante, presentó una súbita agravación de su estado general, hematomas espontáneos, palidez, hematuria, severa disminución de la diuresis, caída del filtrado glomerular, descenso del hematocrito de 26 % a 15 %, incremento de reticulocitos hasta 400 % y aparición de numerosos esquistocitos. Haptoglobina: 40 mg/ml, Coombs directo y etanol negativos. Plaquetas: 18.000/mm<sup>3</sup>. (fig. 3).

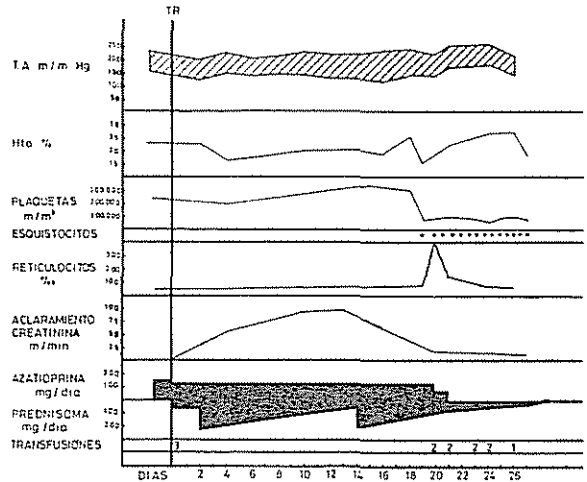


Fig. 3

La hemodiálisis se hizo precisa a partir de ese momento y, pese a la instauración de tratamiento con heparina y suspensión de azatioprina, continuaron la hemólisis y la plaquetopenia, agravándose el cuadro, lo que imposibilitó un intento de trasplantectomía, cayendo el paciente en agitación y coma, falleciendo el 27.º día después del trasplante, comprobándose, ese mismo día, una agranulocitosis de origen séptico.

La necropsia confirmó la muerte por sepsis por *Klebsiella pneumoniae* (cultivo postmortem), con foco bronconeumónico basal derecho. El examen histológico renal demostró la existencia de lesiones de microangiopatía (fig. 4), similares,

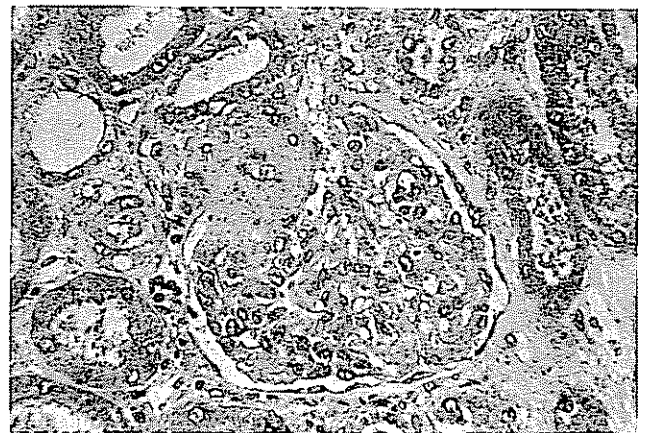


Fig. 4

por completo, a las halladas en el primer episodio de SHU: Trombos en arteriolas aferentes, engrosamiento de membranas basales, algún doble contorno. Es reseñable que sólo existía daño vascular, no hallando infiltrados intersticiales ni otros signos de rechazo agudo. (fig. 5).

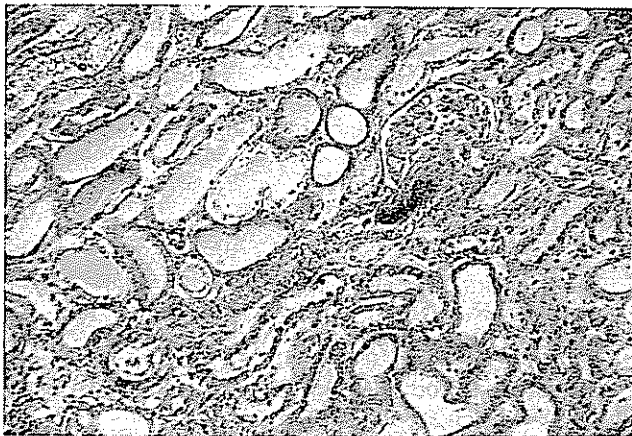


Fig. 5

### Comentario

La etiología del SHU permanece incierta a pesar de los 24 años transcurridos desde que la describiera Gasser (4). Numerosos y variados orígenes se le han querido atribuir. Así, se le ha relacionado con virasis (5), vacunaciones (6, 7), infecciones bacterianas (8), ingesta de anovulatorios (9), incluso se han descrito zonas endémicas (10, 11, 12, 13) y se ha señalado una incidencia familiar (14, 15, 16, 17, 18, 19). Su evolución con recidivas es un hecho hallado con repetida frecuencia en la literatura (7, 19, 20, 21, 22). No obstante, parece desaparecer por completo al llegar el deterioro de la función renal a su estadio terminal, no existiendo ninguna descripción de recidivas en aquellos pacientes que fueron nefrectomizados o que, anéfricos funcionales, se mantienen en programa de hemodiálisis periódicas.

Sin embargo, en nuestra revisión hemos hallado 12 casos, incluido el presente, de aparición de SHU post-trasplante renal. La enfermedad original era, en siete de ellos, una glomerulonefritis crónica (23, 24, 25, 26, 27, 28), una nefritis hereditaria en otro (28) y una nefroangiosclerosis (25) en el noveno. Sólo 2 casos, con anterioridad al aquí descrito, tenían por origen de su IRC un SHU. Ambos tuvieron lugar en niños, el primero descrito por Cerilli en 1972 (29) y el segundo por Folman en 1978 (30). En los dos queda imprecisa su posible aparición dentro de un rechazo agudo, pero ambos obtuvieron me-

oría bajo tratamiento con altas dosis de prednisona y azatioprina, si bien el segundo de ellos recibió ácido salicílicético y dipiridamol.

La frecuencia con que el rechazo agudo está relacionado con la aparición «de novo» del SHU, hecho ocurrido en 7 de los 9 primeros casos mencionados (23, 24, 25, 27, 28), permite suponer que el daño vascular proporcionado por el rechazo, depósitos de fibrina en los pequeños vasos, engrosamientos endoteliales arteriulares por la isquemia, posteriores necrosis vasculares, etc., conduciría al establecimiento de tortuosos y angostos vasos que provocarían la deformación de los hematíes y su ulterior destrucción de modo similar al descrito por Brain (31). La consecuente formación de trombos sería, según ello, la responsable del raptó de plaquetas.

Se explicaría de este modo, no sólo la trombocitopenia descrita en algunos casos de rechazo agudo (14), sino la presencia de raros esquistocitos y moderado descenso de plaquetas observado en los rechazos crónicos. La inmediata oclusión vascular en los rechazos hiperagudos evitaría, lógicamente, este proceso. Para algunos (27), la esplenectomía previa al trasplante favorecería la aparición de hematíes deformados en los vasos del injerto y no eliminados, como elementos anormales, por el bazo, lo que no concuerda con lo observado en la serie revisada, en la que sólo 3 pacientes habían sido previamente esplenectomizados.

Lo que, de modo evidente, puede favorecer la aparición de daño en pequeños vasos es el bloqueo del SRE provocado por las altas dosis de corticoides empleadas en el rechazo (32), que impediría la normal fagocitación de los complejos solubles, monómeros de fibrina circulantes, tales como los agregados «tromboplastina-induced fibrina», primer paso para el depósito de fibrina en las paredes vasculares.

Del mismo modo, también un estado mantenido de sepsis podría desencadenar un SHU (25) por daño endotelial y agotamiento del SRE.

En nuestro caso, debe destacarse el hecho de que la recidiva de SHU haya sido descrita, por vez primera, en un adulto después de trasplante renal. El comportamiento del paciente como «no responder» demostrado con anterioridad al trasplante y la ausencia de lesiones histológicas que no pudieran ser atribuibles a una microangiopatía trombótica, permiten inclinarnos por suponer que la recidiva de SHU no apareció en el curso de un rechazo agudo, sino, en todo caso, que fue desencadenada por el cuadro séptico que mantuvo por espacio de 1 semana. El intervalo de 2 años entre el inicio del proceso y el trasplante permite, en apariencia, suponer la extinción de cualquier otra causa responsable del primer SHU.

## Conclusiones

El SHU debe ser considerado, a través de diferentes causas, como potencialmente recidivante post-trasplante renal. Incluso su aparición «de novo» debe ser temida durante todo rechazo agudo o frente a un cuadro séptico.

La desaparición de signos de actividad del SHU al alcanzarse la fase final de insuficiencia renal o al nefrectomizar, junto con su posterior reaparición al realizar un trasplante y su nueva remisión al trasplantectomizar, evidencian la condición del riñón como «organ target» de este proceso.

En este mismo sentido, consideraremos como tratamiento definitivo la nefrectomía, siempre que el tratamiento con heparina resulte ineficaz.

Por todo ello, deberá valorarse al practicar un trasplante en todo paciente afecto de SHU: La posibilidad de que este proceso sea de incidencia familiar si se trata de un donante vivo y, si de donante cadáver, la aparición de recidivas en el curso de rechazos agudos, tratamientos con altas dosis de esteroides o cuadros sépticos mantenidos.

## Bibliografía

1. Cameron, J. S.; Turner, D. R.: Recurrent glomerulonephritis in allografted kidney. *Clin. Nephrol.*, 7, 47, 1977.
2. Berthoux, F. C.; Ducret, F.; Colon, S.: Renal transplantation in mesangioproliferative glomerulonephritis and hypocomplementemia. *Kidney Int.*, 7, 323, 1975.
3. Curtis, J. J.; Wyatt, R. J.; Bhatena, D.; Lucas, B. A.; Holland, N. H.; Luke, R. G.; Forristal, J.: «El trasplante renal en enfermos con glomerulonefritis membranoproliferativa de tipos I y II. Determinaciones seriadas del complemento y factor nefrítico. El problema de la recidiva de la enfermedad. *Amer. J. Med.*, 9, 101, 1979.
4. Gasser, V. C.; Gautier, E.; Steck, A.; Siebenmann, R. E.; Oeschlin, R.: Hämolytische-urämische syndrome: Bilaterale nierenrindennecrosen bei akutem erworbenen hämolytischen anämien. *Schweiz. Med. Wschr.*, 85, 905, 1955.
5. Ray, C. G.; Tucker, V. L.; Harris, D. J.; Cuppage, F. E.; Chin, T. D. Y.: Enterovirus associated with the hemolytic-uremic syndrome. *Pediatrics*, 46, 378, 1970.
6. Janssen, F.; Potuliege, P. R.; Vainsel, M.; Vis, H. L.: Le pronostic a court et a long terme du syndrome hemolytique et uremique. *Arch. Franç. Péd.*, 31, 59, 1974.
7. de Jong, M. C. J. W.; Monnens, L. A. H.: Recurrent Haemolytic Uraemic Syndrome. *Pädiatrie und Pädiologie*, 11, 521, 1976.
8. Shumway, C. N.; Terplan, K. L.: Hemolytic uraemia, thrombocytopenia and renal disease in childhood: the hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics Clinics of North America*, 11, 577, 1964.
9. Brown, C. B.; Robson, J. S.; Thomson, D.; Clarkson, A. R.; Cameron, J. S.; Ogg, C. S.: Haemolytic Uraemic Syndrome in women taking oral contraceptives. *Lancet*, 1, 1479, 1973.
10. Buitendag, B.: Die hemolitites-uremiese sindroom. *S. Afr. Med. J.*, 43, 376, 1969.
11. Gianantonio, C. A.; Vitacco, M.; Mendilaharsu, F.; Gallo, G. E.; Sojo, E. T.: The hemolytic uremic syndrome. *Nephron*, 2, 174, 1973.
12. Tune, B. M.; Leavitt, T. J.; Gribbie, T. J.: The hemolytic-uremic syndrome in California. A review of 28 non heparinized cases with longterm follow-up. *J. Pediat.*, 82, 304, 1973.
13. van Wiegeren, P. M. Y.; Monnens, L. A. H.; Schretlen, E. D. A. M.: Haemolytic Uraemic syndrome. Epidemiological and clinical study. *Arch. Dis. Child.*, 49, 432, 1974.
14. Bergstein, J.: Hemolytic Uremic Syndrome in Adult Sisters. *Transplantation*, 17, 487, 1973.
15. Hagge, W. W.; Holley, K. E.; Burke, E. C.; Stickler, G. B.: Hemolytic Uremic Syndrome in two siblings. *N. Engl. J. Med.*, 277, 138, 1967.
16. Farr, M. J.; Roberts, S.; Morley, A. R.; Deward, P. J.; Roberts, D. F.; Uldall, P. R.: The hemolytic uremic syndrome. A family study. *Quart. J. Med.*, 44, 161, 1975.
17. Courtecuisse, V.; Dommergues, J. P.; Riuron, J.; Chaon, P.: Syndrome Hemolytique et uremique familiale avec biopsie renale normale. *Arch. Franç. Péd.*, 32, 749, 1975.
18. Kaplan, B. S.; Chesney, R. W.; Drummond, K. N.: Hemolytic Uremic syndrome in families. *N. Engl. J. Med.*, 292, 1090, 1975.
19. Carreras, L.; Romero, R.; Requesens, C.; Oliver, J. A.; Clavo, M.; Alsina, J.: Síndrome hemolítico urémico familiar, recidivante e hipocomplementémico. En prensa.
20. Ølgaard, K.; Madson, S.; Jacobsen, S. V.: Recurrent attacks of hemolytic anemia, thrombocytopenia and uremia.—Hemolytic uremic syndrome? *Acta Med. Scand.*, 196, 541, 1974.
21. Drukker, A.; Winterborn, M.; Bennett, B.; Churg, J.; Spitzer, A.; Greifer, I.: Recurrent hemolytic uremic syndrome. A case report. *Clin. Nephrol.*, 4, 68, 1975.
22. Kaplan, B. S.: Hemolytic Uremic Syndrome with recurrent episodes: An important subset. *Clin. Nephrol.*, 8, 495, 1977.
23. Lichtman, M. A.; Hoyer, L. W.; Sears, D. A.: Erythrocyte deformation and hemolytic anemia coincident with the microvascular disease of rejecting renal homotransplants. *Am. J. Med. Sci.*, 256, 239, 1968.
24. Hutton, M. M.; Prentice, C. R. M.; Allison, M. E. M.; Duguid, W. P.; Kennedy, A. C.; Struthers, N. W.; McNicol, G. P.: Renal homotransplant rejection associated with microangiopathic hemolytic anemia. *Br. Med. J.*, 3, 87, 1970.
25. Pillay, V. K. G.; Kurtzman, N. A.; Manaligod, J. R.; Jonason, O.: Selective thrombocytopenia due to localized microangiopathy of renal allografts. *Lancet*, 2, 988, 1973.
26. Petersen, V. P.; Olsen, T. S.: Late renal transplant failure due to the hemolytic uremic syndrome. *Acta med. Scand.*, 189, 377, 1971.
27. Magalhaes, R. L.; Braun, W. E.; Straffon, R. A.; Hoffman, G. C.; Shainoff, J. R.: Microangiopathic hemolytic anemia in renal allotransplantation. Report of a successfully treated case and review of the literature. *Am. J. Med.*, 58, 862, 1975.
28. Kaplan, B. S.; Chassot, P. G.; Knaack, J.; Moschouse, D.; Beaudoin, J. G.; Guttman, R. D.: Extensi-