

ARTÍCULO ORIGINAL

IMPACTO DE LA GLOMERULOPATÍA POST TRASPLANTE EN LA SOBREVIDA DEL INJERTO RENAL

POST-TRANSPLANT GLOMERULOPATHY IMPACT IN RENAL GRAFT SURVIVAL

Nora Imperiali¹, Cesar Mombelli¹, Agustina Heredia Martinez¹, Lorena Ocampo¹, Ruben Elizalde¹, Silvia Christiansen², Maria C Giordani¹, Rosana Groppa¹, Guillermo Rosa Diez¹.

¹ Servicio de Nefrología, sección Trasplante

² Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2014; 34 (4) Pág. 191 - 198

RESUMEN

Introducción: Las glomerulopatías primarias son causa de enfermedad renal crónica en receptores de trasplante renal (30%-50%), siendo un determinante importante en la supervivencia del injerto. Recientes estudios revelan que la recurrencia fue la 3ª causa más frecuente de pérdida del injerto a 10 años de seguimiento postrasplante. **Objetivo:** Analizar el impacto de la glomerulopatía postrasplante como predictor de pérdida del injerto. **Material y Métodos:** Entre enero de 1990 y abril del 2013 se realizaron 849 biopsias renales en 375 pacientes trasplantados, diagnosticándose 50 casos de glomerulopatía. Se comparó dicha población con un grupo histórico de receptores de trasplante renal entre 2000 al 2011, sin glomerulopatía. Se analizó la supervivencia del injerto renal en ambas poblaciones. **Resultados:** Se diagnosticaron 50 glomerulopatías post trasplante en 47 pacientes. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre este grupo y el grupo histórico en: edad del receptor; sexo del donante; tipo del donante; número de miss match; tiempo de isquemia del órgano; tasa de rechazo agudo; retardo de la función del injerto; ni en la mortalidad del receptor. Si hallamos diferencias significativa en sexo masculino, 88 vs 55% ($p < 0.05$). La tasa de pérdida del injerto renal fue significativamente más frecuente entre los pacientes que presenta-

ron enfermedad glomerular 38 vs 8% ($p < 0.01$).

Conclusión: En nuestra población, la aparición de glomerulopatía post trasplante se asoció a una disminución de la supervivencia del injerto observándose una mayor tasa de pérdida en la glomerulopatía membranoproliferativa.

PALABRAS CLAVES: Glomerulopatía (GN); Enfermedad Renal Crónica (ERC); Trasplante Renal (TXR).

ABSTRACT

Introduction: Primary glomerulopathy is cause of renal chronic disease in renal transplant recipients (30%-50%), being an important determinant in graft survival. Recent studies reveal that recurrence was the third most frequent cause of graft lost after 10 years post-transplant monitoring process. **Objective:** To analyze post-transplant glomerulopathy impact as a graft lost predictor. **Material and Methods:** Between January 1990 and April 2013, 849 renal biopsies were carried out on 375 transplanted patients, 50 glomerulopathy cases were diagnosed. This population was compared with an historical renal transplant recipients group between 2000 to 2011, without glomerulopathy. Renal graft survival was analyzed in both populations. **Results:** 50 post-transplant glomerulopathies were diagnosed in 47 patients. We did not find statis-

tically significant differences between this group and the historical one concerning recipient age, donor sex, donor type, miss match number, organ ischaemia time, acute rejection rate, delayed graft function, and neither in the recipient mortality. We did find significant differences in male sex, 88% vs 55% ($p \leq 0.05$). Renal graft lost rate was significantly more frequent among patients presenting glomerular disease 38 vs 8% ($p \leq 0.01$). **Conclusion:** In our population, post transplant glomerulopathy was associated to graft survival reduction and a higher membranoproliferative glomerulopathy lost rate was observed.

KEY WORDS: Glomerulopathy (GN), Chronic Renal Disease (ERC) Renal Transplant (TXR)

INTRODUCCIÓN

Las glomerulonefritis constituyen una de las primeras causas de enfermedad renal crónica.

Es difícil establecer su verdadera incidencia, ya que muchos pacientes llegan al estadio V de la enfermedad renal crónica sin tener un diagnóstico de la enfermedad de base. En nuestro país, la tasa de pacientes en diálisis por insuficiencia renal crónica secundaria a glomerulonefritis es de 7,2 %, mientras que la enfermedad renal de etiología desconocida constituye el 15,9% de todas las causas (Datos del Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUCAI 2009-2010: Informe del año 2011. SINTRA. CRESI).

Según registros internacionales, la enfermedad glomerular constituye entre el 30-50 % de las causas de insuficiencia renal crónica en los pacientes que reciben un trasplante renal.¹ La tasa de recurrencia luego del trasplante es variable, siendo de 6-20 %.^{2,3,4} Cuando se diagnostica una glomerulonefritis en el injerto y se desconoce la causa de insuficiencia renal crónica en el receptor, es difícil establecer si se trata de una recidiva, una enfermedad de novo, o aún más, puede existir la posibilidad de que la misma haya estado presente en el injerto renal al momento del trasplante.

La Glomerulonefritis constituye una causa de pérdida del injerto renal cada vez más reconocida, el riesgo de pérdida del injerto por recurrencia aumenta con los años de seguimiento, siendo

a los 10 años de 8,4 % (Intervalo de confianza 95 % 5,9 al 12,0 %), según datos del registro australiano y Neozelandes (ANZDATA) publicados por Esther Briganti en el año 2002.¹ Los pacientes con enfermedad glomerular recurrente o de novo tienen un riesgo 1,9 veces (1,57 – 2,4) mayor de pérdida del injerto, comparándolos con pacientes que no la presentan ($P=0,0001$).⁴

El objetivo del presente trabajo es analizar en nuestra población de pacientes trasplantados renales la sobrevida del injerto renal en pacientes con y sin glomerulopatía post trasplante .

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron 849 biopsias renales, realizadas en 375 pacientes adultos trasplantados entre enero 1990 y abril 2013. Se diagnosticó enfermedad glomerular en 50 biopsias pertenecientes a 47 pacientes (5,88% de los diagnósticos de biopsias). Se analizó la sobrevida del injerto renal en pacientes con y sin glomerulopatía. Se definió pérdida del injerto como requerimiento de diálisis. Para este análisis, se censuró la pérdida del injerto por muerte del paciente.

Todas las biopsias fueron analizadas con microscopía óptica con cortes seriados y tinción de hematoxilina-eosina, ácido periódico de Schiff (PAS), tricrómico de Masson y metenamina de plata. La inmunofluorescencia se procesó con inmunoreactantes para IgG, IgA, IgM, complemento (C3 y C1q) y fibrinógeno.

Todos los pacientes recibieron triple esquema inmunosupresor con inhibidores de calcineurina (hasta mediados de los años 90 con ciclosporina y en períodos posteriores Fk), un antiproliferativo (azatioprina hasta principios de los noventa y luego micofenolato mofetil o sódico) y corticoides.

Se analizó la sobrevida del injerto renal en la población de pacientes con glomerulopatía comparándola con la de un grupo testigo histórico de 225 pacientes trasplantados renales sin glomerulopatía realizados entre 2000 al 2011. Las biopsias fueron realizadas por causa: caída de filtrado glomerular, alteración en el sedimento urinario, proteinuria con o sin síndrome nefrótico.

Se descartó del análisis pacientes con afectación glomerular secundaria glomerulitis como patrón de rechazo y pacientes con diagnóstico de glomerulopatía del trasplante como expresión

de rechazo crónico.

Análisis estadístico: Para determinar el riesgo de pérdida de la función del injerto, se analizaron los factores de riesgo mediante un análisis univariado: edad del receptor, edad del donante, sexo de donante y receptor, tipo de donante (vivo, cadavérico), número de miss match, tiempo de isquemia fría, tasa de rechazo agudo, retardo de la función del injerto, mortalidad del receptor. Se realizó un análisis multivariado de regresión de Cox, ajustado con las variables significativas del modelo univariado. El test de Chi cuadrado fue usado para el análisis estadístico entre las variables. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se diagnosticaron 50 glomerulopatías posttrasplante en 47 pacientes. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las variables analizadas entre el grupo de pacientes con glomerulopatía y el grupo histórico: edad del receptor; edad del donante, sexo del donante, tipo de donante, número de miss match, tiempo de isquemia fría, tasa de rechazo agudo, retardo de la función del injerto y mortalidad del receptor. Encontramos diferencias significativas entre el sexo de los receptores siendo más frecuente el sexo masculino entre los pacientes que presentaron glomerulopatía post trasplante 88 % vs 55 % ($p < 0,05$). (**Tabla 1**)

La tasa de pérdida del injerto renal fue significativamente más frecuente entre pacientes que presentaron glomerulopatía: 38,29% de los pacientes con glomerulopatía perdieron el injerto en un tiempo variable de meses, mientras que la pérdida del injerto entre los pacientes sin glomerulopatía fue del 8 % ($p < 0,01$) (**Tabla 1**)

Del grupo de pacientes con glomerulopatía perdieron el injerto 18 pacientes. En 13 de ellos (72%) la causa de la pérdida del injerto fue la glomerulopatía; 1 paciente perdió el injerto por nefropatía por BK y 4 pacientes por rechazo crónico.

La glomerulonefritis más frecuentemente hallada fue la Glomerulonefritis Membrano Proliferativa Tipo I (GNMP): 19 casos (38 %), la segunda en orden de frecuencia fue la Esclerosis Focal y Segmentaria (EFS): 9 casos (18 %), Nefropatía por IgA: 7 casos (14 %), Microan-

giopatía Trombótica (MAT): 6 casos (12 %), Glomerulonefritis Membranosa: 5 casos (10 %), otras (8 %): un cambios mínimos, una proliferativa mesangial con depósitos de C3 e IgM en mesangio, una glomerulonefritis membranoproliferativa lúpica y una amloidosis AA. (**Tabla 2**)

El tiempo medio del diagnóstico de la glomerulopatía fue 19 meses (rango 1 día - 252 meses).

La glomerulonefritis que se diagnosticó en forma más alejada luego del trasplante fue la Nefropatía por IgA: 89 meses (2,5 - 212 meses). El tiempo medio de aparición de la GNMP fue de 50,25 meses (1 semana - 252 meses) y el de la glomerulonefritis membranosa fue de 64,8 meses (12 - 96 meses). Por otro lado, la glomerulopatía que se presentó en forma más precoz fue la recidiva de EFS. En cuatro de ocho pacientes se presentó inmediatamente luego del trasplante con proteinuria desde las primeras horas del trasplante, confirmándose el diagnóstico dentro de la semana del mismo. (**Tabla 2**).

La GNMP fue recidiva de la enfermedad de base en tres pacientes. Un paciente tenía una glomerulopatía familiar. Un paciente recibió un trasplante con donante vivo relacionado, recidivó la enfermedad dentro de la primera semana y perdió injerto por la glomerulopatía cuatro años después. Recibió un nuevo trasplante con donante vivo, tuvo una recidiva precoz de la enfermedad de base que no le provocó pérdida del injerto.

El 57,89 % de las GNMP fueron asociadas a infecciones. En 9 casos asociada a virus C. En un paciente se asoció a infección por parvovirus y en otra, a infección del tracto urinario en el contexto de fístula urinaria.

Fue la glomerulopatía que más se asoció a pérdida del injerto renal.

De los 19 pacientes con GNMP, diez perdieron el injerto (52,63%). En 8 casos la causa de la pérdida fue la glomerulopatía (80%). En 5 de 8 pacientes que perdieron el injerto por GNMP la misma estuvo asociada a virus C.

La pérdida del injerto ocurrió dentro del año de diagnóstico de la glomerulopatía en 5 de los 8 pacientes.

La EFS fue la segunda causa hallada de enfermedad glomerular, la cual fue diagnosticada en nueve pacientes. En todos fue recidiva de la enfermedad de base, si bien en un paciente la

biopsia de los riñones nativos fue informada como normal por microscopia óptica, curso un síndrome nefrótico corticoresistente a los trece años de edad con evolución a insuficiencia renal en estadio V por esta causa.

Como factores de riesgo descriptos para recidiva de la enfermedad 5 de 9 pacientes comenzaron la enfermedad en la adolescencia, 2 tenían proliferación mesangial en la biopsia y en todos hubo un corto período hacia la evolución de la insuficiencia renal crónica estadio V (promedio 5 años).

Seis pacientes recibieron un riñón de un donante vivo relacionado.

Las recidivas se diagnosticaron por biopsia (cinco se confirmaron por microscopia electrónica). En cinco pacientes la recidiva ocurrió dentro de la primera semana del trasplante. Ocho pacientes recibieron plasmaféresis, cuatro de ellos se iniciaron las sesiones en quirófano antes del desclampeo del injerto renal. Solo un paciente perdió el injerto por la glomerulopatía. Se trata de un paciente de 32 años de edad que recibió un trasplante de donante vivo relacionado. Había presentado síndrome nefrótico a los 29 años de edad y EFS con proliferación mesangial. Tuvo una evolución tórpida, progresando a la enfermedad renal en estadio V en cinco años. Recibió un trasplante de donante vivo relacionado, recidivando en forma inmediata. Recibió plasmaféresis, comenzando en forma previa al trasplante, asociado a corticoides, ciclofosfamida y rituximab. En los primeros estadios postrasplante, la proteinuria se controlaba con plasmaféresis, presentando luego resistencia a dicho tratamiento. Ingresa a diálisis 5 años después del trasplante.

De los cinco casos de glomerulopatía membranosa, 2 fueron recidiva de la enfermedad de base, 2 fueron asociadas a virus C, y en un caso se desconocía la causa primaria de enfermedad renal. Ningún paciente perdió el injerto secundariamente a la glomerulopatía.

Se diagnosticó MAT en 5 pacientes; se relacionó la misma al uso de inhibidores de calcineurina 1 paciente recibía FK y 4 ciclosporina: ninguno de ellos perdió el injerto. En todos los pacientes a excepción de uno la microangiopatía trombótica se presentó antes de los dos meses del trasplante (en un paciente se presentó a los 5 meses). Solo una paciente presentó pérdida del

injerto secundario a MAT. La enfermedad de base era un síndrome urémico hemolítico atípico familiar. Recibió un trasplante renal de donante fallecido. El esquema inmunosupresor fue a base de Sirolimus, micofenolato mofetil y corticoides. Presentó buena evolución hasta el sexto año post trasplante, desarrollando un cuadro agudo de microangiopatía trombótica con falla renal, a pesar del tratamiento instituido pierde el injerto dicho episodio. Se realizó un estudio genético en el que se identificó 1 mutación heterocigota en el exón 4: un polimorfismo 485C>G del gen de C3 que no había sido descripta previamente.

La nefropatía por IgA fue la que se presentó en forma más tardía en el período post trasplante. Tres fueron recidivas: en dos casos no se conocía la enfermedad de base, y en dos pacientes fue de novo. Tres pacientes presentaron formas de IgG₄ con proliferación extracapilar, (uno con recidiva de Schonlein-Henoch). De ellos, dos fueron los únicos pacientes de la serie que perdieron el injerto en relación a la glomerulopatía.

Del resto de los pacientes, el paciente que presentó la recidiva de la glomerulopatía lúpica había recibido un retrasplante de donante vivo relacionado histoidéntico, desarrollando la glomerulopatía a los 11 meses del trasplante y con pérdida del injerto por la recidiva a los cuatro años.

La paciente con amiloidosis tenía como enfermedad de base una artritis psoriásica, desarrollando una amiloidosis renal tipo AA tardíamente. Falleció por shock séptico con riñón funcionando.

Otra paciente presentó una glomerulopatía proliferativa mesangial con depósitos de IgM y C3. Se desconoce la enfermedad de base. No presentó pérdida del injerto.

Otro paciente con una hepatopatía de origen desconocida y una nefropatía secundaria a glomerulonefritis mesangial sin depósitos de IgA, recibe un trasplante hepatorenal cursando un síndrome nefrótico corticoresistente con ME que muestra fusión de los pies de podocitos.

DISCUSIÓN

La sobrevida del trasplante renal al año mejoró en forma importante en las últimas décadas, asociada al uso de inmunosupresores más

eficaces. Si bien la sobrevida a largo plazo también mejoró, no lo hizo en la misma magnitud.⁵ La glomerulonefritis es ahora considerada un importante determinante en la sobrevida del injerto, constituyendo en la actualidad la tercera causa de pérdida del injerto renal a los 10 años.¹

En este trabajo retrospectivo analizamos las biopsias renales realizadas en pacientes trasplantados en un período de hasta 23 años. Las glomerulopatías constituyeron el 6 % de los diagnósticos obtenidos. Analizamos la sobrevida del injerto renal en pacientes con glomerulopatía, comparándola con un grupo de pacientes sin glomerulopatía.

Al analizar los datos demográficos entre la población de pacientes con enfermedad glomerular y los del grupo control, la única diferencia significativa fue el sexo del receptor, siendo más frecuente la aparición de glomerulopatía en el sexo masculino (88 % vs 55 % $p < 0,05$) en coincidencia con otros registros.⁴ También, en coincidencia con otros registros, no hubo diferencia entre la prevalencia de enfermedad glomerular entre pacientes que reciben un órgano de donante fallecido o donante vivo (donante cadavérico 46 % vs 49 %).⁴ Salvo en la recurrencia de la EFS que fue precoz, el resto de las glomerulopatías recurrieron tardíamente, siendo el tiempo promedio de aparición 19 meses (1 día-252 meses).

El 38 % de los pacientes con glomerulopatía perdieron el injerto mientras que en el grupo control la pérdida del injerto fue solo del 8 % ($p < 0,01$). La glomerulopatía fue la causa de pérdida del injerto en el 72 % de los pacientes que la presentaron, constituyéndose de esta manera en un factor de riesgo importante para la pérdida del injerto fundamentalmente a largo plazo.

Si bien algunos en algunos estudios no se pudo demostrar que la glomerulonefritis constituye una causa de pérdida del injerto renal.⁶ Estudios con importante número de pacientes demuestran actualmente el impacto negativo de la enfermedad glomerular en la sobrevida del injerto.

En un estudio multicéntrico realizado en centros de trasplante de Estados Unidos se incluyeron en el análisis 167 pacientes con glomerulonefritis posttrasplante que fueron comparados con 4.746 pacientes sin glomerulonefritis. Se observó que la pérdida del injerto fue mayor

en el grupo de pacientes con glomerulonefritis: 55 % vs 25 % ($p < 0,001$). La sobrevida actuarial en pacientes con glomerulonefritis recurrente fue 86,5 %, 78,5 %, 65 %, 47,7 %, y 39,8 % al año 2, 3, 4 y 5, mientras que en la población de pacientes sin glomerulonefritis fue de 85,2 %, 81,2 %, 76,5 %, 72 %, y 67,6 % (Log-rank test, $P < 0,0001$).⁴ El análisis del registro Australiano de 1505 pacientes trasplantados cuya enfermedad de base fue glomerulonefritis demostrada por biopsia, se reportó una pérdida del injerto por recurrencia en 52 pacientes, constituyéndose la glomerulonefritis en la tercera causa de pérdida del injerto renal luego de la provocada por rechazo crónico y la pérdida del injerto por muerte del paciente. La incidencia de pérdida del injerto a los 10 años por recurrencia fue 8,4 % (IC 95 % 5,9 - 12).¹

En algunas series se observó mayor pérdida del injerto renal cuando el donante es vivo, comparándola con injertos provenientes de donante fallecido (16,2 % vs. 4 % at 5 años; $[\chi]^2 = 12,5$, $P = 0,00046$), siendo esta diferencia más importante cuando se analiza la pérdida del injerto dentro del año de trasplante.⁷ Sin embargo, en nuestra serie de pacientes no vimos diferencia en la tasa de pérdida del injerto entre pacientes que recibieron un trasplante de donante vivo o cadavérico. De los trece pacientes que perdieron el injerto por glomerulopatía, 7 eran provenientes de donante vivo y 6 de donante fallecido. No se puede descartar que el tamaño de la muestra no permita ver esta diferencia.

La glomerulonefritis membrano proliferativa tipo I está asociada a pobre sobrevida del injerto (hazard ratio 2,91 (95 % IC 1,53-5,55 $p = 0,001$)).¹ La tasa de recurrencia (26-75 %) y el tiempo de aparición son variables, pudiéndose presentar desde la primera semana hasta períodos muy alejados del trasplante.¹ En nuestra serie, la GNMP fue la más frecuentemente hallada (38 %), y fue también la que más se asoció a pérdida del injerto (52%). En este grupo el 80% de las pérdidas fue secundaria a la, glomerulopatía, la cual ocurrió precozmente en la mayoría de los casos (5 de los 8 pacientes perdieron el injerto dentro del año del diagnóstico).

El hallazgo de GNMP se asoció a virus C en el 47,36 % de los casos: el 62,5 % de estos pacientes perdieron el injerto.

Si bien el trasplante renal es una excelente opción para pacientes con hepatopatía por virus C la sobrevida del paciente y del injerto es menor en esta población. Un estudio multicéntrico español incluyó 587 pacientes con hepatopatía por virus C, comparándolos con 4.304 pacientes trasplantados renales sin virus C. Se observó que la sobrevida del injerto a los 4 años fue menor en el grupo de pacientes portadores de virus C+ (89,5 % vs 94,4 % $p < 0,005$). Constituyendo el virus C un factor de riesgo independiente de pérdida del injerto junto con la creatinina y proteinuria al año, el rechazo y la hipertensión arterial. La sobrevida del paciente también fue significativamente menor (94,5 % vs 96,6 % $p < 0,05$)⁹ La EFS primaria es una de las glomerulopatías con mayor tasa de recidiva (30 %-50 %), y por otro lado, es la que más precozmente lo hace^{1,3}. En nuestra serie, constituyó la segunda causa en orden de frecuencia dentro de las glomerulopatías. En 5 de 9 pacientes recidivó dentro de la primera semana del trasplante, y en dos, dentro del primer mes.

Si bien es causa frecuente de pérdida del injerto (hazard ratio, 2,03 [IC 95 %, 1,19 to 3,44]; $P=0,009$)¹, en nuestra población solo ocurrió en uno de 9 pacientes.

La etiopatogenia de la enfermedad no está aún totalmente aclarada y parecerían intervenir múltiples factores. El hallazgo de IL 13 y de la proteína soluble ST2 en el suero de pacientes con recidiva de la enfermedad parecen involucrar a las células T fenotipo Th2 en su etiopatogenia.^{10,11} La célula B también parecería jugar un rol en la misma. A favor de esta hipótesis, estudios recientes demuestran el efecto beneficioso del Rituximab en el tratamiento de la recidiva.¹² Por otro lado, un factor circulante podría ser la causa de la alteración de la permeabilidad glomerular característica de esta enfermedad¹³. Si bien no está totalmente identificada, parecería tener un peso molecular entre 30 y 100 kDa.¹⁴ La presencia de este factor humoral estaría avalada por el hecho de la precocidad en la recidiva de la enfermedad luego del trasplante y la inducción de proteinuria en ratas que se infunden con suero de pacientes con síndrome nefrótico, entre otras.¹⁵ Otro actor involucrado en la etiopatogenia de la enfermedad es el podocito. Se ha sugerido que el receptor soluble de urokinasa

(suPAR) podría jugar un rol en la injuria de podocitos en la EFS¹⁶ si bien su papel en la actualidad es controvertido.

Basados en estos mecanismos etiopatogénicos descritos en la enfermedad, se sugieren numerosos esquemas terapéuticos para tratamiento y prevención de la recidiva de la EFS en el injerto.

En nuestros pacientes realizamos plasmaféresis en 8 de los 9, con remisión de la proteinuria. En un caso fue asociada a Rituximab. Solo un paciente de nuestra serie perdió el injerto por la recidiva.

En una revisión de casos junto con el Servicio de nefrología pediátrica de nuestra Institución, se analizó la evolución de 38 pacientes con recidiva de EFS. Para el análisis, se dividieron los pacientes en un grupo histórico de 23 pacientes trasplantados desde 1980, que no recibieron tratamiento con plasmaféresis o rituximab, con un grupo actual de 15 pacientes con recidiva de EFS que recibieron todos plasmaféresis y en la mitad de los casos, además, rituximab. La pérdida del injerto fue de un 40 % al año y un 60 % a los dos años en el grupo histórico, mientras que en el grupo que recibió tratamiento, ocurrió solo en un paciente (XXII Congreso Latinoamericano y del Caribe de Trasplante-STALYC. XII Congreso Argentino de Trasplante –SAT, Buenos Aires, Argentina. 2013)

Dentro de la población con MAT, la única paciente que perdió el injerto era portadora de polimorfismo genético en el gen del complemento de reciente hallazgo que desarrolló un Síndrome urémico hemolítico familiar. Se describieron una variedad de anormalidades genéticas simples o combinadas en los componentes de la vía alterna del complemento. Entre ellas, las proteínas reguladoras como el factor H y la CFI causan tasa de recidivas de MAT tan altas como del 80%, con frecuente pérdida del órgano trasplantado, mientras que en las mutaciones del C3 la recurrencia es del 40 -50 %.

Solo el 50-60 % de los SHU secundarios a estos trastornos genéticos responden al tratamiento convencional (plasmaféresis o aporte de plasma).¹⁷ El tratamiento con Eculizumab, un anticuerpo monoclonal inhibidor de la vía final de la activación del complemento, demostró eficacia para el tratamiento del SHU atípico.¹⁸

Múltiples factores han sido implicados en el desarrollo de SHU luego del trasplante (drogas, infección por CMV y virus C, anticuerpos anti-cardiolipinas, etc.). El uso tanto de ciclosporina como FK se asoció a SHU (3 % y 1 %-4,7 %, respectivamente), estando relacionado al daño endotelial que pueden producir estas drogas. El tratamiento consiste en la disminución de dosis o suspensión de la droga, plasmaféresis o infusión de plasma con el que se obtiene resultados benéficos en un 84 % de los casos.¹⁹ En nuestra serie, en coincidencia con lo relatado en la literatura la microangiopatía secundaria a drogas se presentó en forma temprana luego del trasplante. Todos los pacientes recibieron tratamiento con plasmaféresis, y suspensión del inhibidor de calcineurina, lográndose el control del mecanismo microangiopático. Ningún paciente perdió el injerto.

La nefropatía por IgA presenta una recurrencia muy variable (20 %-60 % de los casos)²⁰ Pero seguramente puede haber un subdiagnóstico de la misma debido a las diferentes políticas de biopsia de los centros. Cuando se realizan biopsias de protocolo se observan tasas de recidiva asciende al 50-60%.^{21, 22} La incidencia estimada de pérdida del injerto a los 10 años por nefropatía por IgA es del 9,7 % (IC 95 % 4,7-19,5 %)¹ Existe un riesgo mayor cuando el donante es vivo relacionado OR 2.14 p < 0,001 y con los retrasplantes.²³ De nuestra serie, salvo un paciente en el que se hizo un diagnóstico precoz de la de nefropatía, en el resto fue un hallazgo tardío en la evolución del trasplante. De los dos pacientes que perdieron el injerto, uno tenía como enfermedad de base un Schonlein-Henoch. La recidiva ocurrió en el segundo trasplante, ambos habían sido efectuados con donante vivo relacionado.

El otro paciente, cuya enfermedad de base era un SHU típico de la infancia, desarrolló una nefropatía por IgA de novo luego de 156 meses. En ambos casos se observó proliferación extracapilar en la biopsia y con pérdida del injerto dentro del mes del diagnóstico.

La glomerulonefritis membranosa tiene una tasa de recurrencia entre el 7 - 44 %. Si bien está asociada a pobre sobrevida del injerto; en nuestra serie de 5 pacientes ninguna pérdida se produjo por recidiva de la glomerulonefritis.

La de recidiva de la nefropatía lúpica repor-

tada es solo del 2,4 %.²⁴ A pesar de ser poco frecuente, un paciente de nuestro grupo progresó enfermedad renal en estadio V a causa de recidiva de GNMP lúpica.

Los pacientes que presentaron la glomerulonefritis proliferativa mesangial, y por cambios mínimos no perdieron el injerto. Mientras que la paciente con amiloidosis AA falleció por sepsis con riñón funcionando.

En conclusión, en este estudio retrospectivo observamos que la enfermedad glomerular tiene un impacto negativo en la sobrevida del injerto renal. Las mismas, generalmente se presentan de forma tardía. Debido a la mayor sobrevida de los injertos, la frecuencia del diagnóstico de las mismas se ha incrementado en las últimas décadas. Dentro el grupo de glomerulopatías presentes en nuestra población la GNMP fue la más frecuente y la que mayor pérdida del injerto ocasionó.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 103.

2. Disney APS, Collins J, Russ GR, et al. ANZDATA Registry report 1999. Adelaide, South Australia: Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, 2000. (Accessed May 20, 2002, at <http://www.anzdata.org.au>.)

3. Briggs JD, Jones E. Recurrence of glomerulonephritis following renal transplantation: Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry Nephrol Dial Transplant 1999; 14:564-5.

4. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation* 1999; 68:635-41.

5. Merion RM, White DJG, Thuru S, Evans DN, Calne RY. Cyclosporine: five years experience in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 1984; 310: 148.

6. Neumayer HH, Kienbaum M, Graf S, et al. Prevalence and long-term outcome of glomerulonephritis in renal allografts. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 320-325.

7. Kotanko, P.; Pusey, C.D.; Levy, J.: "Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation". *Transplantation*, 1997; 63: 1045-52.

8. Lorenz EC, Sethi S, Leung N, Dispenzieri A, Ferrenza FC, Cosio FG. Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int* 2010; 77:721.

9. Morales J.M, Marcén R, Andres A, et al. Renal transplantation in patients with hepatitis C virus antibody. A long national experience NDT Plus. 2010 3(Suppl 2): ii41–ii46.
10. Yap HK, Cheung W, Murugasu B, Sim SK, Seah CC, Jordan SC. Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephrotic syndrome: evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 529.
11. Bruneau S, Le Berre L, Herve C, et al. Potential role of soluble ST2 protein in idiopathic nephrotic syndrome recurrence following kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 522.
12. Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *N Engl J Med* 2006; 354: 1961.
13. Canaud G, Martinez F, Noel LH, Mamzer MF, Niaudet P, Legendre C. Therapeutic approach to focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in kidney transplant recipients. *Transplant Rev* 2010; 24: 121.
14. Dantal J, Godfrin Y, Koll R, et al. Antihuman immunoglobulin affinity immunoadsorption strongly decreases proteinuria in patients with relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1709.
15. Zimmerman SW. Increased urinary protein excretion in the rat produced by serum from a patient with recurrent focal glomerular sclerosis after renal transplantation. *Clin Nephrol* 1984; 22: 32.
16. Kim BK, Hong HK, Kim JH, Lee HS. Differential expression of nephrin in acquired human proteinuric diseases. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 964.
17. Noris M., and Remuzzi G., Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361:1676-168.
18. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:23 .
19. Ruggenti P., Noris M., and Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001; 60: 831–846.
20. Ponticelli C, Traversi L, Feliciani A, Cesana BM, Banfi G, Tarantino A. Kidney transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 60:1948.
21. Berger J, Noel LH, Nabarra B. Recurrence of mesangial IgA nephropathy after renal transplantation. *Contrib Nephrol* 1984; 40:195–197.
22. Odum J, Peh CA, Clarkson AR et al. Recurrent mesangial IgA nephritis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 309–312.
23. Choy BY, Chan TM, Lo SK, Lo WK, Lai KN. Renal transplantation in patients with primary immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2399–2404.
24. Contreras G, Mattiazzi A, Guerra G, et al. Recurrence of lupus nephritis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1200