

Patología de los trasplantes renales, reproductibilidad de los criterios de Banff para diagnosticar rechazo y correlación anatomoclínica.

Experiencia de 5 años en el Hospital Central Militar

M.C. Miguel Paredes-Serrano,* Cor. M.C. Pedro A. Rodríguez Jurado**

Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN. Además del rechazo, existen otras condiciones patológicas que pueden alterar la función de un riñón transplantado. Los métodos bioquímicos determinan la función renal, pero no la causa. De acuerdo con los criterios de Banff, estudiamos de manera retrospectiva las biopsias renales de pacientes operados de trasplante renal en el Hospital Central Militar durante 5 años. Reclasificamos las biopsias de acuerdo con estos criterios y comparamos las variables con los datos clínicos. Estudiamos 72 biopsias renales de 65 pacientes transplantados. El promedio de edad al momento del trasplante fue de 27 años (15 a 70); 33 del sexo masculino y 32 del femenino; 56 biopsias (78%) se realizaron por disfunción y 16 fueron de control. Durante ese periodo se realizaron 82 trasplantes (77 renales y 5 pancreatorrenales); 58 de donador cadavérico y 24 de donador vivo emparentado; 4 pacientes fallecieron (uno por tuberculosis y 3 por sepsis bacteriana). Encontramos diferencia significativa en el tiempo de evolución del trasplante y los valores de creatinina, (p de 0.1008 y 0.0087 respectivamente). También fue significativa la comparación de los grados de rechazo crónico (p de 0.0046 y 0.0041 respectivamente para el tiempo de evolución y los valores séricos de creatinina). Es recomendable revisar en nuestro Hospital las biopsias de riñones transplantados de acuerdo con los criterios de Banff.

Palabras clave: Banff, trasplante renal, riñón, biopsia.

SUMMARY. The most frequent cause of renal failure for a kidney transplantation is rejection, but there are other potential causes for it. Values of creatinine in blood are useful in determining renal function, but not to determinate the etiology of the failure. Based upon the Banff criteria, we made a retrospective assessment of the renal biopsies of transplanted patients in the Hospital Central Militar for 5 years and compared them with clinical parameters. We reviewed 72 renal biopsies of 65 patients. The age ranged from 15 to 70 years (mean 27); 33 males and 32 females. The indications for the procedure were renal failure in 56 cases (78%) and the other 16 were control biopsies. During this period, a total of 82 transplants were done (77 renal and 5 pancreatorrenal); 58 were from cadaveric donors and 24 from living relatives; 4 patients died (one had tuberculosis and 3 had bacterial sepsis). There were statistical differences in the values of serum creatinine from the time of transplantation in the different grades of acute rejection ($p = 0.1008$ and 0.0087 respectively), and chronic rejection ($p = 0.0046$ and 0.0041 respectively), but not between acute and chronic rejection. We recommend the use of the Banff criteria to evaluate renal transplant biopsies in our Hospital.

Key words: Banff, renal transplantation, kidney, biopsy.

Existen varias condiciones en las que un riñón transplantado puede ser rechazado, para esto se implican respuestas humorales y celular. La inmunidad humoral es capaz de hacer un rechazo agudo o hiperagudo, mientras que la inmunidad celular se encarga de propiciar un rechazo crónico o subagudo. Existen sin embargo condiciones en las cuales los dos tipos de inmunidad están implicadas en el rechazo. Debido a esto, las alteraciones morfológicas pueden ser reconocidas en la biopsia al encontrar reaccio-

* Residente de tercer año de la Residencia en Patología, Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

** Jefe del Departamento de Patología del Hospital Central Militar.

Correspondencia:

M.C. Miguel Paredes-Serrano

Depto. de Patología.

Hospital Central Militar. Lomas de Sotelo. México, D.F. 11200.

nes vasculares o celulares y clasificarlas de acuerdo con la clasificación internacional de la Tercera Conferencia de Banff de patología de los trasplantes (1995). En el Hospital Central Militar existe una unidad de trasplante renal que se encarga del estudio, realización y seguimiento de los pacientes insuficientes renales que cumplen los requisitos para ser trasplantados. Existen métodos bioquímicos no invasivos para dar seguimiento a estos pacientes, la biopsia renal es un procedimiento de suma importancia para decidir la terapéutica adecuada para los casos de disfunción, así como para determinar parámetros morfológicos para cada paciente en particular. Dado que existen alteraciones morfológicas ocasionadas por el rechazo sea agudo o crónico, que pueden por un lado manifestarse bioquímicamente similares, pero que tienen implicaciones terapéuticas y pronósticas diferentes y que mediante la biopsia renal pueden obtenerse parámetros morfológicos para determinar la etiología de la disfunción, es preciso estos parámetros en nuestra población y determinar si existen datos que puedan influir sobre el pronóstico y a su vez correlacionarse en el momento de la biopsia con los parámetros bioquímicos utilizados para su seguimiento.

Material y métodos

En el presente estudio, se revisó en forma retrospectiva el archivo de quirúrgicos del Departamento de Patología del Hospital Central Militar de 5 años (enero de 1992 a diciembre de 1996). Como segundo paso se analizaron mediante microscopio óptico todas las biopsias renales realizadas en dicho periodo; las correspondientes a pacientes trasplantados fueron reclasificadas de acuerdo con los criterios internacionales para el diagnóstico de rechazo agudo y crónico y de toxicidad por ciclosporina.

Resultados

Durante el periodo comprendido del 1/o de enero de 1992 al 31 de diciembre de 1996 se realizaron 40,636 estudios quirúrgicos. De éstos un total de 151 (0.37%) fueron biopsias renales y 104 (49.05% de éstas) correspondieron a pacientes trasplantados. Durante ese periodo se realizaron 77 trasplantes renales y 5 pancreatorrenales. Sin embargo, se excluyeron un total 32 biopsias, debido a que algunas de éstas correspondieron a trasplantes realizados en fechas anteriores al periodo establecido, o bien por falta de material adecuado para estudio microscópico o falta de datos clínicos en los expedientes correspondientes. Las 72 biopsias renales estudiadas correspondieron a 61 pacientes trasplantados cuyo promedio de edad al momento del trasplante fue de 27.71 años (de 15 a 70) y 33 fueron del sexo masculino y 32 del sexo femenino con una relación 1:1. De las 72 biopsias de riñones trasplantados, 56 (77.77%) se realizaron por disfunción (47 por elevación de la creatinina, 2 por síndrome nefrótico, 2 por síndrome nefrítico, 1 por hipertensión, 2 por sospecha de toxicidad por ciclosporina, 1

por proteinuria y 1 por presentar sólo edema) y las otras 16 fueron de control en casos con buena evolución clínica y marcadores séricos dentro de los valores normales).

Se recibieron también 5 productos de nefrectomía de los cuales 4 fueron riñones nativos de dos pacientes con enfermedad poliquística y glomeruloesclerosis difusa respectivamente, 2 fueron riñones rechazados en forma crónica y uno se extrajo por sospecha de rechazo y en el estudio microscópico se encontró que tenía necrosis tubular aguda. La causa de la insuficiencia renal que fue la indicación para el trasplante renal o pancreatorrenal se desconoció en 59 pacientes, se debió a nefropatía terminal consecutiva a diabetes mellitus tipo I en 8; fue secundaria a glomerulopatía primaria previa comprobada mediante biopsia durante la enfermedad en 3 pacientes y por riñones poliquísticos en 2. De los 84 trasplantes realizados durante dicho periodo, 58 fueron de donador cadavérico y 16 de donadores vivos emparentados. A revisar la sobrevida de estos pacientes se encontró que 4 fallecieron (2 de donador vivo relacionado y 2 de donador cadavérico, 2 de trasplante renal y 2 de trasplante pancreatorrenal; 1 falleció por tuberculosis y los otros 3 por sepsis bacteriana).

Se realizaron durante este período un total de 82 trasplantes, (77 renales y 5 pancreatorrenales), de los cuales 58 fueron de donador cadavérico y 24 de donador vivo relacionado. Al revisar los reportes establecidos en el tiempo de la biopsia se encontraron las siguientes categorías y resultados: de las 72 biopsias 2 se reportaron como rechazo renal hiperagudo (los mismos que en la clasificación de Banff), 10 con rechazo agudo, 1 con rechazo acelerado, 29 con rechazo crónico, 1 insuficiente para diagnóstico, 9 con rechazo crónico agudizado, 2 con toxicidad por ciclosporina (corroborados al reclasificarlos con los criterios de Banff), 2 con necrosis tubular aguda, 1 con glomerulonefritis primaria (tipo membranoproliferativa y nefritis del túbulo intersticial), 14 fueron reportados en forma descriptiva no concluyente de alguna categoría y 1 con rechazo crónico y datos de toxicidad por ciclosporina.

Se revisaron las biopsias renales de riñones trasplantados encontrándose que 70 (97.22%) tenían laminillas teñidas con H&E, 65 (90.27%) tinción de PAS, 68 (94.44%) tinción de PAM, 70 (97.22%) tinción tricrómica de Masson.

Una vez revisadas las 72 biopsias renales y reclasificadas de acuerdo con los Criterios Internacionales de Banff se encontraron 2 con rechazo hiperagudo, 2 con cambios limfotrofos de rechazo, 23 con rechazo agudo (11 con rechazo agudo grado I, 7 con rechazo agudo grado II y 5 con rechazo agudo grado III), 36 con rechazo crónico (17 con rechazo crónico grado I, 12 con rechazo crónico grado II y 7 con rechazo crónico grado III), 2 con citotoxicidad por ciclosporina y 7 con otros cambios (4 con necrosis tubular aguda, 2 con daño subcapsular postquirúrgico y 1 con presunta glomerulonefritis primaria). En 46 biopsias además de los daños característicos producidos por los procesos establecidos se encontraron cambios inespe-

cófficos consistentes en infiltrado linfocitario intersticial sin tubulitis, infiltrados perivasculares sin vasculitis y endotelitis reactiva en grados diversos, solos o en diferentes combinaciones de los mismos. Hubo buena concordancia entre los reportes emitidos y al reclasificar las biopsias de acuerdo a los criterios mencionados en los casos de rechazo hiperagudo, toxicidad por ciclosporina y en los casos de rechazo no fue muy alta, sin embargo es importante anotar que todos aquellos casos que en su momento fueron diagnosticados como rechazo agudo y crónico respectivamente, se corroboró, sin embargo que existen muchos que no fueron diagnosticados así (la mitad para los casos de rechazo agudo y la cuarta parte para los casos de rechazo crónico). Ello es debido a que éstos se encontraban en la categoría de diagnósticos descriptivos. Es por eso que, debe evitarse al máximo hacer diagnósticos puramente descriptivos.

Finalmente al revisar los expedientes clínicos de los pacientes en estudio, se encontraron los siguientes datos: los valores de creatinina se encontraron elevados en los pacientes que sufrieron rechazo hiperagudo, los que presentaron rechazo agudo moderado o grave, los que presentaron rechazo crónico moderado o grave, los que presentaron toxicidad por ciclosporina y los que presentaron necrosis tubular aguda. Un dato muy importante es que al correlacionar los grados de rechazo agudo, se observó diferencia significativa en el tiempo de evolución del trasplante y los valores de creatinina, (p de 0.1008 y 0.0087 respectivamente). Esto también fue significativo al comparar los grados de rechazo crónico (p de 0.0046 y 0.0041 respectivamente para el tiempo de evolución y valores séricos de creatinina).

Discusión

El estudio rutinario de las biopsias de los riñones transplantados antes y después del trasplante es importante en la decisión de la conducta terapéutica para las causas de disfunción de los trasplantes.

Es necesario establecer en un futuro las indicaciones precisas para la elaboración de biopsias de control en estos pacientes.

La clasificación de Banff es reproducible y aplicable para el estudio de las biopsias de riñones transplantados y deber ser utilizada en nuestro medio para determinar la conducta terapéutica a seguir en nuestros pacientes y a su vez para establecer y registrar las variables que servirán como base para estudios de correlación clinicopatológica en el futuro.

En los casos difíciles en los que no sea posible encasillar un estudio en alguna de las categorías diagnósticas mencionadas en este trabajo, es recomendable realizar estudios coadyuvantes de inmunohistoquímica y microscopia electrónica para casos seleccionados.

Deben evitarse al máximo los diagnósticos puramente descriptivos de las biopsias de riñones transplantados y tratar al máximo de encasillarlos en alguna de las catego-

rías mencionadas para que éstas tengan la mayor utilidad posible en la decisión de la estrategia de tratamiento con el objeto de disminuir las complicaciones de los trasplantes.

Es muy importante mantener una excelente comunicación entre el personal médico y paramédico de la Unidad de Trasplante Renal con el personal de Patología y la identificación de ambos con las posibles categorías diagnósticas que pueden encontrarse, así como de cada uno de los pacientes que se encuentran bajo control por haber sido sometidos a trasplante renal o pancreatorrenal y de los pacientes nefrológicos que se encuentran en programa substitutivos por insuficiencia renal crónica y de aquellos que por otra causa perdieron sus riñones. A su vez el personal de nefrología del hospital debe participar en forma activa en el seguimiento de estos casos mediante sesiones para contribuir en la retroalimentación de los conocimientos de su enfermedad.

Por otro lado el personal de Patología debe estar familiarizado con estos criterios y en un futuro deben realizarse estudios doble ciego para establecer los valores de kappa en variación intra e inter-observador al analizar las biopsias de riñones transplantados.

La población de pacientes transplantados que se controlan en el Hospital Central Militar es suficiente para llevar a cabo estudios clinicopatológicos periódicos y es posible contribuir de esta manera en un ámbito internacional para establecer tanto la historia natural de la enfermedad de cada una de las categorías diagnósticas consideradas en este estudio, como en los aspectos morfológicos que a largo plazo tienen implicación con el pronóstico y la sobrevivencia de los pacientes sometidos a trasplante renal o pancreatorrenal.

Referencias

1. Chan KW. Glomerular pathology of allograft kidneys in Hong Kong. *Transplant Proc* 1996; 28(3): 1525-6.
2. Dittmer JD, Zwi LJ, Collins JF. Validation of the Banff criteria for acute rejection in renal transplant biopsies. *Aust N Z J Med* 1995; 25(6): 681-7.
3. Kim HC. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1996; 28(3): 1456-7.
4. Kin YS. Renal transplantation in patients with IgA nephropathy. *Transplant Proc* 1996; 28(3): 1543-4.
5. Han DJ. Accelerated acute rejection in renal allograft. *Transplant Proc* 1996; 28(3): 1455.
6. Park SB. IgA nephropathy in renal transplant recipients: is it a significant cause of allograft failure? *Transplant Proc* 1996; 28(3): 1540-2.
7. Shu KH. Transplant glomerulopathy - a clinicopathological study. *Transplant Proc* 1996; 28(3): 1527-8.
8. Loong CC. Expression of cytokines, growth factors, and adhesion molecules in rejection human renal allograft. *Transplant Proc* 1996; 28(3): 1445-6.
9. Matsuno T. Apoptosis in human kidney allografts. *Transplant Proc* 1996; 28(3): 1226-7.
10. Stugito K, Morozumi K, Oikawa T. A comparative study of clinicopathologic characteristics of renal allografts under cyclosporine and FK 506 immunosuppression. *Transplant Proc* 1996; 28(3): 1335-7.
11. Sumethkul V. Late onset acute rejection of renal allograft, as an indicator of suboptimum cyclosporin dosage. *Transplant Proc* 1996; 28(3): 1461-2.
12. Tanabe K. Clinicopathological analysis of rejection episodes in ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Proc* 1996; 28(3): 1447-8.