

Rechazo en el trasplante renal (Estudio clinicopatológico)

Por los Dres.:

OSCAR FERNANDEZ FLORES,¹⁹ CHARLES MAGRANS BUCH.* JORGE P. ALFONZO GUERRA* y
Prof. HILARIO GOMEZ BARRY²⁰

Fernández Flores, O. y otros. *Rechazo en el trasplante renal. (Estudio clinicopatológico)* Rev Cub Med
17: 1, 1978.

Se estudiaron 89 rechazos histológicamente comprobados de un total de 102 trasplantes renales de cadáveres. Se desglosan éstos en cuanto al tiempo de aparición y a la variedad histológica. Se hace un estudio retrospectivo de los mismos para comprobar el valor de las alteraciones clínicas y humorales en su diagnóstico precoz. Se constató que la fiebre constituyó el síntoma observado con más frecuencia, pues se informó un 42% de presentación con anterioridad al inicio del mismo. Se correlacionan los grados de intensidad con la recuperación alcanzada, y se observó en este aspecto que los rechazos con menor grado de intensidad se recuperaron más fácilmente que aquéllos que tuvieron grados mayores de intensidad. Se señala que los rechazos de tipo celular se comportaron con mejor grado de recuperabilidad que el resto de las variedades histológicas.

INTRODUCCION

El desarrollo del trasplante renal conlleva el desarrollo de un fenómeno de tipo biológico: la respuesta inmune al tejido injertado, proceso éste conocido como "crisis de rechazo". Este se caracteriza clínicamente por fiebre, oliguria, dolor y aumento de volumen del órgano trasplantado, aparición de hipertensión o exacerbación de la misma; desde el punto de vista humoral puede haber aumento de los azoados tales como urea y creatinina plasmática, además puede acompañarse de una proteinuria o una linfocituria importante. La gran mayoría de nuestros pacientes a los que se les realizó trasplante (93%) han presentado en algún momento de su evolución, una o varias

crisis de rechazo. Es conocido que una respuesta terapéutica más favorable se obtendrá en la misma medida en que más precozmente sean detectadas aquellas alteraciones características de las crisis de rechazo, la no detección a tiempo o un tratamiento tardío conduciría al establecimiento de alteraciones histológicas irreversibles en el tejido injertado.

En base a estas consideraciones decidimos estudiar un grupo importante de rechazos analizando algunos aspectos de los mismos tales como: manifestaciones precoces alteraciones clínicas y humorales más frecuentes, grado de intensidad y recuperación.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron un total de 89 rechazos en 102 trasplantes renales de cadáveres realizados en 87 pacientes, los cuales fueron diagnosticados por estudio histológico mediante una biopsia renal, al practicar la nefrectomía del injerto o al momento de la necropsia en el período comprendido entre el día 7 de febrero de 1970 y el 30 de junio de 1973.

Para realizar el estudio clínico, humoral, radiológico e histológico se tomó un total de 50 rechazos los cuales reunían las condiciones adecuadas, se valoraron los índices siguientes:

Clínicos

- fiebre
- disminución de la diuresis
- aumento del volumen renal
- dolor renal
- hipertensión arterial

Humorales

- aumento de la creatinina plasmática
- aumento de la urea plasmática
- aumento de la eritrosedimentación
- disminución de las plaquetas
- aumento de la proteinuria
- aumento de la linfocituria (20% o más)
- disminución de la osmolaridad urinaria
- disminución de la urea urinaria
- disminución del sodio urinario

Radiológicos

- arteriografía (signos de rechazo)

Histológico

- celular-humoral-mixto.

Grado I creatinina:

Aumento hasta V_2 vez

Grado II creatinina:

Aumento entre V_2 y una vez

Grado III creatinina:

Aumento entre 1 y hasta 3 veces

Grado IV creatinina: Aumento

más de 3 veces

Grado V:

Pérdida aguda del riñón.

La recuperación del rechazo se evaluó de la forma siguiente:

- a) Recuperación total. Regresión de las cifras de creatinina plasmática al nivel existente antes del comienzo de la crisis de rechazo, con un margen de variación de 0, 4 mg.
- b) Recuperación parcial. Disminución de las cifras de creatinina plasmática, pero sin llegar a alcanzar los niveles existentes antes del diagnóstico o inicio del tratamiento antirrechazo.
- c) Tabilización. Persistencia de las cifras elevadas de creatinina plasmática, pero sin tendencia a la progresión o regresión.
- d) Progresión. Aumento progresivo de las cifras de creatinina plasmática después del tratamiento antirrechazo con pérdida del riñón o sin éste.

El grado de intensidad de nuestros rechazos fue evaluado de la forma siguiente: Se estudiaron un total de 45 episodios de rechazo, los cuales reunían las condiciones requeridas para dicho estudio. Se siguió el siguiente esquema de clasificación:

Alteraciones más precozmente detectadas en las crisis de rechazo. Para este estudio se adoptó la siguiente metodología:

Se estudiaron los síntomas clínicos y humorales cinco días antes del diagnóstico clínico o inicio del tratamiento antirrechazo.

Los cinco días anteriores se dividieron en dos períodos, uno denominado muy precoz, del día 5 al 2 y otro, precoz, del 2 al momento de establecido el diagnóstico o inicio del tratamiento antirrechazo.

RESULTADOS

De los 89 rechazos estudiados, 45 se produjeron en pacientes del sexo masculino y 44 del sexo femenino. Los datos correspondientes al modo de comprobación histológica y a la aparición en el tiempo se muestran en el cuadro I. Desde el punto de vista histológico éstos se clasificaron (cuadro VI) en: 49 de tipo celular, 11 de tipo humoral, 22 mixtos y 7 del tipo crónico.

Atendiendo a los criterios de *Porter* que los divide por el período de aparición en el tiempo, éstos se clasificaron en: 1 rechazo sobreagudo, 23 rechazos agudos precoces, 58 rechazos agudos tardíos y 7 crónicos (cuadro III).

Al momento de establecida la crisis de rechazo la fiebre con un 60% de presentación y la creatinina plasmática con un 61,2% entre las alteraciones humorales representaron los porcentajes más elevados. El resto de los parámetros clínicos y humorales se exponen en el cuadro II.

A fin de detectar las alteraciones clínicas y humorales se establecieron dos períodos: un período denominado muy precoz entre 5 y 2 días anteriores al momento de establecerse el rechazo y otro denominado precoz del — 2 al momento del diagnóstico o inicio del tratamiento antirrechazo.

La creatinina plasmática con un 25,6% de presentación entre las alteraciones humorales más precozmente detectadas (cuadro IV) y la fiebre con un 42% de presentación entre las manifestaciones clínicas representaron las alteraciones más importantes (cuadro V).

Para medir el grado de intensidad se tomaron 45 episodios de rechazo, los cuales reunían las condiciones necesarias para su evaluación, y se hace una correlación del grado de intensidad con el tipo histológico (cuadro VII).

De los 66 rechazos tomados para evaluar el grado de recuperación después de instituida la terapéutica antirrechazo, 35 se recuperaron totalmente, 10 se recuperaron de modo parcial, un rechazo alcanzó la estabilización y un total de 20 evolucionaron hacia la progresión. Se destaca el mejor pronóstico en cuanto al grado de recuperación que tiene la variedad histológica celular que los otros (cuadro VIII).

Se recorrelaciona la recuperabilidad, luego de atender al grado de intensidad detectamos que de los 17 rechazos clasificados como grado I, 16 se recuperaron totalmente, no así los rechazos grado IV de los cuales 9 de los 11 estudiados evolucionaron hacia la progresión (cuadro IX).

DISCUSION

El rechazo de alotrasplante es un fenómeno inmunológico complejo, dando origen a distintos síntomas o signos clínicos y humorales. Por lo tanto, es comprensible que los parámetros clínicos utilizados de modo sistemático sean a menudo insuficientes para el diagnóstico del mismo.

Las investigaciones realizadas simultáneamente, tanto clínicas como de laboratorio, aumentan la probabilidad de llegar a un diagnóstico correcto.

La fiebre en nuestra serie se presentó en un elevado número de ocasiones varios días antes de haberse diagnosticado e iniciado el tratamiento antirrechazo, observaciones similares han sido informadas por otros autores quienes han señalado que ésta puede preceder a otros síntomas o alteraciones humorales por varios días.¹

La creatinina plasmática estaba aumentada en las dos terceras partes de los rechazos ya establecidos. El valor de la determinación de una creatinina simple en la detección temprana del rechazo es limitada, pero las determinaciones repetidas son un buen medio de hacer un seguimiento del proceso.

Estos hallazgos han sido informados por numerosos autores.^{2,1} La oliguria o disminución de la diuresis no constituye una alteración importante en el diagnóstico precoz del rechazo; aunque en el período de establecido éste tuvo un porcentaje importante de presentación, aunque inferior al informado para la fiebre.

La urea plasmática no fue un elemento de importancia en el diagnóstico precoz, ni en el rechazo ya establecido. *Chishoom* y *colaboradores* estudiaron la urea sanguínea no pudiendo encontrar un aumento de importancia al momento de iniciado éste.¹ Esto pudiera deberse al hecho de que el nivel de urea y plasmática está fácilmente influenciado por muchos factores, tales como el tratamiento con esteroides, ingestión de proteínas y el estado catabólico del paciente.

El aumento de la proteinuria fue constatado en el 18% de las crisis al momento de hacerse el diagnóstico clínico, y solamente en escasas ocasiones precedió al inicio del rechazo. La aparición de una proteinuria o el marcado aumento de su excreción es un signo informado por algunos autores en las crisis del primer trimestre.²

El aumento de la excreción de linfocitos en asociación con el rechazo ha sido previamente estudiado con variadas conclusiones. *Hume* y *colaboradores* parecen haber sido los primeros en informar el hallazgo de linfocitos en la orina al momento de una aparente crisis de rechazo.⁵

La linfocituria por encima de un 20% no constituyó una manifestación precoz de rechazo en nuestra serie, y estuvo presente en el 37,5% al momento de hacerse el diagnóstico. En el Hospital Necker de París este signo no ha podido ser puesto en evidencia en el curso de las crisis precoces y en los más tardíos ha sido inconstante.² Otros autores (*Spendery* y *Posberg*) han encontrado cantidades claramente aumentadas de linfocitos en asociación con

todos los episodios de rechazo clínicamente diagnosticados por ellos/¹

Una trombocitopenia importante, tal y como ha sido informado por otros autores (*Mowbray*-1967, *Chishoom*¹⁹⁶⁹) no ha sido hallada en nuestra serie, en la que solamente en dos ocasiones se hizo evidente al momento de establecido el rechazo.

La disminución del sodio, urea y osmolaridad urinaria informada por algunos autores como manifestaciones precoces importantes de la crisis de rechazo, no pudieron ser evaluados adecuadamente en nuestra serie por no haberse realizado en forma rutinaria.

Los signos y síntomas locales fueron de escaso valor en nuestro grupo. La elevación de la presión arterial o exacerbación de una hipertensión preexistente se presentó igualmente en escasas ocasiones.

En nuestra serie cerca de la mitad de los rechazos histológicos evaluados se recuperaron totalmente. Se ha señalado que el tipo focal, ligero de rechazo que presentó sólo escaso infiltrado celular sin lesiones vasculares indican un proceso de rechazo de bajo grado, que puede ser reversible cuando se aumenta la terapéutica inmunosupresora."

Los siete rechazos catalogados como crónicas fueron en su totalidad a la progresión con pérdida del riñón. Otros autores en sus series han encontrado resultados similares a los nuestros.⁷ Se ha aseverado que la arteriografía del trasplante es valiosa en el diagnóstico del rechazo [*Nielsen* y *colaboradores*, 1968; *Kincaid-Smith* y *colaboradores*, 1969).

Su principal limitación es la de no ser apropiado el utilizarla de forma rutinaria. En nuestra casuística el rechazo se evidenció en trece ocasiones, constituyendo una alteración que al momento de su aparición se asociaba a otras manifestaciones clínicas o humorales de rechazo.

CUADRO I

DATOS GENERALES DEL ESTUDIO DE RECHAZO

Rechazos por biopsia	74
0 - 15 días	30
15 - 30 días	12
30 - 60 días	8
60 - 90 días	7
3 - 6 meses	9
6 meses - 1 año	8
Rechazos en el destraspante	6
Rechazos en la necropsia	9
Rechazo (total)	89

Nota: De estos rechazos: 61 tratados
28 no tratados

CUADRO II

CAMBIOS CLINICOS Y HUMORALES EN 50 EPISODIOS DE RECHAZO

	Universo	Presente	%
	50	30	60
	50	22	44
Clinico	50	14	28
	50	14	28
	50	8	16
	49	32	61,2
	50	16	32
	37	11	27
	34	2	5,8
Humorales	44	7	18,1
	13	4	30
	13	3	23
	3	2	66,6
	32	12	37,5
Se excluyen del estudio:			
a) Rechazos en el curso de NTA			17
b) Rechazos en el destraspante			6
c) Rechazos en la necropsia			9
d) Rechazos no aptos para evaluar			7

**CLASIFICACION DEL RECHAZO (SEGUN LOS
CRITERIOS DE *POFITER* EN CUANTO AL TIEMPO)**

Rechazo sobreagudo	1
Rechazo agudo precoz	23
Rechazo agudo tardío	58
Rechazo crónico	7

**CUADRO IV
CAMBIOS HUMORALES PRECOZES EN 50 EPISODIOS DE RECHAZO**

Parámetros humorales	Universo	Periodos			
		Pretratamiento (Día -5-2)		Pretratamiento (Día -2-0)	
		Presente	%	Presente	%
Aumento creatinina plasmática	49	6	12,2	7	13,4
Aumento urea plasmática	50	1	2	3	6,5
Aumento de la eritrosedimentación	37	3	8,1	4	10,8
Disminución del conteo de plaquetas	34	1	2,9		
Aumento de la proteinuria	44	1	2,2	3	6,8
Aumento de la linfocituria (20%)	32	4	12,5	2	6,2
Disminución urea urinaria	13	1	7,6	2	15,3
Disminución del sodio urinario	13	0		3	23,0
Disminución osmolaridad urinaria	3	2	66,6		

Se excluyen del estudio:

a) Rechazo en el curso de NTA	17	
b) Rechazos en el destraspante	6	O = Inicio tratamiento antirrechazo
c) Rechazos en la necropsia	9	
d) Rechazo no apto para evaluar	7	

CUADRO V

CAMBIOS CLINICOS PRECOCES EN 50 EPISODIOS DE RECHAZO

Parámetros clínicos	Universo	Períodos			
		Pretratamiento (Día -5-2)		Pretratamiento (Día -2-0)	
		Presente	%	Presente	%
Fiebre	50	11	22	10	20
Disminución de la diuresis	50	0		8	16
Aumento de volumen del órgano	50	0		3	6
Dolor del órgano	50	0		2	4
Hipertensión	50	0		1	2

Se excluyeron del estudio: O = Inicio tratamiento antirrechazo

a) Rechazos en el curso de NTA	17
b) Rechazos en el destraspante	6
c) Rechazos en la necropsia	9
d) Rechazos no aptos para evaluar	7

CUADRO VI CLASIFICACION HISTOLOGICA

Celular	49
Humoral	11
Mixto	22
Crónico	7

CUADRO VII

INTENSIDAD EN 45 EPISODIOS DE RECHAZOS (CORRELACION CON EL TIPO CELULAR)

	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV	Grado V
Celular	13	7	6	5	1
Humoral	1	—	—	1	1
Mixto	3	1	—	6	—
Total	17	8	6	12	2

Se excluyeron del estudio:

a) Rechazos en el curso de NTA	17
b) Rechazos en el desttrasplante	6
c) Rechazos en la necropsia	9
d) Rechazos no aptos para evaluar	5
e) Rechazos crónicos	7

CUADRO VIII

RECUPERACION CUANTIFICADA EN 66 EPISODIOS DE RECHAZO

	Recuperación total	Recuperación parcial	Estabilización	Progresión
Celular	29	8	—	4
Humoral	1	1	1	3
Mixto	5	1	—	6
Crónico	—	—	—	7
Total	35	10	1	20

Se excluyeron del estudio:

a) Rechazos en el desttrasplante	6
b) Rechazos en la necropsia	9
c) Rechazos grado 5	2
d) Rechazo con sepsis sobreañadida	1
e) Rechazos no aptos para evaluar	5

RECUPERACION SEGUN EL GRADO DE INTENSIDAD (EVALUADOS 42 RECHAZOS)

	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Recuperación total	16	5	3	2
Recuperación parcial	1	2	3	—
Estabilización	—	—	—	—
Progresión	—	1	—	9
Se excluyen del estudio:				
a) Rechazos en el curso de NTA	17			
b) Rechazos en el trasplante	6			
c) Rechazos en la necropsia	9			
d) Rechazos en grado 5	2			
e) Rechazos crónicos	7			
f) Rechazos no aptos para evaluar	5			
g) Rechazos con sepsis sobreañadida	1			

CONCLUSIONES

1. El rechazo es un fenómeno complejo en el cual es necesario en ocasiones el estudio de las manifestaciones clínicas, humorales, radiológicas e histológicas en conjunto para hacer el diagnóstico del mismo.
2. La aparición de fiebre en un paciente al que se le ha realizado trasplante aun sin otro signo o síntoma asociado, debe ser un motivo para profundizar las investigaciones con vista a realizar un diagnóstico precoz del rechazo.
3. La creatinina plasmática se eleva considerablemente en el episodio de rechazo ya establecido.
4. Encontramos que el aumento de la linfocituria no es de valor en el diagnóstico precoz del rechazo.
5. El tipo histológico de rechazo es de gran valor pronóstico, observándose que la variedad celular alcanza un mayor grado de recuperabilidad que los otros tipos.
6. Consideramos que los rechazos que evolucionan con menores grados de intensidad se recuperan más fácilmente que los que presentan grados mayores.
7. La presencia de alteraciones de rechazo crónico ofrece escasas probabilidades de recuperación, y evoluciona generalmente hacia la pérdida del riñón.
8. La biopsia renal es de gran utilidad en el diagnóstico del rechazo en la fase de necrosis tubular aguda postrasplante.
9. El dolor y aumento de volumen del órgano trasplantado no constituyen un porcentaje de presentación importante en el rechazo establecido.
10. La disminución de la diuresis como signo de rechazo aparece vinculada a otras alteraciones, pero rara vez, como una manifestación aislada.

SUMMARY

Fernández Flores, O. et al. *Rejection in renal transplantation. A clinicopathologic study.* Rev Cub Med 17: 1, 1978.

Eighty nine histologically proven rejection syndromes of 102 renal transplantations using corpse kidneys were studied. They were classified according to the time of appearance and the histic variety. They were also retrospectively studied in order to confirm the usefulness of clinical and humoral manifestations in their early diagnosis. Fever was the most frequent symptom (42% of cases before the appearance of rejection). The intensity degrees were correlated with recovery; patients with a lower degree of rejection recovered more easily than those with a higher degree of rejection. Patients with cell-type rejections recovered more rapidly than those with the remaining histic varieties.

RESUME

Fernández Flores, O. et al. *Rejet dans la transplantation rénale. (Etude clinico-pathologique).* Rev Cub Med 17: 1, 1978.

On a étudié 89 rejets histologiquement constatés d'un total de 102 transplantations de reins de cadavres. Ces rejets ont été groupés d'après le temps d'apparition et la variété histologique. Une étude rétrospective de ces rejets est réalisée afin de constater la valeur des altérations cliniques et humorales dans son diagnostic précoce. Il a été constaté que la fièvre a constitué le symptôme le plus fréquent, car on a rapporté 42% de présentation avant le commencement du rejet. On établit la corrélation entre les degrés d'intensité et la récupération atteinte, et on a observé que les rejets moins intenses ont eu une récupération plus facile que ceux qui ont été plus intenses. On signale que les rejets de type cellulaire ont eu un meilleur degré de récupération.

BIBLIOGRAFIA

- Flanigan, W. J. et al.* Clinical patterns of renal allograft rejection. *Ann Surg* 173: 733-746, 1971.
- Leski, M.* Les crises de rejet au cours du premier trimestre post-opératoire. Aspects biologiques. Cours Internat de Transp. Lyon, 1971.
- Chishoom, G. D. et al.* The diagnosis of rejection of renal allotransplant in man. *Lancet* 7601: 904-906, 1969.
- Pasternock, A. et al.* Renal Allograft rejection in man. A study of 35 transplantation from living donors. *Scand J Urol* 4: 238-243, 1970.
5. *Spencer, E. S.; Posberg Petersen, V.* The urinary sediment after renal transplantation. Quantitative changes as an index of the activity of the renal allograft reaction. *Acta Med Scand* 182: 73-82, 1967.
6. *Doodhar, S. D.; Santord, P. B.* Pathology of human renal allograft rejection. *Surg Clin North Am* 51: 1141-1158, 1971.
7. *Alfonso, J. P. y otros.* La arteriografía en el trasplante renal. *Rev Cub Cir* 12: 4-6, 1973.