

HOSPITAL NIÑOS DE SAN JUSTO



VERONICA BRAVO DIAZ

Caso clínico :

- Paciente femenino de 17 años de edad con antecedente de IRCT secundaria a GEF y S diagnosticada a los 9 años de edad.
- TRR: DPCA 9 meses ,por múltiples peritonitis cambio de modalidad dialítica.
- HMD trisemanal durante un año y 3 meses hasta el trasplante renal
- Recibe **TRDV NR 19/02/2013**

Caso clínico:

- Realizó 3 sesiones de plasmaféresis pretrasplante.

DONANTE: GRUPO Y FACTOR ORH+	HLA	A 29	A 68	B 35	B 64	DR 4	DR 53
RECPETOR: GRUPO Y FACTOR ORH+	HLA	A 2	A 24	B 49	B 50	DR 4	DR 53

Caso clínico:

- Recibió como inmunosupresión de inducción timoglobulina (GAT) (dosis acumulativa: 10 mg/kg) y como mantenimiento meprednisona, tacrolimus y micofenolato sódico.
- Se realiza biopsia renal pre y pos desclampeo. A las 48 horas posTx presenta proteinuria 2.5 gr/ 24 horas por lo que realiza plasmaféresis + Rituximab (1 dosis), se recibe informe de biopsia que confirma recurrencia de GEF y S.

Caso clínico:

- Luego de quinta sesión de plasmaféresis (PF) se constata proteinuria negativa, completando en total 12 sesiones de PF. Al egreso hospitalario creatinina 0.8 mg/dl y proteinuria 6 mg/kg/día.
- A los 3 meses post - trasplante presentó rechazo agudo recibiendo pulsos de metilprednisolona + GAT 5 dosis con buena evolución.
- A los 6 meses post - trasplante presentó recidiva de la enfermedad (PBR) realizó 5 sesiones de PF + Inmunoglobulina EV (IVIG).
- A los 4 años post – trasplante presentó infección por varicela recibe 10 días de tratamiento con Aciclovir EV.

Caso clínico:

- A los 4 años y 3 meses (05/17) Neumonía con disfunción del injerto, creatinina 1,3 mg/dl con proteinuria negativa.
- A los 4 años y 8 meses post - trasplante (10/17) inicia seguimiento en nuestra institución.
- Por presentar empeoramiento progresivo de la función del injerto, con proteinuria negativa, a los 6 años postrasplante se realizó biopsia renal que informa:

NEFROPATÍA CRÓNICA DEL INJERTO ESCLEROSIS
GLOBAL 79%, FIAT 45%, C4D: negativo.

- Con todas las serologías negativas.
- Anticuerpos anti HLA clase I y II específicos contra el donante con la técnica de luminex : negativos.

Evolución post - trasplante:

Tiempo pos Tx	Creatinina en sangre (mg/dl)	Filtrado glomerular (ml/m/ 1.73 m2)	Dosaje de tacrolimus (ng/ml)	Proteinuria (mg/kg/d)
30 días	0,8	100		6
1er año	1,7	72		negativa
2do año	1,2	73,3		negativa
3er año	0.8	100	6,2	negativa
4to año	1,34	65,6	5.6	negativa
5to año	1,61	54,6	8	negativa
6to año	2,03	43,3	7	negativa
7to año	1,9	46	5	negativa

Enfermedad actual :

A los 7 años y 3 meses luego del trasplante consultó por :
deposiciones desligadas no sanguinolentas de 72 horas de evolución
y dolor abdominal.

- EF: decaimiento general y deshidratación leve, sin hipertermia
- SV: TA: 120/80 Peso:61.9 kg T:36 °C FC: 90 x m
- A la palpación abdominal :implante renal de consistencia normal.

Enfermedad actual :

Se realiza laboratorio:

- Urea :198 mg/dl creatinina: 6,54 mg/ dl
- HMG: GB 6200 hb: 9,1 g/l, ht: 26 % plaquetas: 103000.
Bicarbonato 15 Ionograma: normal
- Ecografía renal mostraba un riñón trasplantado de ecogenicidad normal, con buena diferenciación corticomedular y sin dilatación de la vía urinaria. Vejiga se la observaba con escasa repleción y de paredes finas. Doppler color se observaba vascularización central y en hilio, con un índice de resistencia (IR) de 0,72 e intrarrenal cercano al hilio de 0,57. El diámetro longitudinal del injerto era de 11,1 cm.

Enfermedad actual :

A las 48 horas de su ingreso presenta empeoramiento de parámetros de laboratorio, oligoanuria e hipertensión arterial por lo que se decide iniciar hemodiálisis a través de FAV nativa braquial izquierda.

Se realizan estudios complementarios.

Enfermedad actual :

Estudios complementarios:

Leucocitos:5300 (N58% L30%)

Hemoglobina: 8.4 gr/dl esquistocitos ++

hematocrito 25%

plaquetas 100000

LDH 1110

creatinina :8.1mg/dl (previa 6.54mg/dl)

C3 71 mg/dl C4 19 mg/dl

Haptoglobina < 8mg/dl - 5.8 mg/dl

Coprocultivo. Negativo (respuesta inflamatoria)

Urocultivo: Negativo

Viológico de MF: negativo

SARS-COV2: negativo

proteinuria: 1,7 gr/ d

PCR: CMV – VBK - VEB: negativos

HIV 1-2 negativos

Hepatitis B: negativo

Hepatitis C: negativo

VDRL: no reactivo

Chagas: negativo

Toxoplasmosis: negativo

Herpes virus 1-2: Ig M negativo

Parvovirus B19 : negativo

Coombs: negativa

Anticuerpos para E.coli (glico- Elisa): pendiente

Conducta:

Ante el diagnóstico por parámetros de laboratorio de Microangiopatía Trombótica (MAT), con caída del filtrado glomerular, sin una etiología clara. Se decide suspender tacrolimus e iniciar sirolimus.

Al día 6 de la internación se realizó **biopsia renal** del injerto.

Laboratorio:

PBR



DIA	8/5	10/5	12/5	14/5	16/5	18/5	28/5
creatinina	6,54	8,13	8,76	7,79	9,8	14,8	4,08
Hb/ht	9,1/26	8,4/25	9,3/27	8,7/26	7,2/21	8,6/26	9.7/31
Haptoglobina	8						5.8
LDH		1119	934		1156	1258	
Plaquetas	103000	101000	118000	137000	172000	334000	365000
C3/c4		71/19		73/-			
Proteinuria			1,78				

Presenta como complicación post-biopsia sangrado a vía urinaria por 7 días

Biopsia del injerto renal: confirma MAT

- 14/05/20

- ✓ 25 glomérulos : mesangiolisis focal y segmentaria con dilatación aneurismática capilar
- ✓ Proliferación endocapilar global y difusa 8/10, reduplicación de MB focal y segmentaria.
- ✓ Túbulos: vacuolización, descamación epitelial, dilatación, necrosis epitelial focal, atrofia epitelial 40%
- ✓ Intersticio: fibrosis 40% inflamación focal y difusa 20%, hemorragia, depósitos de colágeno
- ✓ Vasos : arterias pequeñas 3 ,con esclerosis leve y focal en 1/3 . Arteriolas 23: proliferación endotelial e intimal en 3/23
- ✓ C4d: negativo

Microangiopatía trombótica en evolución con esclerosis global glomerular del 60% y compromiso del 80% restante de los glomérulos FIAT II

Banff G: no evaluable por glomerulopatía T:0 I:0 V:0 CPT:0

CG: 3 CT:2 CI:2 CV: 1 M:0 AH: 0

T- FIAT: 0 I-FIAT: 1

“Paciente trasplantada renal con diagnóstico de MAT de novo ,sin una causa definida.”

MAT



“Es un término histopatológico que define lesión arterial glomerular, arteriolar o interlobular, caracterizada por distribución parcheada, con proliferación de las células intímales, engrosamiento y necrosis de la pared, con trombos y estrechamiento de la luz de los vasos. La severidad varía desde inflamación endotelial hasta necrosis cortical completa “

W J T

World Journal of
Transplantation

Submit a Manuscript: <http://www.f6publishing.com>

World J Transplant 2018 September 10; 8(5): 122-141

DOI: 10.5500/wjt.v8.i5.122

ISSN 2220-3230 (online)

REVIEW

Thrombotic microangiopathy after renal transplantation: Current insights in *de novo* and recurrent disease

Fedaey Abbas, Mohsen El Kossi, Jon Jin Kim, Ajay Sharma, Ahmed Halawa

MAT post-trasplante

- **Recurrente** : base genética, mutaciones específicas. aSUH(desregulación de la vía alterna del complemento)
(USRDS): MAT recurrente es 36.5 veces mas frecuente en pacientes con aSUH comparado con otras etiologías.
- **De novo** : mas común, peor pronóstico, con diferentes etiologías.

Langer et al reportaron una incidencia de 1.5% en la MAT de novo.

MAT de novo post-trasplante

Diversos factores pueden gatillar una MAT de novo post-trasplante en pacientes con presencia alteraciones genéticas o adquiridas de las proteínas reguladoras de la vía alterna del complemento.

MAT de novo post-trasplante

Factores desencadenantes:

- Rechazo mediado por anticuerpos
- Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus
- Infecciones virales: HCV, CMV, BK and parvovirus
- Anomalías genéticas en la cascada del complemento (1/3 con MAT de novo)
- Glomerulopatía C3: cambio fenotípico luego del Tx a SUHa
- Otros

MAT de novo post-trasplante

- Aún con múltiples factores de riesgo genéticos es necesario un factor precipitante para desencadenar MAT.
- Aproximadamente el 30-48% de los pacientes con SUHa no tienen mutaciones en el estudio genético

El no encontrar mutaciones en el estudio genético, no descarta SUHa, ni el riesgo de recurrencia post-tx

MAT e inhibidores de la calcineurina:

- ✓ Pérdida del balance entre los péptidos vasodilatadores (PG – PG12) y péptidos vasoconstrictores (endotelina y TXA2).
- ✓ Activación plaquetaria ,procoagulante y actividad fibrinolítica (RCH).
- ✓ Producción de microparticulas de las células endoteliales.

FACTOR PREDISPONENTE

MAT e inhibidores mTOR

- ✓ Propiedades antiangiogénicas, disminuye la expresión VEGF y muerte de las células progenitoras endoteliales.
- ✓ Inhibición del VEGF esta asociado a niveles disminuidos de (CFH)
- ✓ Obstruye la reparación del endotelio lesionado
- ✓ Uso combinado ICN y mTOR > riesgo de MAT

MAT DE NOVO / RECHAZO POR ANTICUERPOS

- ✓ El marcador C4d en capilares peritubulares ha sido reportado en 16,2%.
- ✓ Satoskar y col., han reportado una incidencia de 55% de MAT con C4D + difusa.
- ✓ El rechazo humoral tiene un rol importante en la evolución postx en MAT.

MANIFESTACIONES CLINICAS:

- ✓ Cualquier momento post tx. (3 – 6 meses)
- ✓ Fallo renal agudo
- ✓ AHMA
- ✓ Tener en claro el diagnostico del riñón nativo.
- ✓ PBR

TRATAMIENTO:

- ✓ Disminución de la dosis, discontinuación o cambio de medicación.
- ✓ Plasmaféresis: remoción de tromboxano A2 y reposición de de PGI2, regulación del complemento, remoción de anticuerpos anti HLA
- ✓ Inmunoglobulina endovenosa (IVIG)/PF
- ✓ Belatacept: bloqueante CD80 y CD86 y CD28 en células T (case report 2009) MAT x ICN
- ✓ Eculizumab

REVIEW

Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation

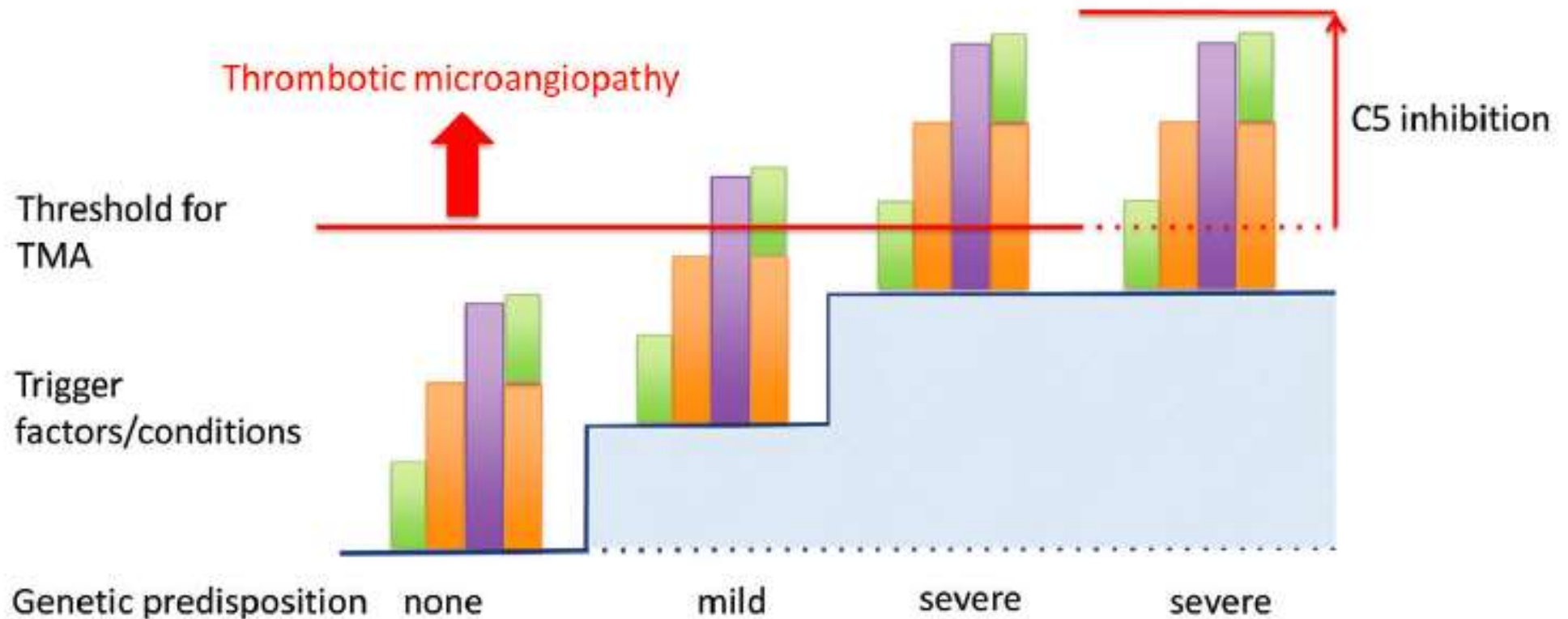
Claudio Ponticelli¹ and Giovanni Banfi²

1 Department of Immunology, IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy

2 Department of Nephrology, IRCCS, Ospedale Maggiore, Milan, Italy

- USRDS 0,8% de los casos.
- Secundario a ICN – mTOR
- Lesión endotelial por isquemia- repercusión.
- Pude presentarse 2 a 6 años después del Tx.
- Compromiso sistémico mayor probabilidad de pérdida del injerto.
- PF y suspensión de ICN recuperación del injerto en 80% en 2 series.

Interacción entre la predisposición genética a MAT y los factores desencadenantes



Brief Communication

Clinical Profile and Outcomes of *De novo* Posttransplant Thrombotic Microangiopathy

L. P. Saikumar Doradla¹, H. Lal², Anupma Kaul¹, D. Bhaduarua¹, M. Jain³, N. Prasad¹,
V. Thammishetti¹, A. Gupta¹, M. Patel¹, R. K. Sharma¹

Departments of ¹Nephrology, ²Radiodiagnosis and ³Pathology, Sanjay Gandhi Post Graduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, Uttar Pradesh, India

- Estudio retrospectivo (1989 – 2015)
- 2000 pcts. (94% DVR) → 17 MAT
- 13 localizado / 4 sistémico
- Mediana de presentación post tx 4 meses
- 12 pacientes MAT secundaria a ICN
- 5 pacientes rechazado – MAT

- TTO disminución, switch a otro ICN, mTOR.
- Rechazo: GAT/PF mala evolución – perdida del injerto
- Sobrevivida del injerto :
al año → 47%
a los 5 años → 35%



De Novo Thrombotic Microangiopathy After Kidney Transplantation: Clinical Features, Treatment, and Long-Term Patient and Graft Survival

R.A. Caires, I.D.B. Marques, L.P. Repizo, V.A.H. Sato, L.P.F. Carmo, D.J.B. Machado, F.J. de Paula, W.C. Nahas, and E. David-Neto

- Estudio retrospectivo entre 2000 -2010
- TxR. 1549 pcts -> 17 MAT de novo (1,1%)
- Mediana de presentación pos tx 25 días
- 12 (70%) manifestaciones sistémicas
- 10(66%) suspendieron ICN
- 6 (35%) FFP y/o PF

- 47% requirieron diálisis después del dx.
- 75% permanecieron en diálisis
- A los 4 años de seguimiento pérdida del injerto fu de 43%

CONCLUSIONES:

- ✓ Es una complicación rara pero severa.
- ✓ Pobre pronóstico del injerto.
- ✓ Alta sospecha clínica
- ✓ PBR precoz (MAT x fármacos vs Rechazo vascular)
- ✓ Asociado a rechazo empeora aún mas el pronostico.

Enfermedad actual :

Estudios complementarios:

Leucocitos: 5300 (N58% L30%)

Hemoglobina: 8.4 gr/dl esquistocitos ++

hematocrito 25%

plaquetas 100000

LDH 1110

creatinina :8.1mg/dl (previa 6.54mg/dl)

C3 71 mg/dl C4 19 mg/dl

Haptoglobina < 8mg/dl - 5.8 mg/dl

Coprocultivo: Negativo (respuesta inflamatoria)

Urocultivo: Negativo

Viroológico de MF: negativo

SARS-COV2: negativo

proteinuria: 1.7 gr/d

PCR: CMV - VBK - VEB: negativos

HIV 1-2: negativos

Hepatitis B: negativo

Hepatitis C: negativo

VDRL: no reactivo

Chagas: negativo

Toxoplasmosis: negativo

Herpes virus 1-2: Ig M negativo

Parvovirus B19 : negativo

ADAMTS 13: (no se realizó)

Coombs: negativa

Anticuerpos para E.coli (glico- Elisa): pendiente



Pendiente:

2020 - Año del General Manuel Belgrano



Ministerio de Salud
ADMINISTRACION NACIONAL
DE LABORATORIOS E INSTITUTOS DE SALUD
"DR. CARLOS G. MALBRAN"
Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas

INFORME FINAL

FP: 365/20

Nombre del Paciente: **Spinelli Florencia**

Fecha de Recepción: **28/05/2020**

E-Detección de anticuerpos anti-LPS O157, O145, O121 en suero (Metodología: glico-iELISA)

Ac. a-LPS O157 IgM: **Negativo**

IgG: **Negativo**

Ac. a-LPS O145 IgM: **Positivo**

IgG: **Positivo**

Ac. a-LPS O121 IgM: **Negativo**

IgG: **Negativo**

Conclusiones:

INFORME FINAL: No se detecta STEC. Se detectan anticuerpos IgM e IgG anti-LPS O145 en suero mediante la técnica Glyco Elisa.

Impresión diagnóstica

“Síndrome urémico hemolítico por E.coli productora de Shiga toxina en paciente con trasplante renal “

SUH D+ y trasplante

CAUSÍSTICA

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO POR ESCHERICHIA COLI PRODUCTORA DE TOXINA DE SHIGA EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO CON TRASPLANTE RENAL

UREMIC HEMOLITIC SYNDROME INDUCED BY ESCHERICHIA COLI PRODUCER OF SHIGA TOXIN IN A PEDIATRIC PATIENT WITH A RENAL TRANSPLANT

Ana Paula Ramírez (1), Marta L. Monteverde (1), Juan P. Ibáñez (1), Balbarrey Ziomara (2), Josefina Sala (2), Pedro Roldan (3)

1) Servicio de Nefrología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, CABA

2) Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, CABA

3) Servicio de Microbiología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, CABA

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2015; 35 (4) Pág 202-207

- Paciente masculino de 8 años de edad TRDC (IRCT x uropatía) 3 años post Tx, consulta por diarrea y parámetros de laboratorio de MAT.
- Coprocultivo: E.coli O157 H7
- A las 24 horas por anuria y descartar rechazo asociado se realiza PBR.
- Rechazo agudo celular Banff IIa/ MAT
- Ac HLA I y II específicos /donante: +
- GAT/PMF 12/ IG
- No se discontinuó el FK
- Creatinina al alta 0.9 mg/dl

- In vitro la toxina Shiga se une al factor H activo , junto a la superficie de la célula, e inhibe su actividad protectora sobre la activación del complemento .
- La TxS disminuye la expresión endotelial de Cd59, glicoproteína anclada a la membrana plasmática de células del túbulo contorneado proximal y endotelio glomerular que se une a los componentes c8 y c9 del complemento.
- Limitando la incorporación del C9 al complejo de ataque de membrana, esta regulación de la toxina **contribuye a la activación del complemento y a la destrucción celular.**

Evolución:

Después de 21 días de internación la paciente egresa con creatinina sérica de 4,08 mg/dl (FGe 21,5 ml/min/1,73 m²) con diuresis conservada plaquetas normales (365000) y hematocrito (31%) normal.

Actualmente **07/08/20**: creatinina 3mg/dl (FGe 29,5 ml/min/1,73 m²) con diuresis conservada proteinuria 500 mg/d , FK: 6 , LDH :193 , plaquetas:250.000

Derivada a centro de adultos.

GRACIAS