



Microangiopatía trombótica en el trasplante renal, el tacrolimus como causante

Thrombotic microangiopathy in renal transplantation, tacrolimus as a causative agent

Juan E. Rodríguez-Mori^{1,a}, Denese C. Mego-Arellan^{1,a}, Julia Sumire-Umeres^{2,b}, Carmen Asato-Higa^{2,b}.

¹ Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud. Callao, Perú.

² Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud. Lima, Perú.

^a Médico nefrólogo; ^b médico patólogo

Correspondencia

Juan Enrique Rodríguez Mori
kiker98@hotmail.com

Recibido: 21/07/2020

Arbitrado por pares

Aprobado: 08/10/2020

Citar como: Rodríguez-Mori JE, Mego-Arellan DC, Sumire-Umeres J, Asato-Higa C. Microangiopatía trombótica en el trasplante renal, el tacrolimus como causante. *Acta Med Peru.* 2020;37(4):500-4. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2020.374.1056>

RESUMEN

La microangiopatía trombótica (MAT) es una complicación poco frecuente asociada al uso de tacrolimus en el trasplante renal. Puede estar relacionado a infecciones, rechazo mediado por anticuerpos (RMA), recurrencia de enfermedad o MAT de novo y a toxicidad por inhibidores de la calcineurina. Por lo general, se presenta como formas incompletas, lo que hace difícil su diagnóstico, por lo que puede provocar lesiones irreversibles. El caso presentado comparte la presencia de infección viral, datos sugerentes de rechazo concomitantemente con el uso de tacrolimus. El tratamiento incluye plasmaferesis y anticuerpos monoclonales como eculizumab. Sin embargo, en el caso presentado la suspensión o cambio del tacrolimus fue una medida más costo-efectiva.

Palabras clave: Microangiopatías trombóticas; Tacrolimus; Trasplante renal (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Thrombotic microangiopathy (TMA) is an unusual complication associated to the use of tacrolimus in renal transplantation. This condition may be related to infections, antibody-mediated rejection (AMR), disease recurrence or de novo TMA, and toxicity of calcineurin inhibitors. Generally, this condition presents in non-complete forms, which makes diagnosis difficult, and irreversible lesions may supervene. This case features the presence of a viral infection, and data suggesting rejection with the concomitant tacrolimus use. Therapy includes plasmapheresis and the use of monoclonal antibodies such as eculizumab. Nonetheless, in this particular case suspending therapy or switching from tacrolimus to another agent were good cost-effective measures.

Keywords: Thrombotic microangiopathies; Tacrolimus; Kidney Transplantation (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La microangiopatía trombótica (MAT) se caracteriza por presentar anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, esquistocitos en el frotis de sangre periférica, y daño de órganos de intensidad variable [1-4]. En los pacientes trasplantados las MAT pueden deberse a una recurrencia de enfermedad previa al trasplante o a una causa nueva (MAT de novo), esto último se observa en menos del 1% [1-5].

Dentro de las causas más frecuentes para una MAT de novo, tenemos a las infecciones (bacterianas o virales), rechazo mediado por anticuerpos (RMA) y toxicidad por inhibidores de la calcineurina, la cual no es dosis-dependiente, siendo esta última la causa más frecuente [5,6]. En los primeros meses del trasplante es difícil diferenciar las MAT causadas por RMA de las originadas por toxicidad por inhibidores de la calcineurina [5,6], esto es muy importante ya que el abordaje terapéutico será diferente.

El manejo de las MAT de novo dependerá de la causa, teniendo en los casos asociados a los agentes anticalcineúricos, la retirada de éstos. Esta conducta junto con otras medidas ha demostrado ser el tratamiento más eficaz [5-8]. En esta oportunidad, reportamos el caso de una paciente trasplantada renal que desarrolló microangiopatía trombótica como complicación relacionada al uso de tacrolimus, su diagnóstico, manejo y posterior evolución.

REPORTE DE CASO

Se reporta el caso de una mujer de 33 años con enfermedad renal crónica secundaria a vasculitis ANCA-p, en diálisis peritoneal desde el 2017. Recibe trasplante de riñón derecho proveniente donante cadavérico (donante femenina de 41 años), en abril del 2018, con inmunosupresión de inducción a base de timoglobulina, metilprednisolona, micofenolato mofetil y tacrolimus (Tabla 1).

En el postrasplante inmediato presentó diuresis espontánea y disminución de creatinina hasta 1,47 mg/dL. La terapia de mantenimiento se basó en prednisona, tacrolimus y micofenolato de mofetilo. Dos meses después se hospitaliza por aumento de azoados (Cr: 3,19 mg/dL) secundario a una pielonefritis aguda por *Proteus vulgaris*, con carga viral para CMV negativa. Ante la falta de respuesta al tratamiento antibiótico y persistiendo la elevación

Tabla 1. Datos del donante cadavérico.

Edad	: 41
Sexo	: Femenino
Causa de muerte encefálica	: ACV Hemorrágico
Tiempo de isquemia fría (horas)	: 25
Creatinina del donante (mg/dl)	: 1,8
Riñón trasplantado	: Derecho

de azoados, se realiza biopsia renal en junio del 2018, donde se reportan hallazgos sugestivos de rechazo crónico activo mediado por anticuerpos, patrón morfológico de glomerulosclerosis focal y segmentaria, hialinosis nodular arteriolar y datos sugerentes de daño vascular con C4d negativo y anticuerpos donante específico (ADE) negativos (Figura 1).

Se inicia tratamiento con pulsos de metilprednisolona, plasmaferesis e inmunoglobulinas y se obtiene mejoría parcial. En julio del 2018, cursa con dolor abdominal, deposiciones líquidas, fiebre, anemia severa (Hb: 5mg/dL) y oliguria. En la analítica presenta bicitopenia: leucopenia y anemia severa, esquistocitos, complemento C3 bajo, DHL elevada y creatinina en 5,5 mg/dL por lo que se sospecha de microangiopatía trombótica (MAT).

Se realiza nueva biopsia renal en agosto del 2018, diagnosticándose MAT con desdoblamiento y engrosamiento de asas capilares, trombos hialinos en glomérulo a nivel de hilio vascular (Figura 2) y hialinosis subendotelial de la arteriola y otro glomérulo con mesangiólisis global, inmunofluorescencia negativa y C4d negativo, con carga viral negativa para CMV. En octubre del 2018 persiste con anemia, leucopenia y plaquetopenia, encontrándose carga viral para CMV en 75000 copias. Con este diagnóstico se suspende el tacrolimus y se inicia tratamiento con ganciclovir intravenoso con lo que se obtiene remisión completa de la infección por CMV a las tres semanas (carga viral en 69,7 copias). Se obtiene mejoría progresiva de la función renal con valores de creatinina en 1,7 mg/dL y hemoglobina en 9,6 mg/dL. Se realiza biopsia del injerto renal a fines de octubre del 2018 por control de MAT, dicha biopsia determinó que la duplicación de la membrana basal de los capilares glomerulares, la necrosis fibrinoide y la esclerosis perihiliar estaría en relación a cronicidad de microangiopatía trombótica secundaria a tacrolimus (Figura 3). La paciente hasta el momento del reporte se encuentra recibiendo tratamiento inmunosupresor con micofenolato mofetil y prednisona, manteniendo niveles de creatinina en 1,7 mg/dL, hasta febrero 2020.

DISCUSIÓN

La patogenia del MAT se centra en la activación de las células del endotelio vascular, el daño por activación leucocitaria y agregación plaquetaria [6]. Existen diferentes factores desencadenantes que incluyen bacterias, virus, toxinas y drogas (inhibidores de la calcineurina), injuria isquemia-reperusión, RMA y activación o disregularización del complemento en la aparición del MAT [7-10]. El caso clínico planteó dos problemas diagnósticos, el primero estuvo centrado en diferenciar si se trataba de una MAT recurrente o de novo. El SUH recurrente según la literatura se manifiesta con MAT sistémico como es el caso de la paciente y ocurre en el trasplante temprano [9-11], mientras que el MAT secundario es de afectación renal preferentemente y de aparición tardía (después del año), sin embargo, la paciente no tenía antecedente de SUH como causa de su enfermedad renal crónica. Por otro lado, no se pudieron realizar estudios para determinar si se trata de una deficiencia de

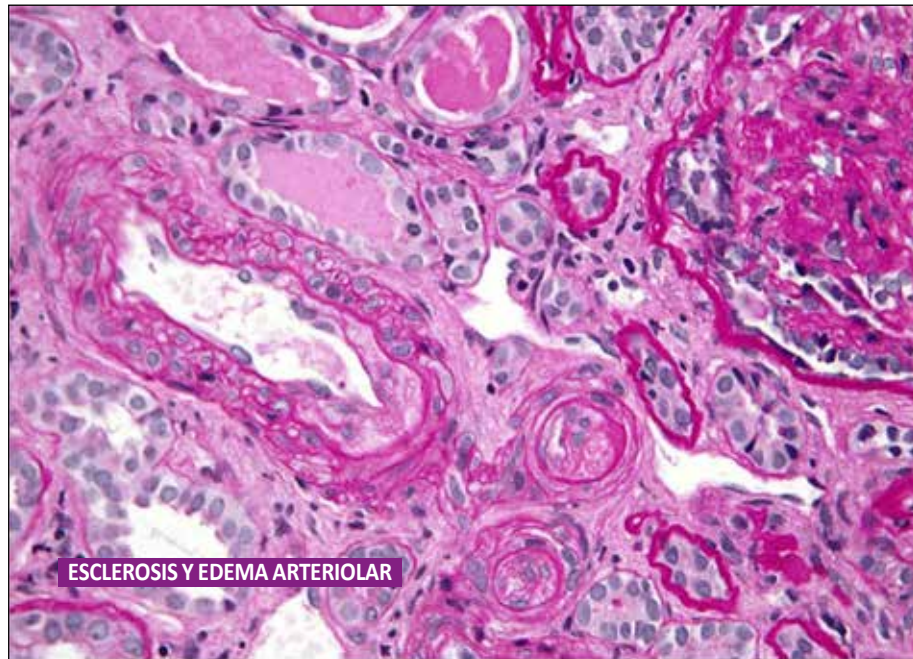


Figura 1. Primera biopsia. Se observa esclerosis y edema arteriolar.

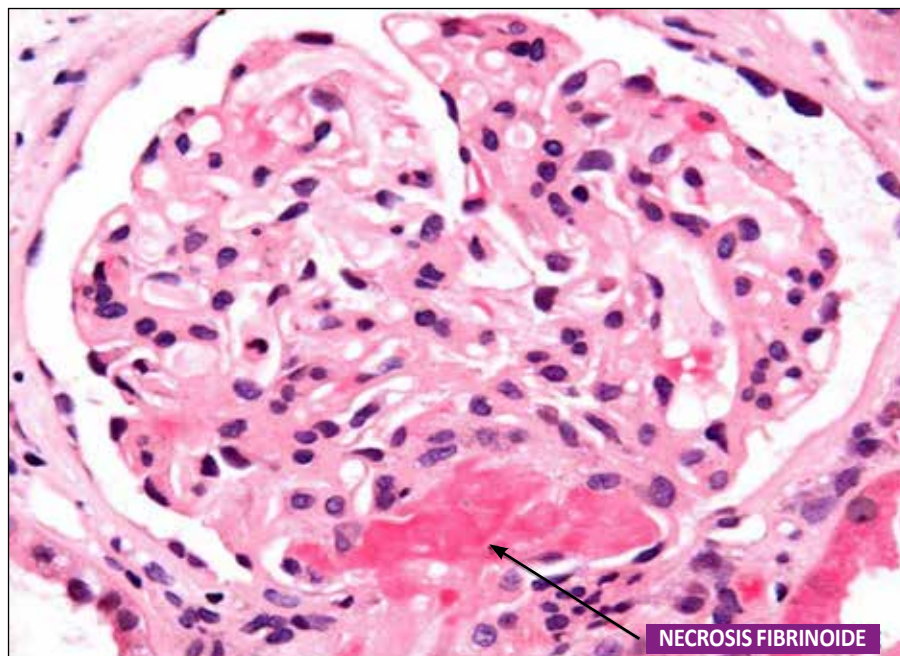


Figura 2. Segunda biopsia renal. Se observan hallazgos de necrosis fibrinoide.

algún factor del complemento como el factor H o I que oriente hacia un diagnóstico de recurrencia de enfermedad (MAT).

Dentro de las causas de MAT de novo que se consideraron en la paciente tenemos el RMA, infección por CMV y la toxicidad por tacrolimus [8-11]. La biopsia renal no presentó hallazgos de C4d y los ADE fueron negativos, datos que descartan el diagnóstico de RMA. En el caso de infección por CMV, las manifestaciones clínicas

como la plaquetopenia, esquistocitos con DHL elevados y el deterioro de la función renal se manifiestan antes de la elevación de la carga viral y se mantuvieron posteriormente al tratamiento con ganciclovir. Además, la biopsia renal no evidenció hallazgos de infección por CMV (inclusiones intranucleares).

Al encontrar mejoría de la función renal con descenso de la creatinina y remisión de la anemia y plaquetopenia luego de la

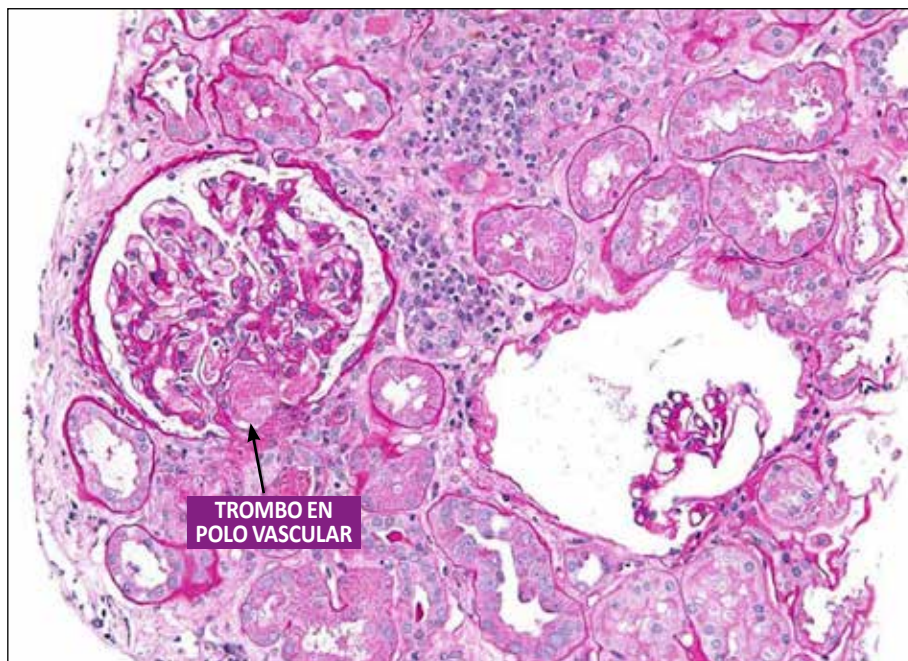


Figura 3. Tercera biopsia. Se aprecia trombo en intravascular y retracción de penacho glomerular.

Tabla 2. Evolución de resultados de exámenes de laboratorio.

Fecha	Creatinina (mg/dL)	Hemoglobina (g/dL)	Plaquetas *	Leucocitos *	C3	DHL	Esquistocitos	Observaciones
19/04/18	7,0	12,0						
24/04/18	1,8	7,6						Trasplante
26/04/18	1,5	7,3						
02/05/18	4,1	8,4						
22/05/18	2,2	8,5						
07/06/18	3,2	8,3						
30/06/18	3,5	8						Biopsia 1
16/07/18	3,6	9,7						
04/08/18	5,5	7,4	212 000	1 760				
13/08/18	3,7	6,5				730	1+	Biopsia 2
30/08/18								Suspensión Tacrolimus
10/09/18	3,8	6,7	120 000	7 140		575		
20/09/18	4,5	4,8	128 000	2 160	67	513		
12/10/18	4,1	6,5	180 000	1 590	65	534		
22/10/18	3,4	8,5	194 000	5 860	68	544	1+	
29/10/18	2,6	7,4	170 000	5 910		462		Biopsia 3
06/11/18	2,2	9,6	327 000	10 370				
12/12/18	1,8	9,2	220 000	8 850				
17/12/18	1,7	9,1	229 000	4 310		378		

* Valores absolutos. C3: componente 3 del complemento; DHL: lactato deshidrogenasa.

suspensión del tacrolimus, podemos decir que se trata de una MAT secundaria a esta droga^[10,12,13]. Por otro lado, la MAT podría tratarse de una entidad infradiagnosticada que debe ser tomada en cuenta en los pacientes trasplantados.

Contribuciones de autoría: todos los autores han participado en la concepción, redacción y aprobación de la versión final.

Potenciales conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fuente de financiamiento: autofinanciado.

ORCID

Juan Enrique Rodríguez-Mori, <https://orcid.org/0000-0002-9794-0327>

Denese Carolina Mego-Arellan, <https://orcid.org/0000-0002-8146-5357>

Julia Sumire-Umeres, <https://orcid.org/0000-0002-9505-3783>

Carmen Asato-Higa, <https://orcid.org/0000-0002-8274-8893>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nieto-Ríos JF, Zuluaga-Quintero M, Bello-Márquez DC, Aristizabal-Alzate A, Ocampo-Kohn C, Serna-Higueta LM, et al. Trasplante renal exitoso con protocolo de eculizumab, timoglobulina y belatacept en paciente altamente sensibilizada con síndrome hemolítico urémico atípico por mutación del factor H. *Nefrología*. 2018;38(4):433-7. doi:10.1016/j.nefro.2017.09.013.
- Carson JM, Newman ED, Farber JL, Filippone EJ. Tacrolimus-induced thrombotic microangiopathy: natural history of a severe, acute vasculopathy. *Clin Nephrol*. 2012;77(1):79-84. doi:10.5414/cn107036.
- Aigner C, Schmidt A, Gaggl M, Sunder-Plassmann G. An updated classification of thrombotic microangiopathies and treatment of complement gene variant-mediated thrombotic microangiopathy. *Clin Kidney J*. 2019;12(3):333-7. doi:10.1093/ckj/sfz040.
- Ponticelli C, Banfi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2006;19(10):789-94. doi:10.1111/j.1432-2277.2006.00354.x.
- Cortina G, Trojer R, Waldegger S, Schneeberger S, Gut N, Hofer J. De novo tacrolimus-induced thrombotic microangiopathy in the early stage after renal transplantation successfully treated with conversion to everolimus. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(4):693-7. doi:10.1007/s00467-014-3036-8.
- Takeda A, Ohtsuka Y, Horike K, Inaguma D, Goto N, Watarai Y, et al. A case of tacrolimus-associated thrombotic microangiopathy after ABO-blood-type-incompatible renal transplantation. *Clin Transplant*. 2011;25 Suppl 23:15-8. doi:10.1111/j.1399-0012.2011.01453.x.
- Czubkowski P, Pawłowska J, Jankowska I, Teisseyre M, Kamińska D, Markiewicz M, et al. Successful sirolimus rescue in tacrolimus-induced thrombotic microangiopathy after living-related liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2012;16(6):E261-264. doi:10.1111/j.1399-3046.2011.01601.x.
- Sugitani A, Takahashi C, Naka T, Hisamitsu K, Yamamoto O, Taniguchi K, et al. Unusual case of tacrolimus vascular toxicity after deceased donor renal transplantation. *Nephrology*. 2016;21(S1):60-2. doi:https://doi.org/10.1111/nep.12783.
- Özdemir B, Ok Atılgan A, Yılmaz Akçay E, Özdemir G, Ayvazoğlu Soy E, Akdur A, et al. De Novo Thrombotic Microangiopathy in Renal Transplant Patients. *Exp Clin Transplant*. 2018;16 Suppl 1(Suppl 1):131-5. doi:10.6002/ect.tond-ttdt2017.p27.
- Kawaguchi K, Kawanishi K, Sato M, Itabashi M, Fujii A, Kanetsuna Y, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome diagnosed four years after ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrology*. 2015;20(S2):61-5. doi:https://doi.org/10.1111/nep.12465.
- Kais H, Nourredine C, Raoudha B, Emira C, Tarek S, Fehmi S, et al. Treatment of Tacrolimus-associated thrombotic microangiopathy in renal transplant recipient with fresh frozen plasma: A case report. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2006;17(1):58.
- Shochet L, Kanellis J, Simpson I, Ta J, Mulley W. De novo thrombotic microangiopathy following simultaneous pancreas and kidney transplantation managed with eculizumab. *Nephrology*. 2017;22(S1):23-7. doi:https://doi.org/10.1111/nep.12936.
- Abbas F, El Kossi M, Kim JJ, Sharma A, Halawa A. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation: Current insights in de novo and recurrent disease. *World J Transplant*. 2018;8(5):122-41. doi:10.5500/wjt.v8.i5.122.