

# Rechazo agudo de células plasmáticas de injerto renal

Elena Hernández García<sup>1</sup>, María del Carmen Ruiz Fuentes<sup>2</sup>, Mercedes Caba Molina<sup>3</sup>,  
María del Carmen de Gracia Guindo<sup>2</sup>, Pilar Galindo Sacristán<sup>2</sup>, Antonio Osuna Ortega<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

<sup>2</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

<sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

NefroPlus 2019;11(2):58-62

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

El rechazo agudo por células plasmáticas es un tipo de rechazo infrecuente. Se considera un subtipo de rechazo mediado por células T debido a sus patrones histológicos, aunque puede presentarse con características histológicas de rechazo mediado por anticuerpos y anticuerpos específicos contra el donante. Su patogenia es desconocida, aparece de forma tardía y se ha relacionado fundamentalmente con inmunosupresión insuficiente o infecciones. El tratamiento no está claramente definido y la supervivencia del injerto es pobre. A continuación, se presenta un caso de rechazo agudo por células plasmáticas acompañado de anticuerpos específicos frente al donante en trasplante renal. Tras 8 años del trasplante, la paciente comenzó con deterioro brusco de la función renal y desarrollo de anticuerpos específicos frente al donante. Se realizó una primera biopsia del injerto renal con hallazgo de rechazo mediado por células T con componente importante de células plasmáticas, arteriopatía hialina e incipiente glomerulopatía del trasplante. Se inició tratamiento con timoglobulina, corticosteroides, plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas. Después del tratamiento, la función del injerto se mantuvo estable hasta 4 meses después, cuando presentó nuevo deterioro de la función renal. Se realizó una segunda biopsia del injerto, que mostró desaparición de las células plasmáticas y aparición de rechazo mediado por anticuerpos. Este caso clínico ilustra la dificultad del abordaje y tratamiento del rechazo agudo por células plasmáticas acompañado de un rechazo mediado por anticuerpos en trasplante renal; además se incluye una revisión de la literatura relacionada.

**Palabras clave:** Rechazo mediado por anticuerpos. Anticuerpos específicos del donante. Trasplante renal. Rechazo agudo por células plasmáticas.

## INTRODUCCIÓN

El rechazo agudo por células plasmáticas (PCAR) se caracteriza por presencia de células plasmáticas maduras, que comprenden más del 10% de la infiltración celular en un injerto renal<sup>1</sup>. Se trata de un tipo de rechazo infrecuente que se observa en aproximadamente el 5-14%, según las series, de los pacientes con rechazo agudo demostrado por biopsia, ya que la definición varía según el estudio<sup>2,3</sup>. Su patogenia aún es desconocida, sue-

le aparecer a partir de los 6 meses postrasplante<sup>4</sup> y como factores de riesgo destacan: sexo femenino, trasplante de cadáver o trasplante combinado páncreas-riñón<sup>4</sup>. Además, se definen como posibles desencadenantes una terapia de inmunosupresión insuficiente o infecciones virales. Suele ser refractario a tratamiento y con una supervivencia del injerto en torno al 50%<sup>5,6</sup>.

Según la clasificación Banff 2017<sup>7</sup>, el PCAR resulta morfológicamente similar al rechazo por células T (TCMR) y se ha descrito como Banff IA o IB, que se considera un subtipo de rechazo agudo mediado por células T, y es necesario descartar la monoclonalidad y su relación con el virus de Epstein-Barr (VEB)<sup>2</sup>. Recientemente se han publicado casos de PCAR con características histológicas de rechazo mediado por anticuerpos (AMR) o TCMR/AMR mixto y evidencia serológica de anticuerpos específicos del donante (ADE), sin poder establecer claramente una relación<sup>8</sup>.

**Correspondencia:** Elena Hernández García

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario San Cecilio.

Avenida de la Investigación, s/n, 18016 Granada.

elena\_46hg@hotmail.com

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.*

A continuación, se presenta un caso clínico de PCAR acompañado de ADE *de novo* tras 8 años del trasplante renal (TR).

## CASO CLÍNICO

Mujer de 27 años de edad, con antecedentes personales de enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5 secundaria a nefropatía intersticial por litiasis con hipomagnesemia e hipercalcemia sin nefrocalcinosis, portadora de la mutación P G20D (paracelina). Como otros antecedentes personales destacan hipertensión arterial, hiperuricemia, nefrolitotomía de litiasis coraliforme en riñón izquierdo, hiperhomocisteinemia con homocigosis para el gen *MTHFR* e hiperparatiroidismo secundario a ERC.

Recibió TR de donante cadáver en 2009, y con el donante compartía grupo sanguíneo B- y 2 identidades del sistema del antígeno leucocitario humano (HLA), A24 y B35. El tiempo de isquemia fría fue de 11 h. El tratamiento inmunosupresor de inducción se realizó con basiliximab, tacrolimus, metilprednisolona y micofenolato de mofetilo (MMF).

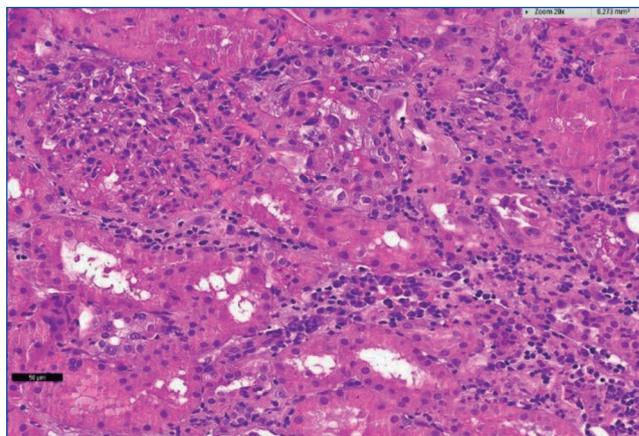
El injerto renal presentó una evolución inicial adecuada, con diuresis efectiva desde el postrasplante inmediato. Como complicaciones postrasplante destacaban: desarrollo de infección por el virus BK 2 años postrasplante (como medida terapéutica se disminuyó el tratamiento inmunosupresor con reducción de MMF hasta 500 mg/24 h), e infecciones de repetición del tracto urinario por *Escherichia coli* y enterococo, tratadas con antibioterapia.

## Estabilidad clínica posterior

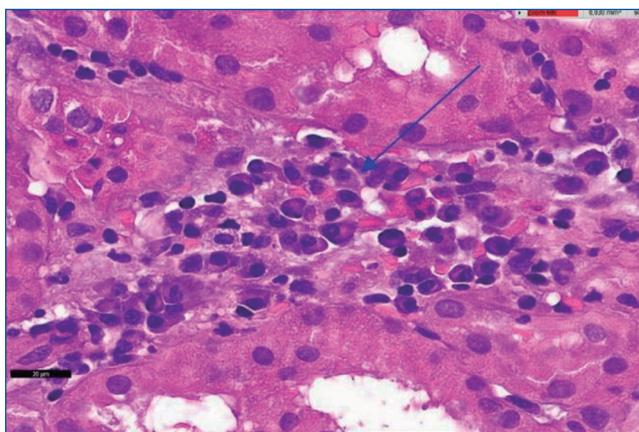
Ocho años después del trasplante, la paciente comenzó con deterioro brusco de la función renal, creatinina (Cr), 2,64 mg/dl (la previa era de 0,9 mg/dl), estaba asintomática y con exploración física normal. Como datos de laboratorio destacables, presentó proteinuria de 0,226 g/24 h y albuminuria de 39 mg/24 h, niveles de anticalcineurínico en rango adecuado (tacrolimus de 4-8 ng/ml, salvo alguna determinación de < 4 ng/ml, que se corrigió con aumento de dosis), así como controles microbiológico y serológico ampliados negativos, y virus BK negativo. La ecografía Doppler reveló índices de resistencia de 0,55-0,6, sin otros datos específicos. Los ADE fueron positivos, con presencia de anticuerpos frente a HLA clase II: DQ4-8-9, DQA105, DQA106, y las determinaciones previas fueron negativas. La inmunosupresión en dicho momento consistía en tacrolimus *retard*, MMF 250 mg/12 h y prednisona 5 mg/24 h.

La biopsia del injerto renal (figs. 1 y 2) reveló importante infiltrado inflamatorio y células plasmáticas en el 25% de la cortical, arteriopatía hialina moderada-grave e incipiente glomerulopatía del trasplante con tubulitis leve. Las tinciones inmunohistoquímicas para el virus BK (SV40) y citomegalovirus (CMV) resultaron negativas, C4d heterogéneo difuso y global. Se emitió el diagnóstico de sospecha de TCMR con componente importante de células plasmáticas.

Ante tal diagnóstico anatomopatológico, se inició tratamiento con bolos de metilprednisolona durante 3 días y, posteriormente, 5 dosis de timoglobulina (dosis acumulada, 3,63 mg/kg), así



**Figura 1. Importante infiltrado inflamatorio y numerosas células plasmáticas. Datos de arteriopatía hialina moderada-grave.**



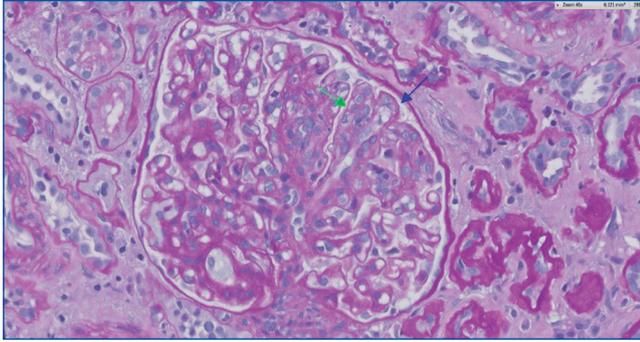
**Figura 2. Células plasmáticas presentes en la primera biopsia del injerto renal.**

como 5 sesiones de plasmáferesis y 5 dosis de inmunoglobulinas (Ig) (500 mg/kg), con mejoría de la función renal, que se mantuvo estable (Cr, 1,8 mg/dl).

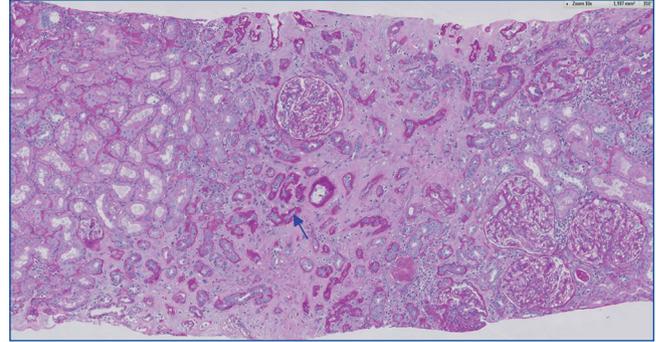
Cuatro meses después, la paciente comenzó de nuevo con deterioro de la función renal (Cr, 2,6 mg/dl). Se solicitó estudio, que descartó otros factores descompensantes, y se realizó nueva biopsia del injerto renal (figs. 3 y 4), con hallazgo de glomerulitis en más del 50% de los glomérulos, fibrosis y atrofia tubular moderadas, arteriopatía hialina moderada, tinciones para virus BK y CMV negativas, C4d++ difuso y global glomerular, y se emitió el diagnóstico de AMR con ausencia de células plasmáticas (fig. 5).

Frente al deterioro de la función renal y los resultados del estudio anatomopatológico, en los que se describían fundamentalmente lesiones de cronicidad, se decidió de forma consensuada con la paciente una actitud conservadora.

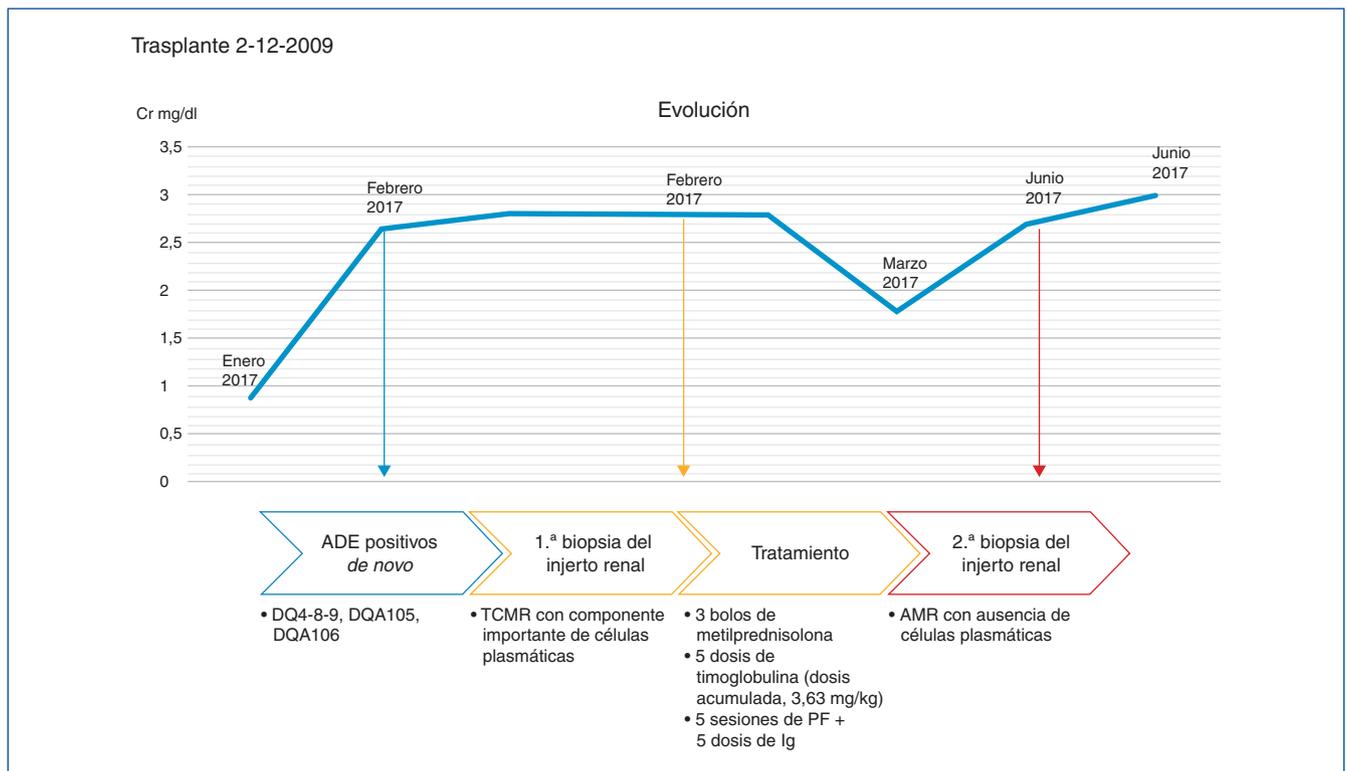
Dieciocho meses después, la paciente presentó Cr sérica en torno a 3 mg/dl, con última determinación CKD-EPI de 18,2 ml/min.



**Figura 3. Tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS). Marcada proliferación endocapilar con doble contorno del capilar glomerular.**



**Figura 4. Fibrosis y atrofia tubular observadas en la segunda biopsia.**



**Figura 5. Cronología de la función renal en relación con la evolución de la paciente.**

ADE: anticuerpos específicos contra el donante; AMR: rechazo mediado por anticuerpos; Cr: creatinina; Ig: inmunoglobulinas; PF: plasmaféresis; TCMR: rechazo mediado por células T.

## DISCUSIÓN

El PCAR es un tipo de rechazo infrecuente y se considera un subtipo de TCMR debido a sus patrones histológicos; se caracteriza por la presencia de células plasmáticas maduras en más del 10% de la infiltración celular en un injerto renal<sup>1</sup>. Las series de casos de PCAR publicadas en los últimos años presentan datos histológicos de AMR o mixto de TCMR/AMR, con presencia de ADE. Queda aún por establecer la relación entre estos y la presencia de células plasmáticas<sup>8</sup>.

Su patogenia aún se desconoce, aunque se ha postulado una teoría de migración celular por la cual, en el escenario de un

trasplante de órgano sólido, las células B reciben señales de activación y se unen a antígenos, y se activan al interactuar con células T CD4+ en el centro germinal. Finalmente, se diferencian en células plasmáticas o células B de memoria. Algunas células plasmáticas migran a la médula ósea, donde permanecen un tiempo indeterminado; asimismo, pueden infiltrar el injerto<sup>9</sup>.

Varios estudios observacionales clínicos han indicado que la infiltración de células plasmáticas en injertos renales se puede asociar a diferentes factores como el sexo femenino, la hipersensibilidad a medicamentos, infecciones<sup>10</sup> o enfermedad linfoproliferativa asociada al trasplante (PTLD)<sup>5</sup>. Es importante descartar la monoclonalidad y la existencia de PTLD que causa

el VEB, ya que el tratamiento para la PTLD es contrario al del PCAR<sup>11</sup>. En nuestro caso, se descartó positividad para el VEB y se confirmó que no había monoclonalidad para kappa y lambda por inmunohistoquímica.

Otros factores relacionados con infiltración de células plasmáticas han sido la nefropatía por reflujo y la nefropatía por virus BK<sup>10</sup>, y resulta relevante descartar esta última entidad de forma concluyente en el caso que se presenta, dado que la paciente con anterioridad sufrió una infección por virus BK y su presencia podría haber repercutido en el diagnóstico histológico o tratamiento del PCAR. El trasplante de donante cadáver, el trasplante páncreas-riñón, el tiempo de isquemia total más largo y el trasplante no compatible con ABO fueron más frecuentes en los pacientes con PCAR. También parecen influir la disminución progresiva o la retirada de la inmunosupresión<sup>10</sup> y la falta de adherencia a la inmunosupresión<sup>1,12</sup>.

En el caso que se presenta, como factores de riesgo y posibles desencadenantes se encuentran: el sexo femenino, el trasplante de donante cadáver y la infección por virus BK con disminución de la inmunosupresión en dicho episodio, así como infecciones repetidas del tracto urinario.

La biopsia informó PCAR según los criterios de Banff 2015<sup>7</sup>. Los hallazgos de la primera biopsia orientaron el diagnóstico hacia un TCMR con componente importante de células plasmáticas, aunque, dados la presencia de signos incipientes de glomerulopatía del trasplante en aquel momento y el hecho de que la paciente había desarrollado ADE, podían ser indicativos del inicio de un proceso de base humoral. Esta orientación diagnóstica se reveló en la segunda biopsia, en la que, además, destacaba la desaparición del componente de células plasmáticas.

Un estudio reciente observacional y retrospectivo comparó la supervivencia de injertos entre los receptores de TR que desarrollaron PCAR y los que no lo desarrollaron<sup>10</sup>, con el análisis de los factores de riesgo clínicos y patológicos para el fallo del injerto en pacientes con PCAR. Los resultados indicaron que el PCAR es un factor de riesgo independiente para la pérdida del injerto renal<sup>10</sup>. Si, además, se acompaña de AMR, se asocia a una pobre supervivencia del injerto (40-56%)<sup>5,6</sup>.

El tipo de AMR se ha asociado con una mayor duración desde el trasplante hasta el inicio del rechazo, un mayor historial previo de rechazo agudo, una mayor prevalencia de ADE y puntuaciones más altas de fibrosis y atrofia tubular<sup>8,10</sup>.

En nuestro caso, habían transcurrido 8 años desde el trasplante, en la segunda biopsia presentaba fibrosis y atrofia tubular moderadas y hubo desarrollo de ADE *de novo* frente a DQ.

Los ADE frente a DQ son los ADE HLA clase II más predominantes después del trasplante, ya que de los pacientes con ADE positivos, el 54,3-77,8%, desarrollaron ADE frente a DQ<sup>3</sup>. Esto tiene un significado pronóstico, dado que la supervivencia del injerto empeora y el AMR se produce con una mayor incidencia en los casos positivos de ADE frente a DQ *de novo*, en comparación con todos los demás casos<sup>3</sup>.

Teniendo en cuenta estos estudios, el desarrollo de ADE frente a DQ pudo resultar determinante en la aparición de AMR y peor evolución en el caso de nuestra paciente.

En cuanto al tratamiento, la terapia para esta entidad no se ha definido con claridad<sup>5,6,10</sup>. El PCAR positivo para C4d responde adecuadamente al tratamiento dirigido contra el AMR con corticoides, plasmaféresis e Ig<sup>1</sup>, pero presenta escasa respuesta cuando se acompaña de ADE<sup>2</sup>.

En un amplio estudio sobre PCAR<sup>4</sup>, el tratamiento para el infiltrado rico en células plasmáticas incluyó bolos de esteroides y timoglobulina. Además, se usaron plasmaféresis y rituximab para casos con positividad para ADE.

Otras estrategias de tratamiento para AMR basadas en borteomib y/o rituximab no han demostrado eficacia claramente definida<sup>13,14</sup>.

## CONCLUSIONES

En conclusión, se informa de un caso de PCAR de aparición tardía, en el que se pone de manifiesto que se trata de un tipo de rechazo "a caballo" entre un TCMR con mal pronóstico y un AMR, con aparición de ADE frente a DQ *de novo*. Las causas del PCAR aún no se conocen bien, aunque en este caso están presentes varios factores de riesgo y posibles desencadenantes. Asimismo, se revela la escasa respuesta al tratamiento y el pobre pronóstico existente. En este contexto, establecer una estrategia terapéutica para el PCAR adquiere una especial relevancia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adroque HE, Soltero L, Land GA, Ramanathan V, Truong LD, Suki WN. Immunoglobulin therapy for plasma cell-rich rejection in the renal allograft. *Transplantation*. 2006;82:567.
2. Charney DA, Nadasdy T, Lo AW, Racusen LC. Plasma cell-rich acute renal allograft rejection. *Transplantation*. 1999;68:791-7.
3. Willicombe M, Brookes P, Sergeant R, Santos-Nuñez E, Steggar C, Galliford J, et al. De novo DQ donor-specific antibodies are associated with a significant risk of antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy. *Transplantation*. 2012;94:172-7.
4. Abbas K, Mubarak M, Zafar MN, Aziz T, Abbas H, Muzaffar R, et al. Plasma cell-rich acute rejections in living-related kidney transplantation: a clinicopathological study of 50 cases. *Clin Transplant*. 2015;29:835-41.

5. Meehan SM, Domer P, Josephson M, Donoghue M, Sadhu A, Ho LT, et al. The clinical and pathologic implications of plasmacytic infiltrates in percutaneous renal allograft biopsies. *Hum Pathol.* 2001;32:205-15.
6. Desvaux D, Le Gouvello S, Pastural M, Abtahi M, Suberbielle C, Boeri N, et al. Acute renal allograft rejections with major interstitial edema and plasma cell-rich infiltrates: high gammainterferon expression and poor clinical outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19:933-9.
7. Loupy A, Haas M, Solez K, Racusen L, Glotz D, Seron D, et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: current challenges in rejection classification and prospects for adopting molecular pathology. *Am J Transplant.* 2017;17:28-41.
8. Furuya M, Yamamoto I, Kobayashi A, Nakada Y, Sugano N, Tanno Y, et al. Plasma cell-rich rejection accompanied by acute antibody-mediated rejection in a patient with ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrology.* 2014;19 Suppl 3:31-4.
9. Koenig A, Mariat C, Mousson C, Wood KJ, Riffe G, Thaunat O. B cells and antibodies in transplantation. *Transplantation.* 2016;100:1460-4.
10. Hasegawa J, Honda K, Omoto K, Wakai S, Shirakawa H, Okumi M, et al. Clinical and Pathological Features of Plasma Cell-Rich Acute Rejection After Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2018;102: 853-9.
11. Rokshana S, Lesley R. The post-transplant lymphoproliferative disorder – A literature review. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:369-77.
12. Hamilton MS, Singh V, Warady BA. Plasma cell-rich acute cellular rejection of a transplanted kidney associated with antibody to the red cell Kidd antigen. *Pediatr Transplant.* 2006;10:974-7.
13. Chandrasekar P, Ljungman PT. Antifungal therapy strategies in hematopoietic stem-cell transplant recipients: Early treatment options for improving outcomes. *Transplantation.* 2008;86:183-91.
14. Ejaz NS, Alloway RR, Halleck F, Dürr M, Budde K, Woodle ES. Review of bortezomib treatment of antibody-mediated rejection in renal transplantation. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21:2401-18.