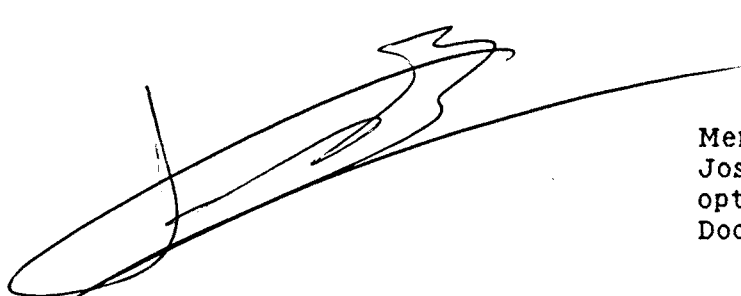


UNIVERSIDAD DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DOCENTE DE BELLVITGE

DIAGNOSTICO DEL RECHAZO AGUDO DEL TRASPLANTE RENAL
MEDIANTE PLAQUETAS AUTOLOGAS MARCADAS CON ¹¹¹IN-OXINA



Memoria presentada por
José Martín Comin para
optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía

PACIENTES TRATADOS CON CICLOSPORINA A

EJEMPLO Nº 6

Figuras 21, 22 y 23.

FZV, varón de 43 años en programa de hemodiálisis desde junio de 1985 por IRC causada por una nefroangioesclerosis con hipertensión maligna.

El 14 de septiembre de 1986 se le practicó un TR con injerto procedente de cadáver. La inmunosupresión basal se realizó con ciclosporina.

Tras una fase de poliuria con creatininemias de 430-460 $\mu\text{mol/l}$, la diuresis se estabilizó entre 1300 y 4000 ml/24 h y la creatininemia descendió progresivamente, alcanzando niveles normales al 79 día del trasplante (fig. 21). La ciclosporinemia fué baja durante la primera semana, con cifras de 140 y 150 ng/ml, estabilizándose posteriormente entre 500 y 600 ng/ml (fig. 21).

Ni en el primer marcaje de plaquetas practicado los días 6 al 9 (fig. 22) post-trasplante, ni en el segundo practicado en los días 13 al 17, se observaron depósitos anormales de plaquetas en el riñón (fig. 23). Al finalizar las exploraciones del segundo marcaje el paciente fué dado de alta sin haber presentado ningún episodio de RA.

FZV, V, 43 Años, Tx : 14-IX-86

CICLOSPORINA

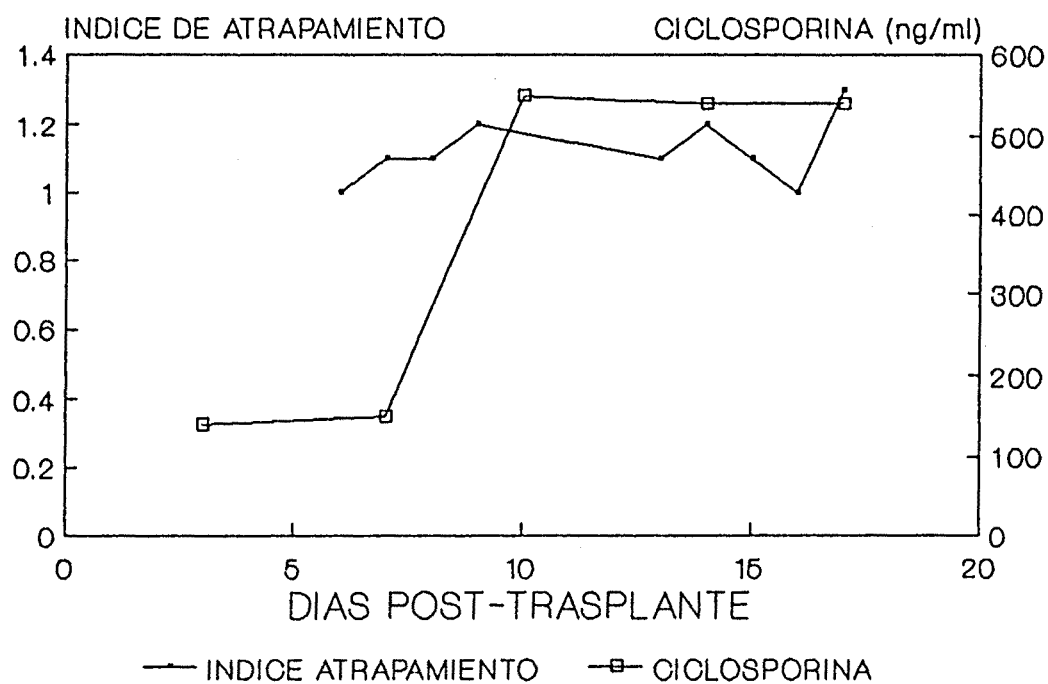
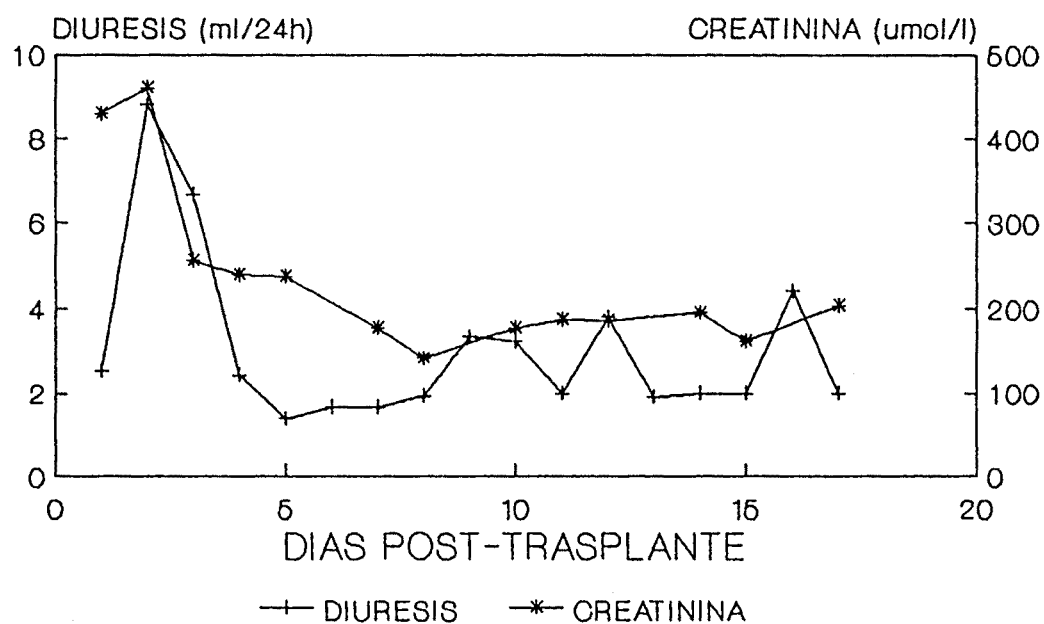


FIGURA 21

Figura 22 : Imágenes obtenidas a las 4, 24, 48 y 72 horas p.i. del primer marcaje. A las 4 horas p.i. se observa una discreta actividad en el área del injerto que desaparece en las imágenes siguientes.

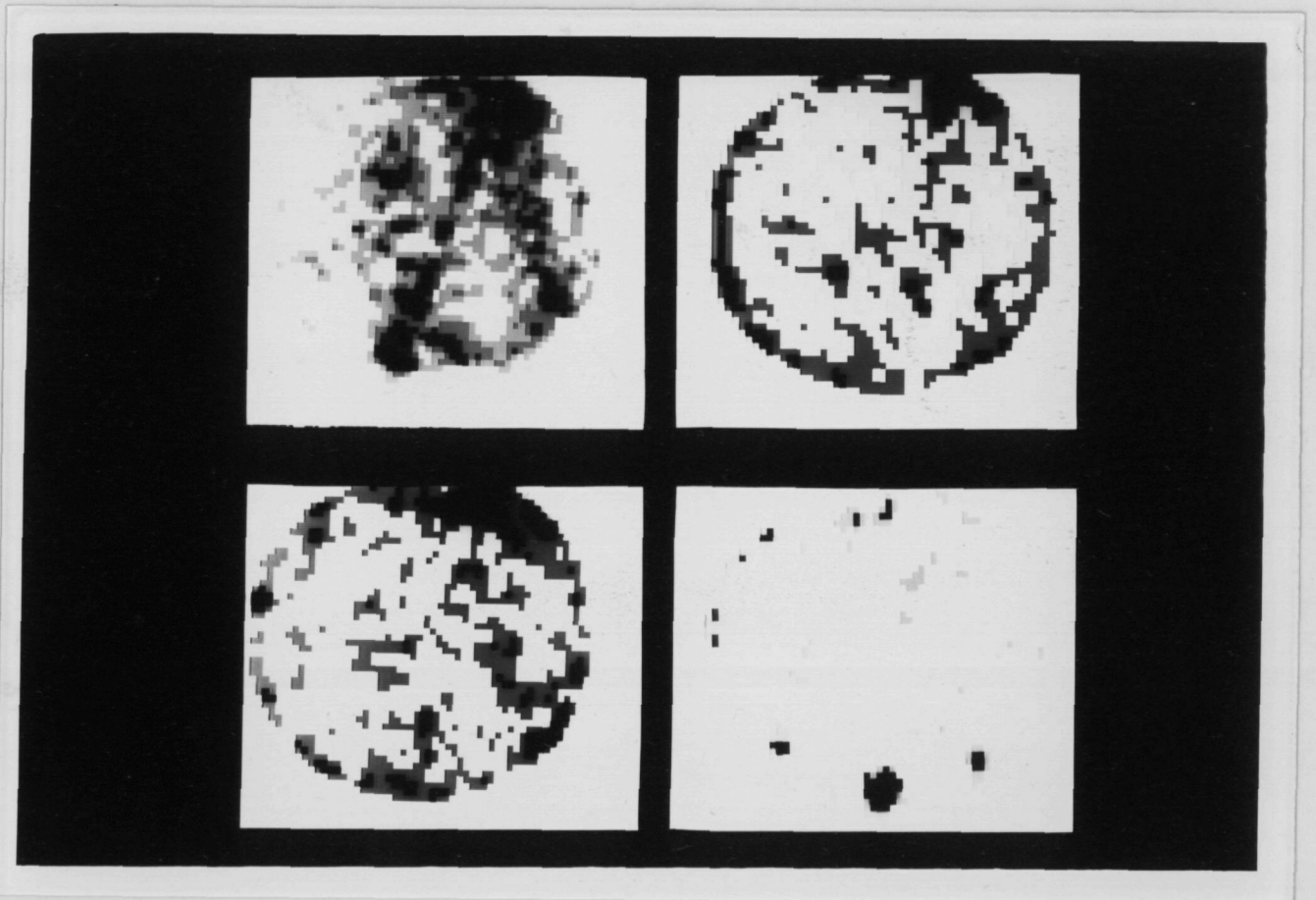
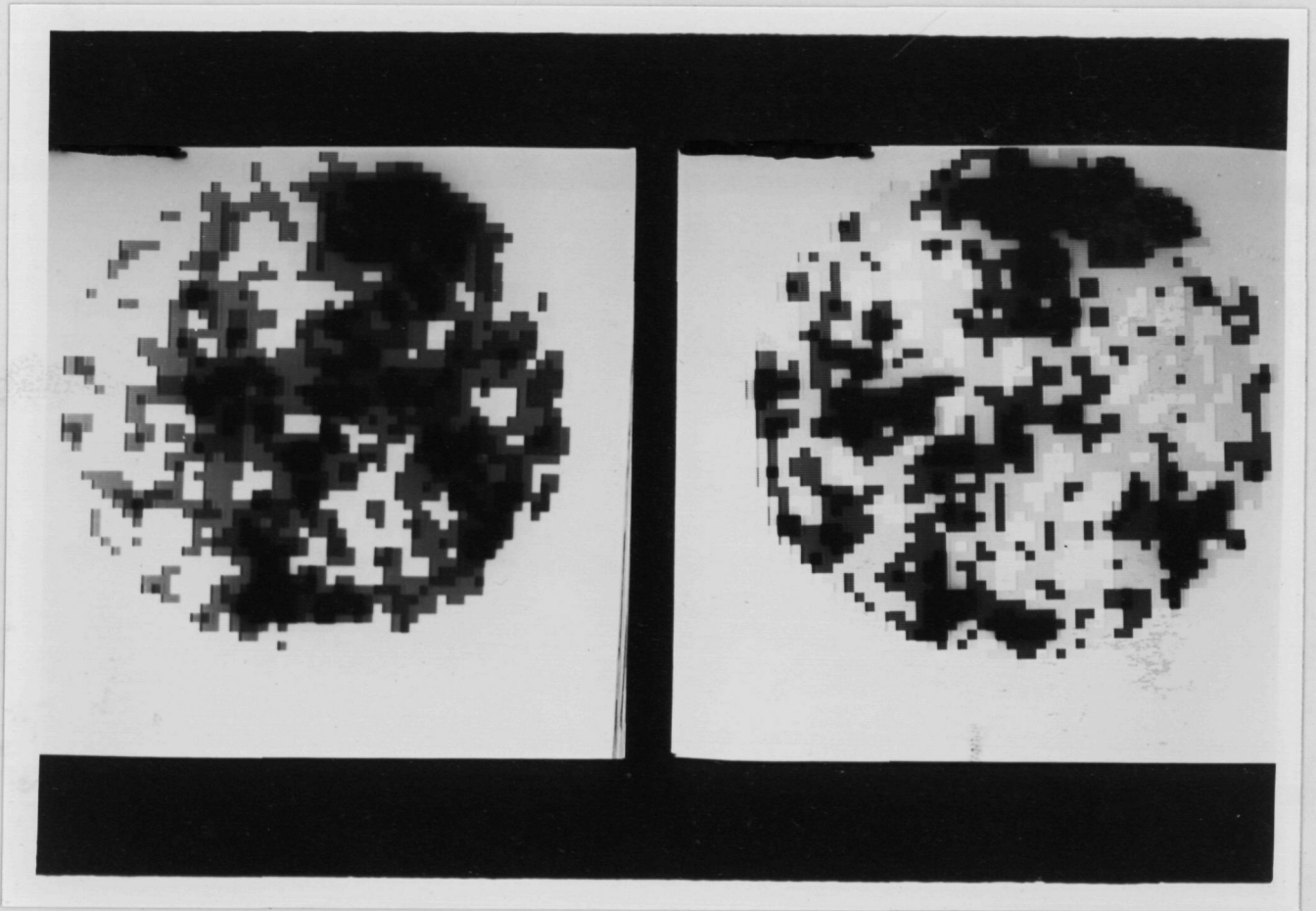


Figura 23 : Imágenes obtenidas a las 4 y 24 horas p.i. del segundo marcaje. Exploración de características similares a la anterior.



EJEMPLO Nº 7

Figuras 24 y 25.

DMM, varón de 44 años en programa de hemodiálisis desde hacía 5 años por nefropatía intersticial debida a reflujo vésico-ureteral bilateral. El 6 de diciembre de 1986 recibió un TR procedente de cadáver.

El paciente presentó diuresis ya en el quirófano y, tras una fase de poliuria inicial, se estabilizó en 2500-3000 ml /día. La creatinina post-operatoria fué de 503 $\mu\text{mol/l}$ y descendió a valores inferiores a 200 al 49 día de la intervención (fig. 24). El estado general fué bueno no presentado ningún episodio de rechazo.

El día 11 de diciembre se realizó el primer marcaje de plaquetas. El índice de atrapamiento fué de 1.3, 1.3 y 1.4 en los 3 días de registro.

La CyA fué de 100 ng/ml el 39 día, de 200 el 99 y llegó a 400 ng/ml el 129 día, coincidiendo con la 2ª exploración en la que si bien no se observa depósito renal de plaquetas (índice de 1.3, 0.9, 1.1 y 1.1) si que se observa un depósito intenso de actividad en vena ilíaca izquierda, que correspondió a una tromboflebitis (fig. 25).

DMM, V, 44 años; Tx : 6-XII-86

CICLOSPORINA

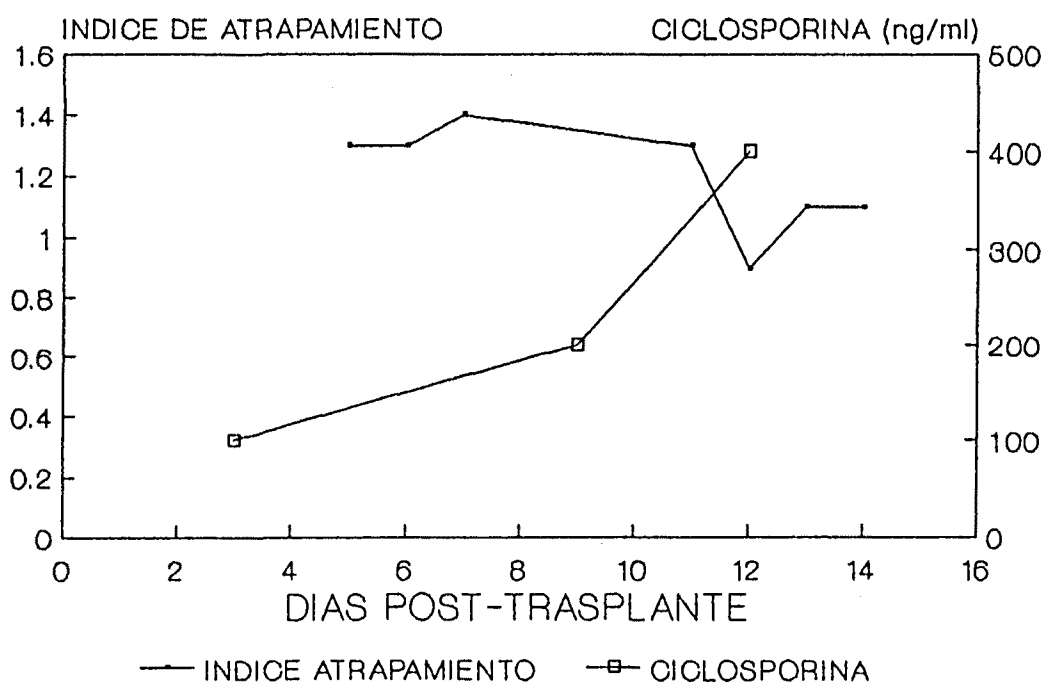
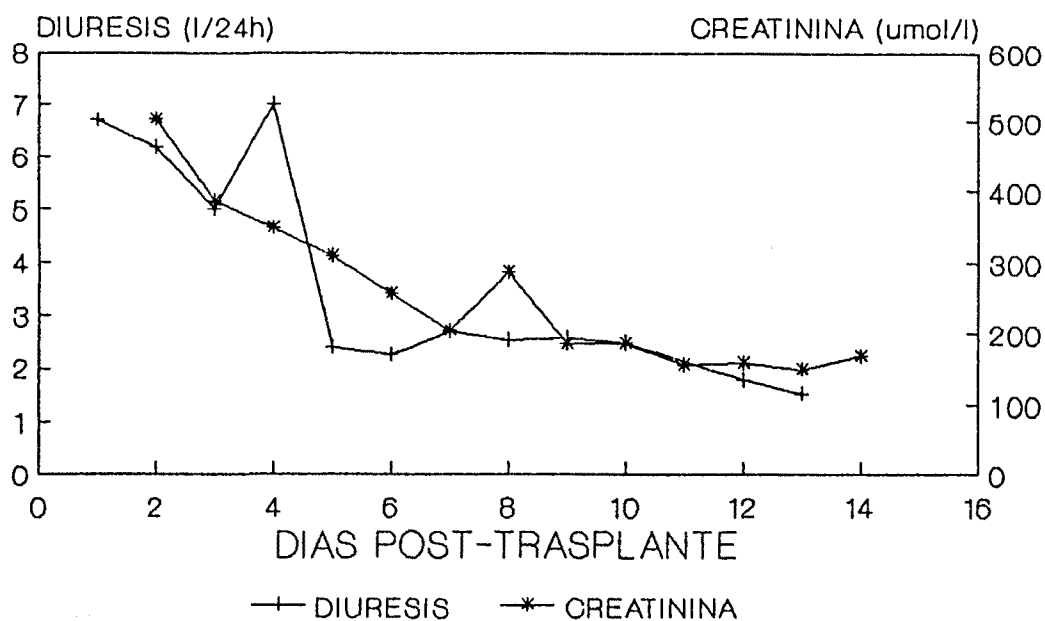


FIGURA 24

Figura 25 : Imagen obtenida a las 24 horas p.i. Se observa un depósito intenso de actividad en vena iliaca izquierda (tromboflebitis)



EJEMPLO Nº 8

Figuras 26 y 27.

MMR, mujer de 20 años con hipoplasia del riñón izquierdo y agenesia renal derecha en programa de hemodiálisis desde hacía 4 años. El 19 de septiembre de 1986 recibió un trasplante renal de cadáver. Inmunosupresión con CyA.

La paciente presentó NTA con diuresis conservada. Tras una fase de poliuria inicial (fig. 26), el 4º día apareció un empastamiento renal acompañado de febrícula y disminución de la diuresis. No se observó depósito renal de plaquetas. Al día siguiente habían aumentado ligeramente el peso de la paciente y el tamaño del riñón.

El 6º día, en el registro practicado a las 24 h p.i. de las plaquetas, se observa un depósito de las mismas en el área del trasplante (fig. 27) que no se corresponde en tamaño ni en extensión con la silueta renal y que se interpretó como hematoma. Pese a ello, y dado que la paciente había ganado peso, disminuido la diuresis, presentaba dolor renal y el órgano había aumentado de tamaño, se instauró tratamiento con 3 bolos i.v. de 500 mg de MPS. La ecografía practicada el mismo día mostró la existencia de una colección líquida perirrenal y los niveles de ciclosporina

estaban por debajo del límite de detección del método. En los días siguientes se normalizó la creatinina y aumentó la ciclosporinemia, manteniéndose la diuresis y desaparecieron el empastamiento y dolor renales.

Posiblemente en esta paciente la existencia del hematoma coincidió con un episodio de rechazo agudo.

MRM, M, 20 Años, Tx : 19-IX-86

CICLOSPORINA

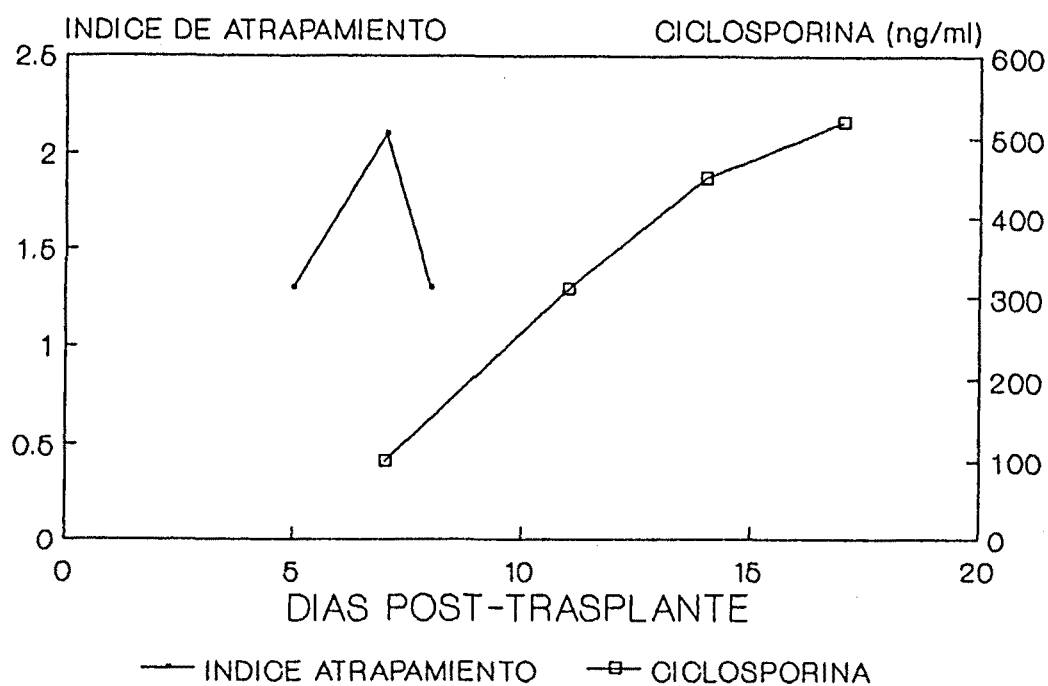
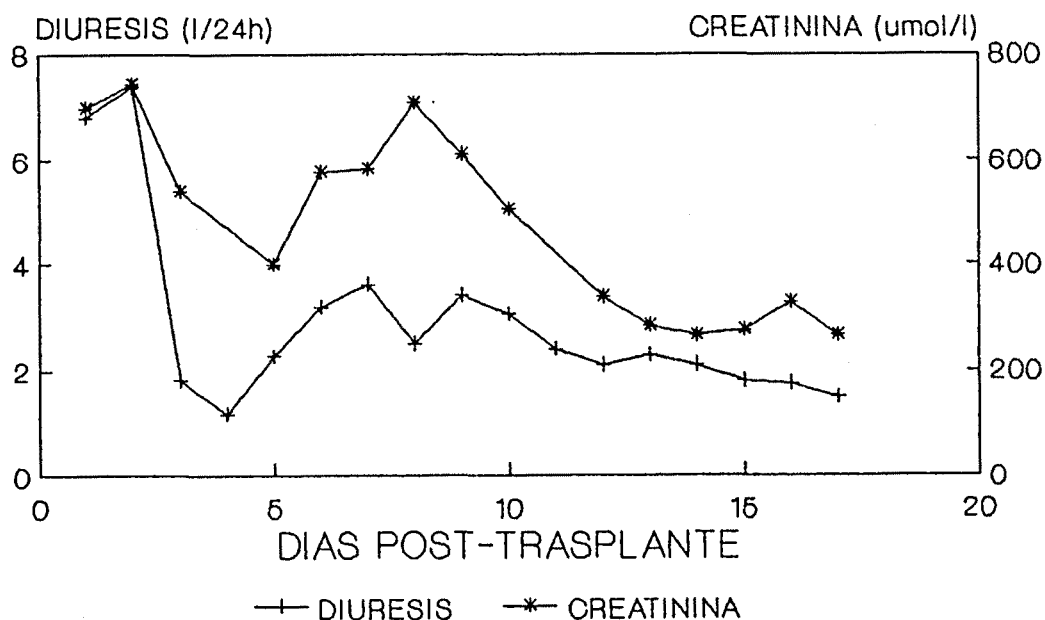
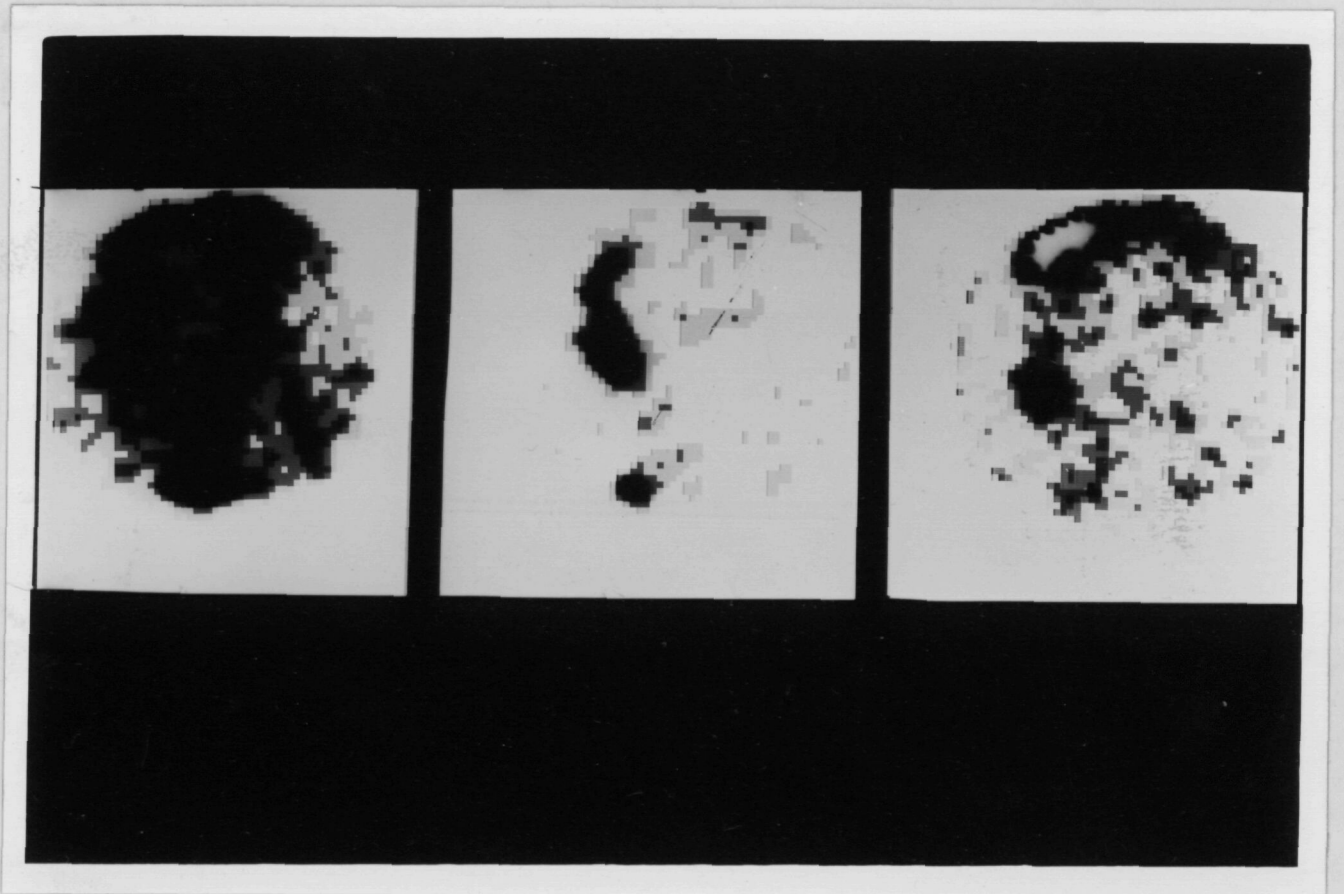


FIGURA 26

Figura 27 : Imágenes obtenidas a las 4, 24 y 72 h p.i. En la imagen de las 4 h p.i. se observa un aumento de actividad en prácticamente todo el abdomen que no permite delimitar la silueta del riñón. A las 24 y 72 h p.i. el acúmulo de actividad se delimita claramente y no coincide con la morfología renal.



EJEMPLO Nº 9

Figuras 28 y 29.

JGG, varón de 39 años en programa de hemodiálisis desde hacía tres años por IRC no filiada.

El 9 de abril de 1984 se le implantó un riñón donado por su madre. Inmunosupresión basal con cyclosporina A.

El paciente presentó diuresis ya en el quirófano. A las 48 horas de la intervención apareció una discreta febrícula y una disminución de la diuresis (fig. 28). Simultáneamente, y según protocolo habitual, se realizó el primer marcaje de plaquetas (fig. 29). En la gammagrafía obtenida a las 4 h p.i. el índice de atrapamiento fué de 1.2. A las 24 horas el riñón había aumentado de tamaño y consistencia y el índice era de 1.7. Sin embargo la creatinina había pasado de 228 a 206 $\mu\text{mol/l}$. En función de este descenso de la creatinina se decidió esperar 24 horas antes de tomar una decisión terapéutica. Pasadas estas 24 h el índice persistía elevado y la creatinina había aumentado a 244 $\mu\text{mol/l}$. Seguidamente se instauró tratamiento con 3 mg/kg de PDN y se aumentó la dosificación de la CyA. Tres días después el índice era de 1.0 y la creatinina de 210 $\mu\text{mol/l}$. Debe mencionarse también que los niveles sanguíneos de CyA durante esos días eran

inferiores al margen considerado terapéutico. Tras la modificación de la dosis los niveles pasaron a 650 ng/ml.

Este caso ilustra la precocidad del acúmulo de plaquetas en el injerto con respecto a la elevación de la creatininemia.

JGG, V, 39 Años, Tx : 9-IV-84

CICLOSPORINA

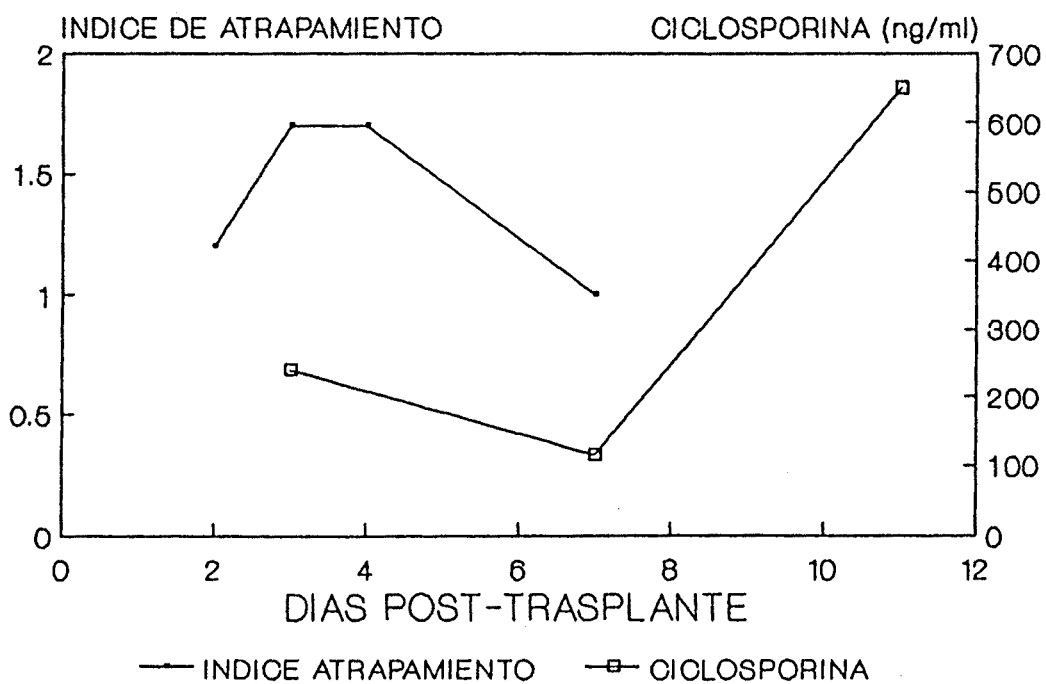
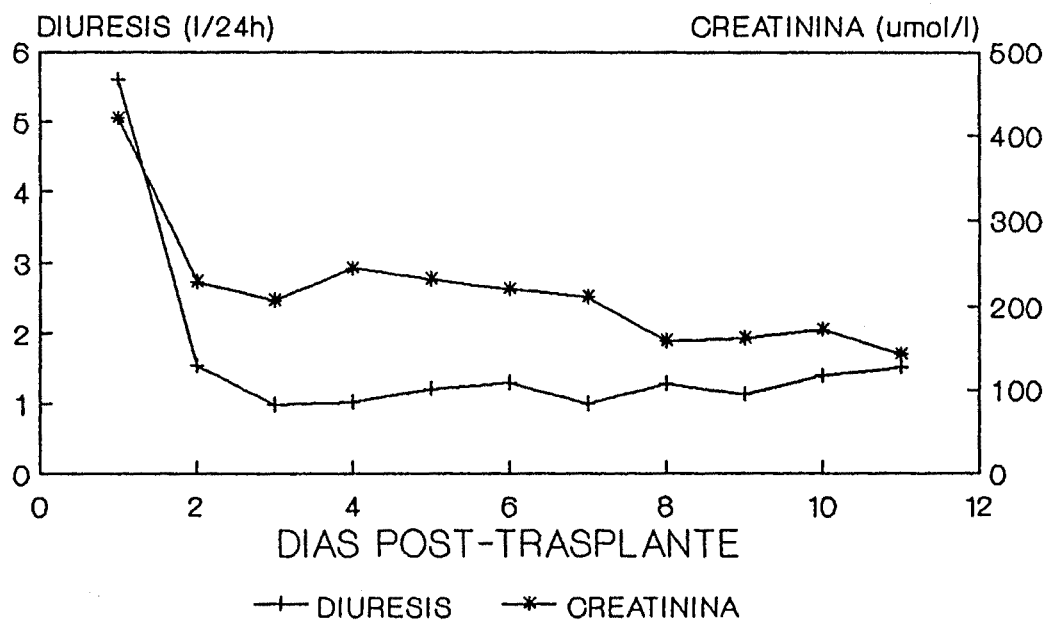
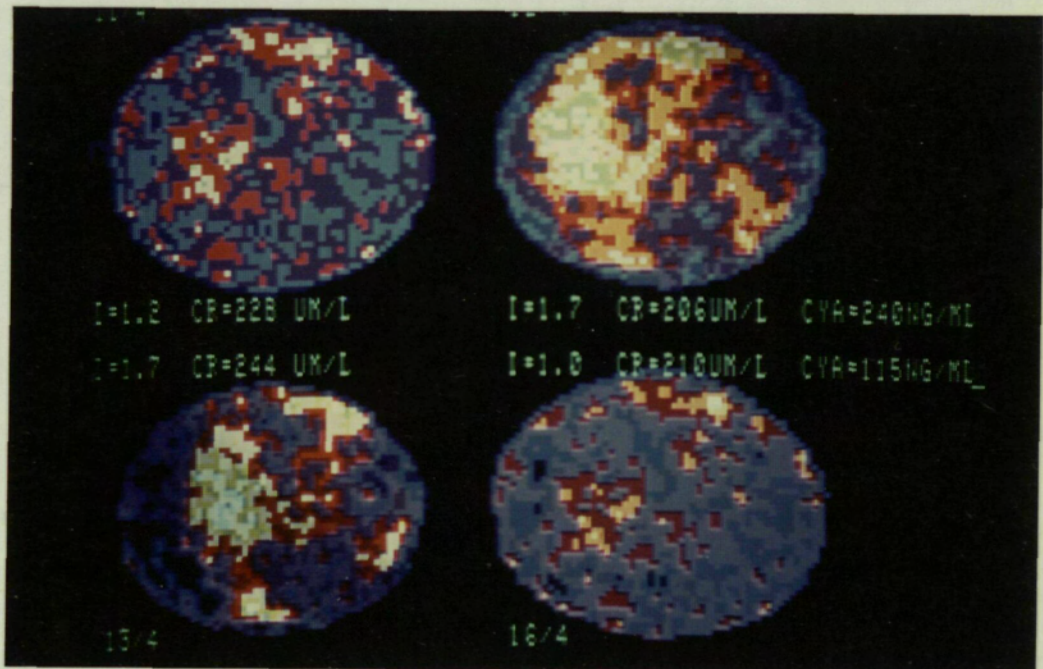


FIGURA 28

Figura 29 : Imágenes obtenidas a las 4, 24, 48 y 120 horas p.i. En la imagen de 4 horas se observan indicios de actividad en el área del injerto, que a las 24 y 48 horas se observa un aumento de actividad que delimita claramente la silueta renal. A las 120 horas p.i., y coincidiendo con la mejoría clínica el acúmulo de plaquetas ha desaparecido.



EJEMPLO Nº 10

Figuras 30 y 31.

FMS, mujer de 45 años en fase terminal de insuficiencia renal de origen desconocido. El 9 de mayo de 1985 se le practicó un trasplante renal con injerto de cadáver.

En el postoperatorio presentó una NTA con buen estado general e I.E. de 34 %. Al 5º día aquejó un dolor en fosa iliaca derecha, sin fiebre y con riñón blando. Al 6º día se practicó el primer marcaje de plaquetas. Las gammagrafías obtenidas a las 4, 24 y 48 h p.i. fueron normales ($i_p = 1.3$). Coincidiendo con la 2ª gammagrafía apareció fiebre y los niveles sanguíneos de CyA estaban elevados. En la imagen de las 72 h p.i. se observó un depósito renal de plaquetas y una elevación significativa del i_p a 2.2. La ciclosporinemia, si bien había disminuido, era todavía superior a los márgenes considerados no tóxicos. Dos días después (al 11º día de la intervención) se practicó un nuevo marcaje, que ya en la imagen obtenida a las 4 h p.i. (fig. 31) confirmó la captación renal de plaquetas ($i_p = 1.8$), y un estudio funcional renal, que mostró un importante descenso del I.E. al 29 %. En la imagen de las 24 h p.i. el índice había aumentado nuevamente a 2.1. Inmediatamente se practicó BR y se inició tratamiento con 3 bolos i.v. de 500 mg de MPS. La BR demostró un rechazo de tipo intersticial. Tras el tratamiento el índice de actividad

disminuyó ligeramente y la paciente, lenta pero progresivamente, recuperó la diuresis y el funcionalismo renal. La ciclosporinemia se mantuvo en niveles cercanos a la toxicidad (fig. 30).

FMS, M, 45 Años, Tx : 9-V-85 CICLOSPORINA

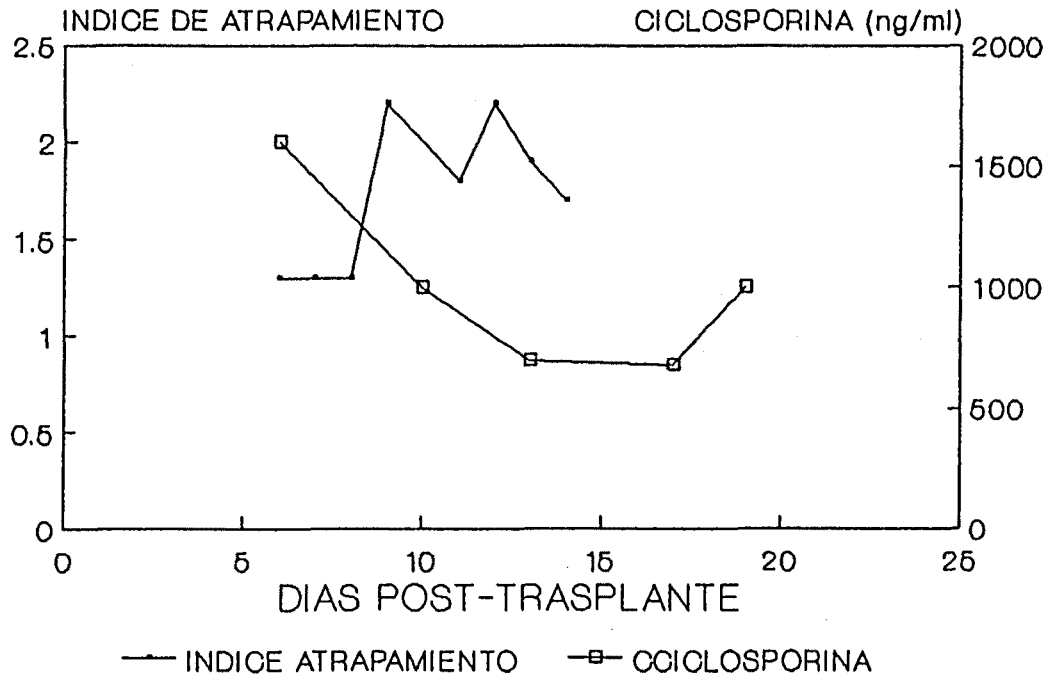
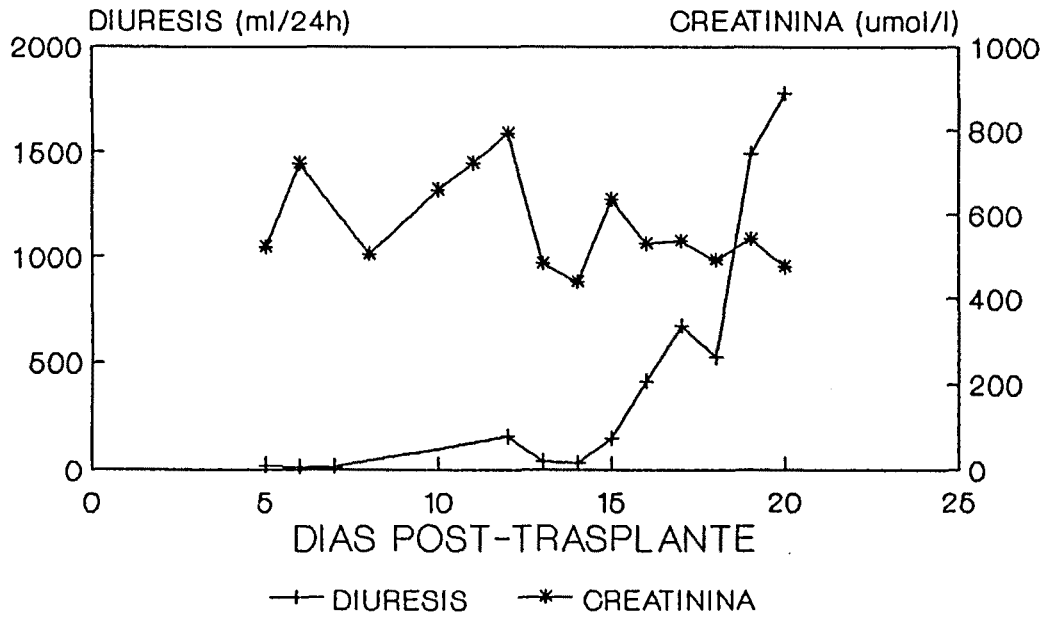
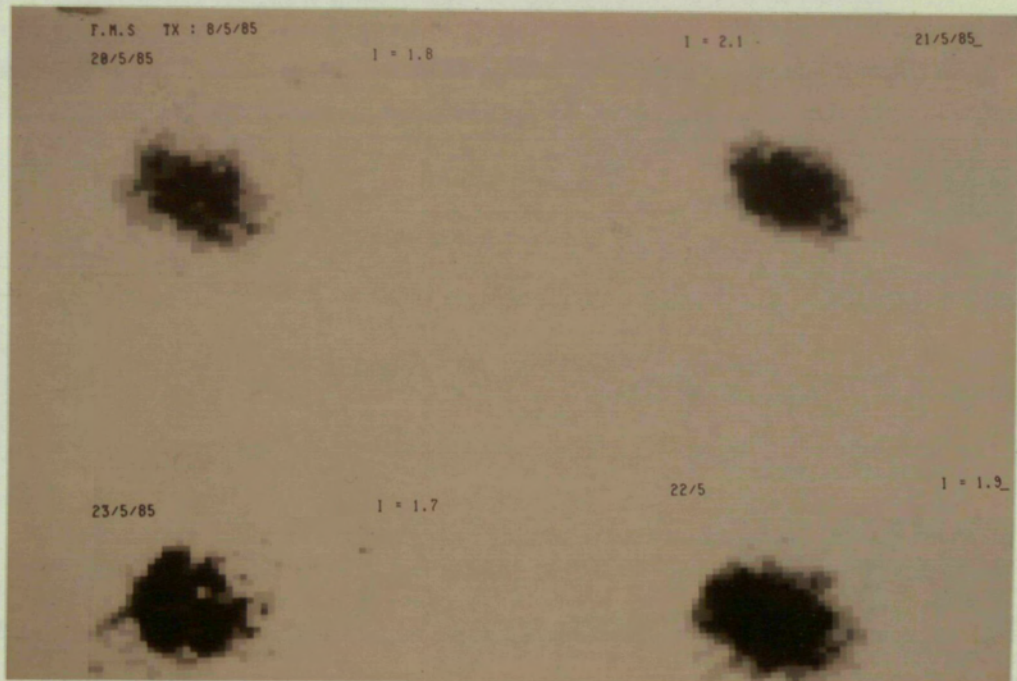


FIGURA 30

Figura 31 : Imágenes obtenidas a las 4, 24, 48 y 72 horas p.i. del segundo marcaje. Notable aumento de actividad en el injerto que permanece a lo largo de toda la exploración y coincide con una lenta resolución del episodio de rechazo.



EJEMPLO Nº 11

Figuras 32, 33 y 34.

SGD, varón de 47 años en programa de hemodiálisis por IRC de origen desconocido, a quién el 1 de junio de 1986 se le implantó un riñón de cadáver. La inmunosupresión basal se realizó con ciclosporina.

El paciente presentó diuresis inmediata. La creatininemia pasó de 720 $\mu\text{mol/l}$ en el primer día post-trasplante a 396 $\mu\text{mol/l}$ a los 3 días, coincidiendo con una disminución de la diuresis (fig. 32). La ecografía practicada al tercer día fue normal.

Al cuarto día de la intervención se practicó marcaje de plaquetas. El riñón presentaba una consistencia normal y no había dolor. Ya en la gammagrafía (fig. 33) de las 4 h p.i. se puso de manifiesto un intenso depósito renal de las PM ($i_p = 1.6$). La creatinina aumentó hasta 942 $\mu\text{mol/l}$ el 5º día de la intervención sin que se modificase la diuresis. Tras el primer registro gammagráfico se practicó BR percutánea, que demostró la existencia de RAI (fig. 34). El tratamiento se realizó con 3 bolos i.v. de 500 mg de MPS. En los días siguientes se recuperó la diuresis y se normalizó la creatinina. Los niveles de CyA, que eran superiores a 2000 ng/l al iniciarse la crisis descendieron a 560 a los 4 días. Coincidiendo con la mejoría clínica se observó una disminución del índice de atrapamiento plaquetar.

SGD, V, 47 Años, Tx : 1-VI-86 CICLOSPORINA

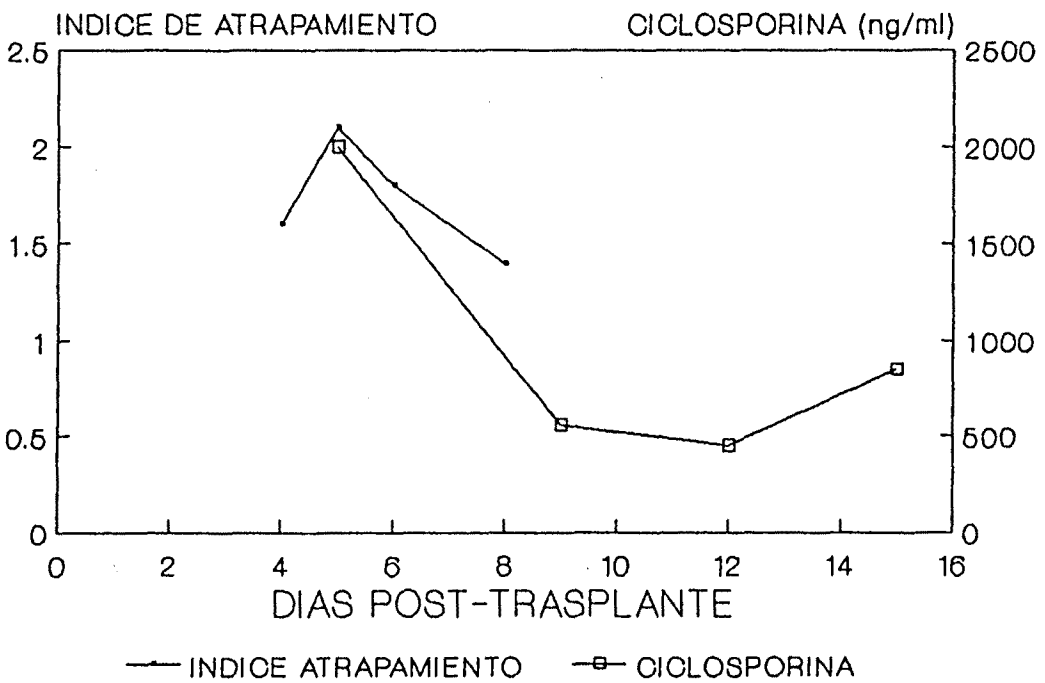
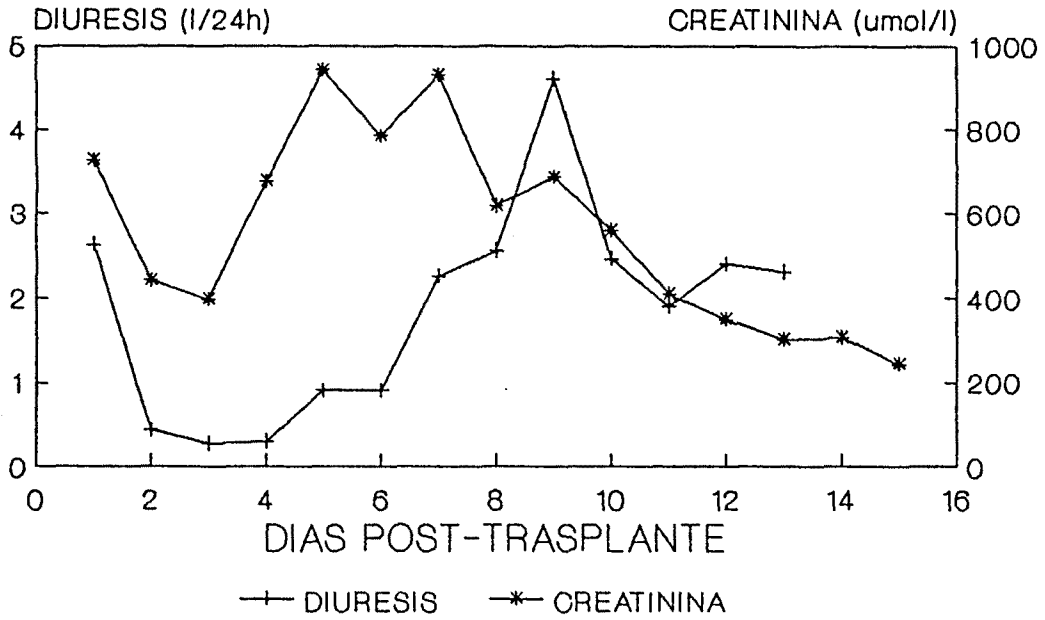


FIGURA 32

Figura 33 : Imágenes obtenidas a las 4, 24 y 72 horas p.i.

A las 4 horas p.i. ya se observa un intenso depósito de PM que dibuja la silueta renal y persiste a las 24 horas p.i. A las 72 horas p.i., y coincidiendo con la mejoría clínica del paciente, ha disminuido notablemente la actividad del injerto.

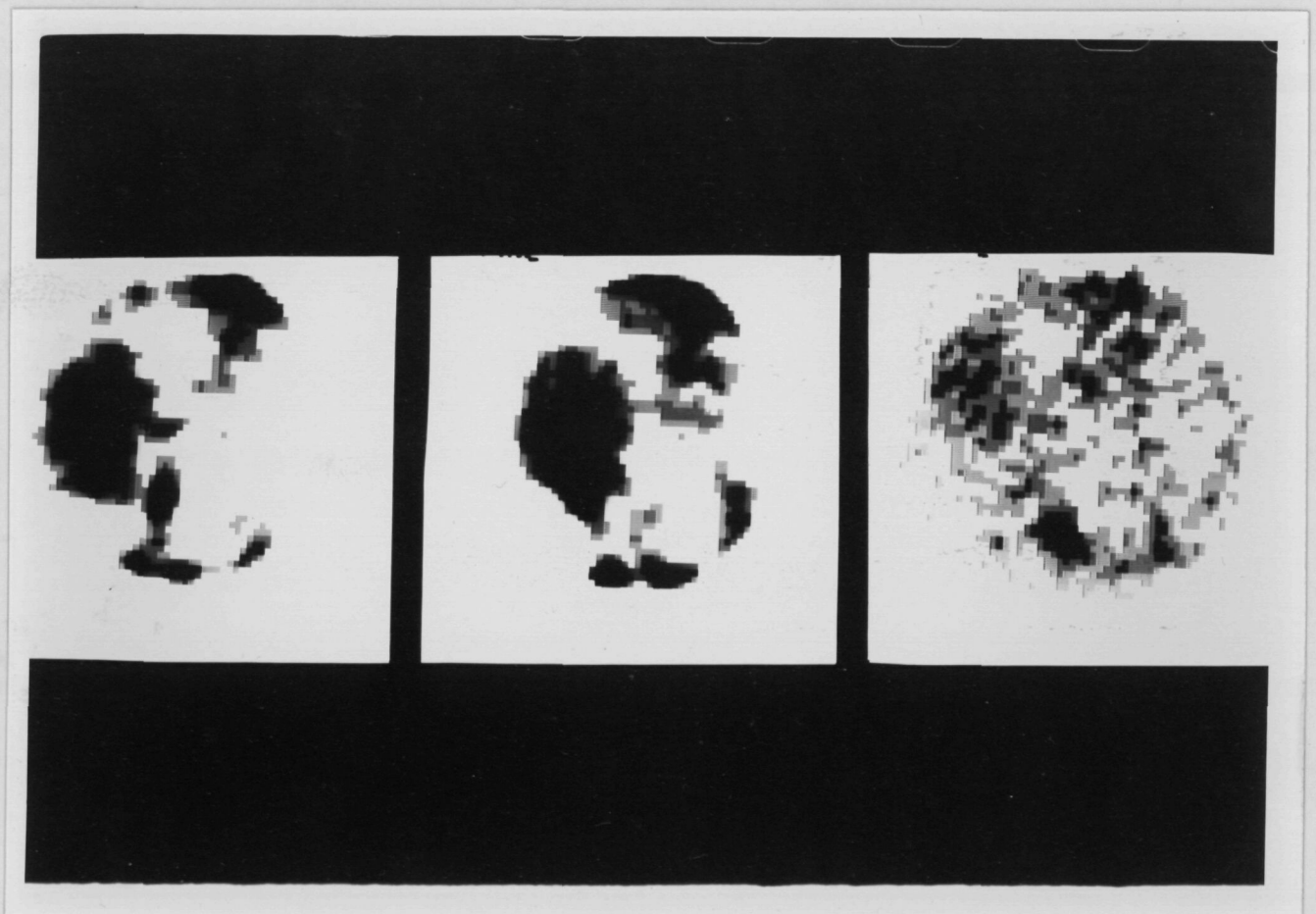
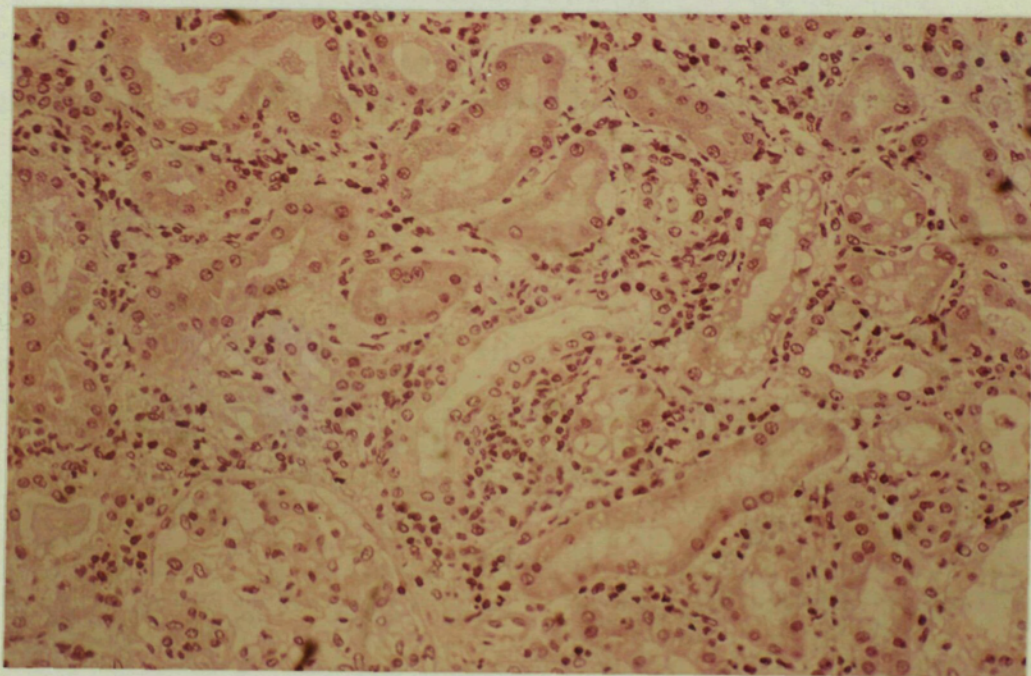


Figura 34 : Biopsia renal (x 20). Tinción hematoxilina-eosina.
Notable infiltrado intersticial sin signos de necrosis tubular ni
de tubulitis.



EJEMPLO Nº 12

Figuras 35, 36 y 37.

MMV. mujer de 50 años con glomerulonefritis segmentaria y focal, en programa de hemodialisis desde hacía 5 años. El 8 de marzo de 1985 recibió un trasplante renal de cadáver, siendo tratada con ciclosporina.

Tras la intervención presentó un síndrome oligoanúrico. Al 6º-7º días recuperó la diuresis y en los días siguientes fué normalizandose progresivamente la función renal (fig. 35). La ciclosporinemia aumentó de 640 ng/ml el primer día a 1400 ng/ml al 4º día, para volver a descender a 260 ng/ml al 10 día del trasplante.

En la exploración con plaquetas marcadas, practicada de los días 3º al 5,º no se observó depósito de las mismas en el injerto (fig. 36). El 5º día se practicó una biopsia renal percutánea que mostró signos de NTA (fig. 37).

MMV, M, 50 Años, Tx : 8-III-85 CICLOSPORINA

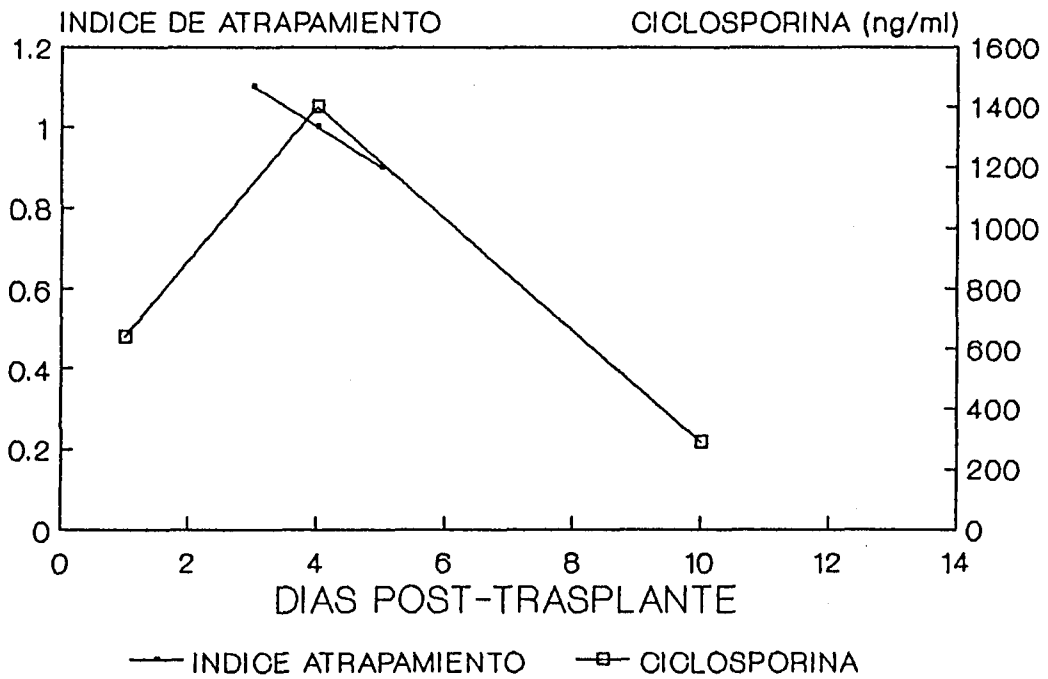
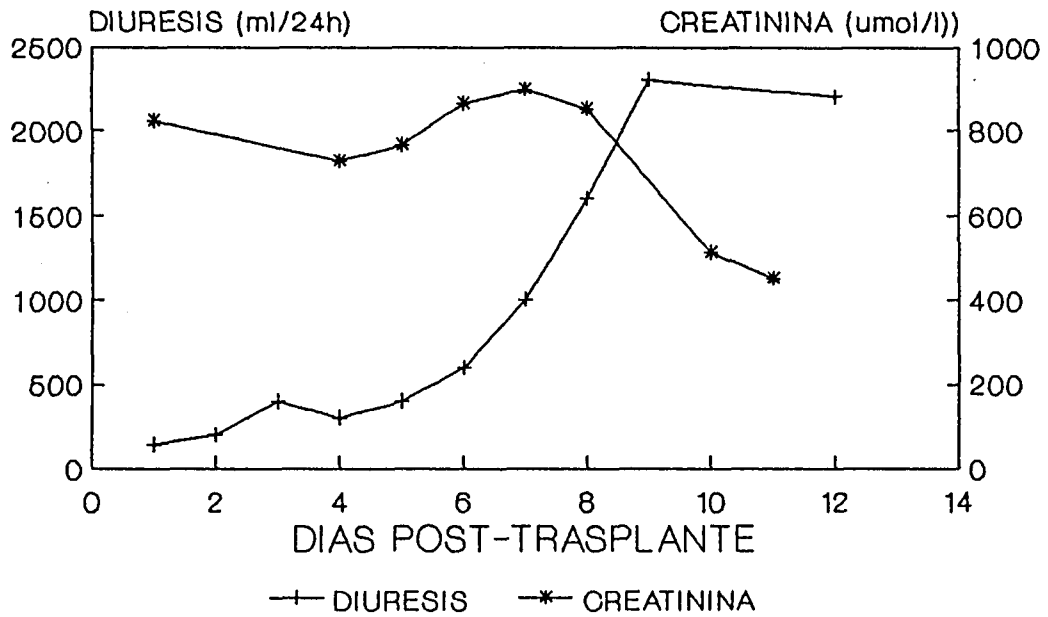


FIGURA 35

Figura 36 : Imágenes obtenidas a las 4, 24, 48 y 72 horas p.i.

Tan sólo en las imágenes correspondientes a las 24 y 48 horas se observan indicios de actividad en el área del injerto. El i_p osciló entre 0.9 y 1.1.

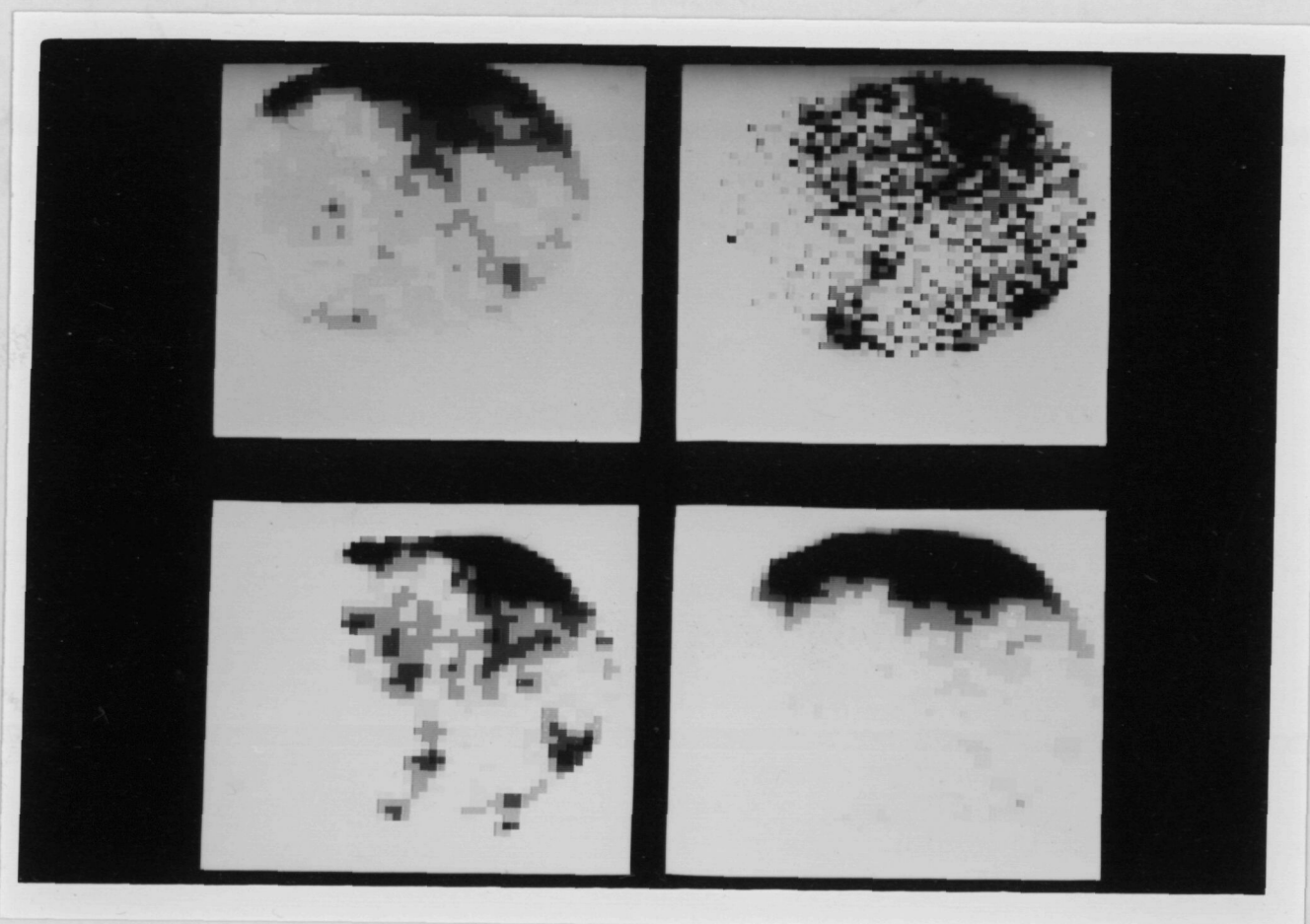
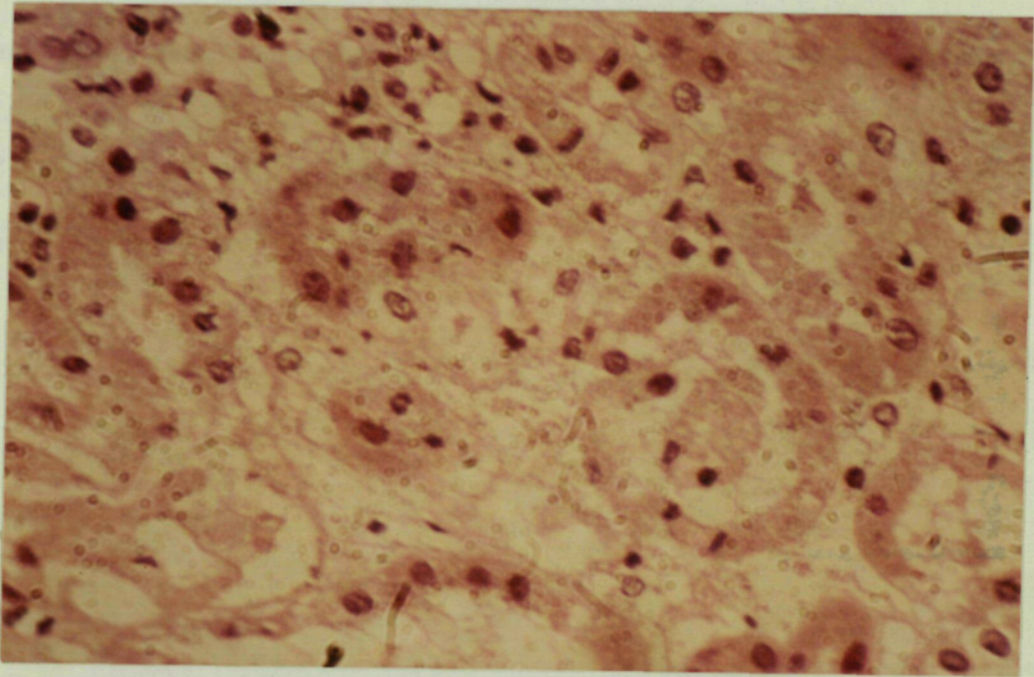


Figura 37 : Biopsia renal (x50). Tinción hematoxilina-eosina.
Se observan células desprendidas de la luz tubular, algunas células con núcleo picnótico y un mínimo exudado inflamatorio intersticial (NTA).



EJEMPLO Nº13

Figuras 38, 39 y 40.

MCB, mujer de 48 años con IRC de origen desconocido. El 16 de octubre de 1985 recibió un TR de cadáver.

Tras la intervención presentó NTA y lentamente fue recuperando la diuresis sin mejorar la función renal. Al mes del trasplante la creatininemia era superior a 500 $\mu\text{mol/l}$ y la diuresis de 500 ml/día (fig. 38). Se practicó exploración con plaquetas marcadas (fig. 39) que muestra una distribución normal sin que se observe captación renal de plaquetas. Simultáneamente se practicó BR que fué compatible con nefrotoxicidad por ciclosporina (fig.40). La ciclosporinemia era en aquellos momentos de 540 ng/ml.

MCB, M, 48 Años, Tx : 16-X-85 CICLOSPORINA

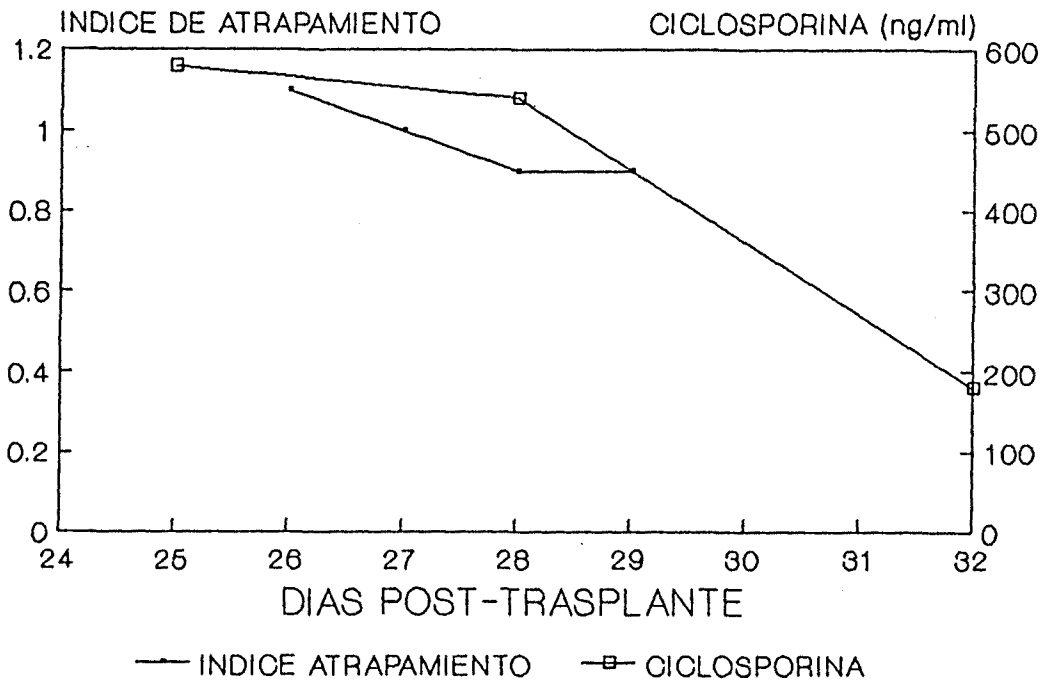
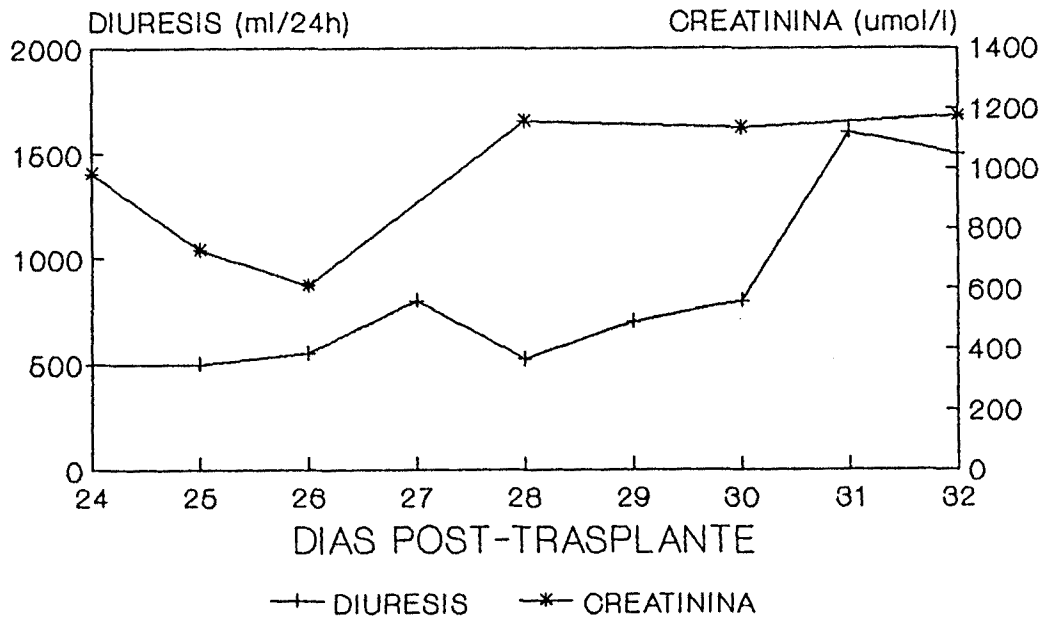
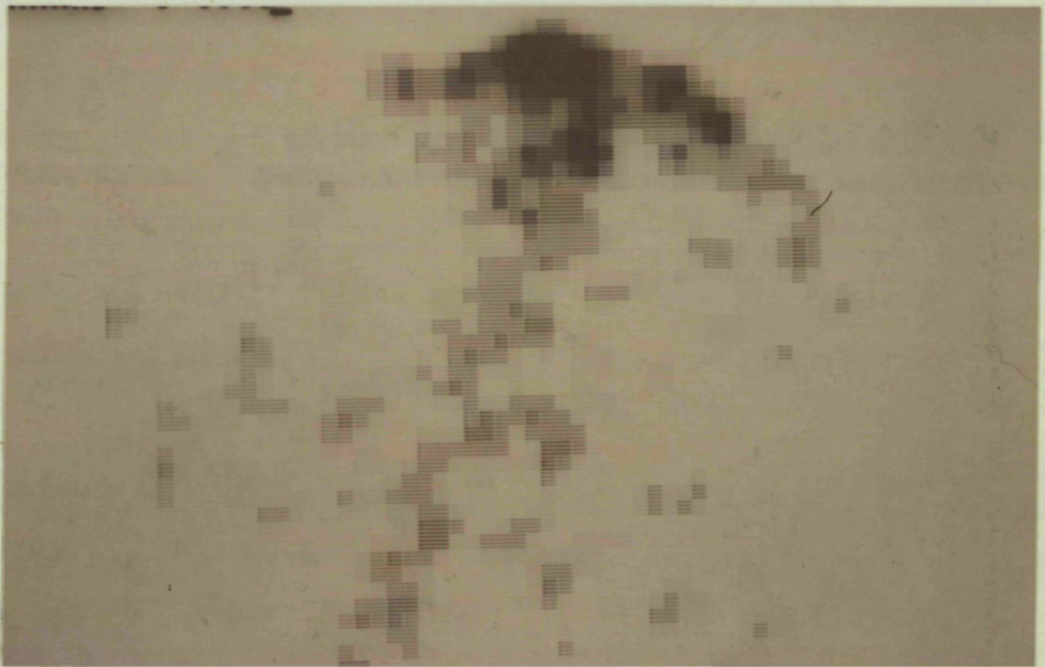


FIGURA 38

Figura 39 : Imagen obtenida a las 24 horas p.i. No se observan depósitos de actividad en el injerto.



EJEMPLO Nº 14

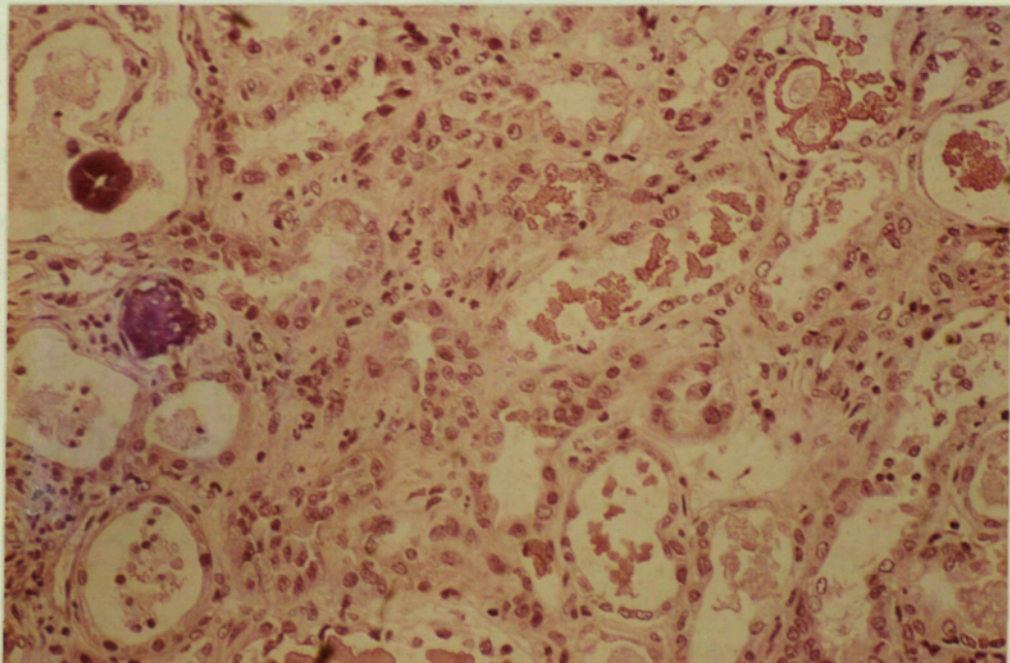
Figura 40 : Biopsia renal (x50) Tinción hematoxilina-eosina.

Se observan calcificaciones muy importantes y células desprendidas de la luz tubular (nefrotoxicidad).

a nefroptosis. El 19 de febrero de 1985 recibió un TR de cadáver.

La inmunosupresión se realizó con ciclosporina.

Tras la intervención presentó una NIA intensa con niveles de



EJEMPLO Nº 14

Figuras 41, 42, 43, y 44.

BPF, mujer de 29 años en programa de hemodiálisis por IRC debida a nefroptosis. El 19 de febrero de 1985 recibió un TR de cadáver. La inmunosupresión se realizó con ciclosporina.

Tras la intervención presentó una NTA intensa con niveles de ciclosporina de 250 a 700 ng/ml (fig. 41).

A los 22 días aumentó la diuresis sin mejorar la función renal, motivo por el que se practicó BR que muestra signos de arteriolitis compatibles con nefrotoxicidad por CyA.

En ninguno de los tres marcajes plaquetares practicados durante las tres primeras semanas del post-operatorio se observaron acúmulos de plaquetas marcadas en el injerto (fig. 42-44).

BPF, M, 29 Años, Tx : 19-II-85

CICLOSPORINA

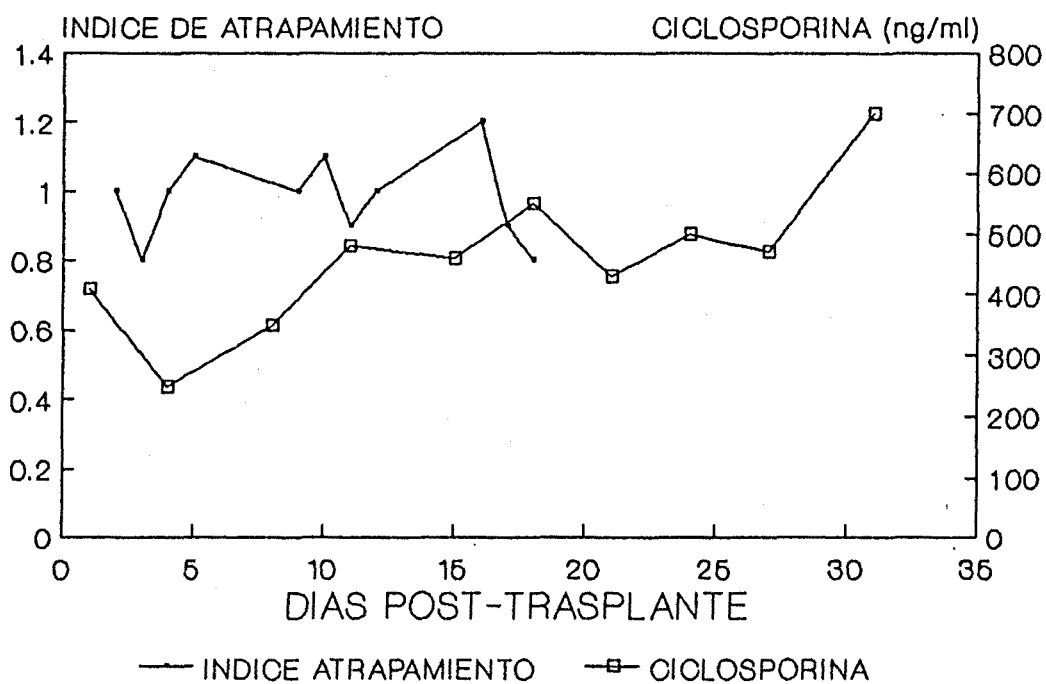
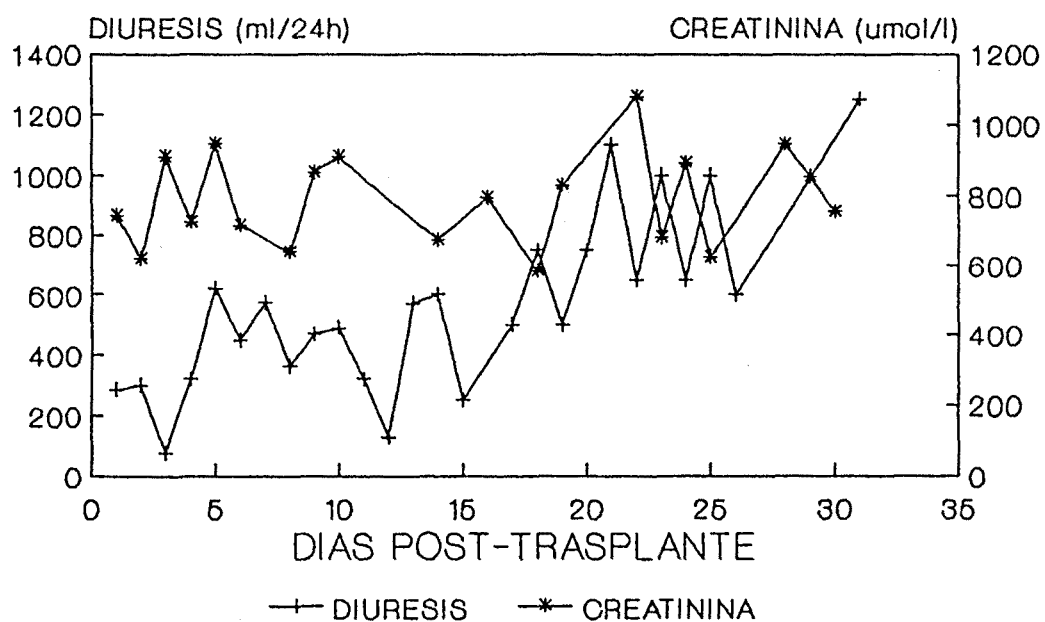


FIGURA 41

Figura 42 : Imágenes obtenidas a las 4, 24 y 48 horas p.i. tras el primer marcaje. A las 4 horas p.i. se observa un acúmulo de actividad en vasos ilíacos e indicios de la misma en el área del injerto que desaparecen en las imágenes siguientes. Evolución gammagráfica normal en las fases iniciales del post-operatorio.

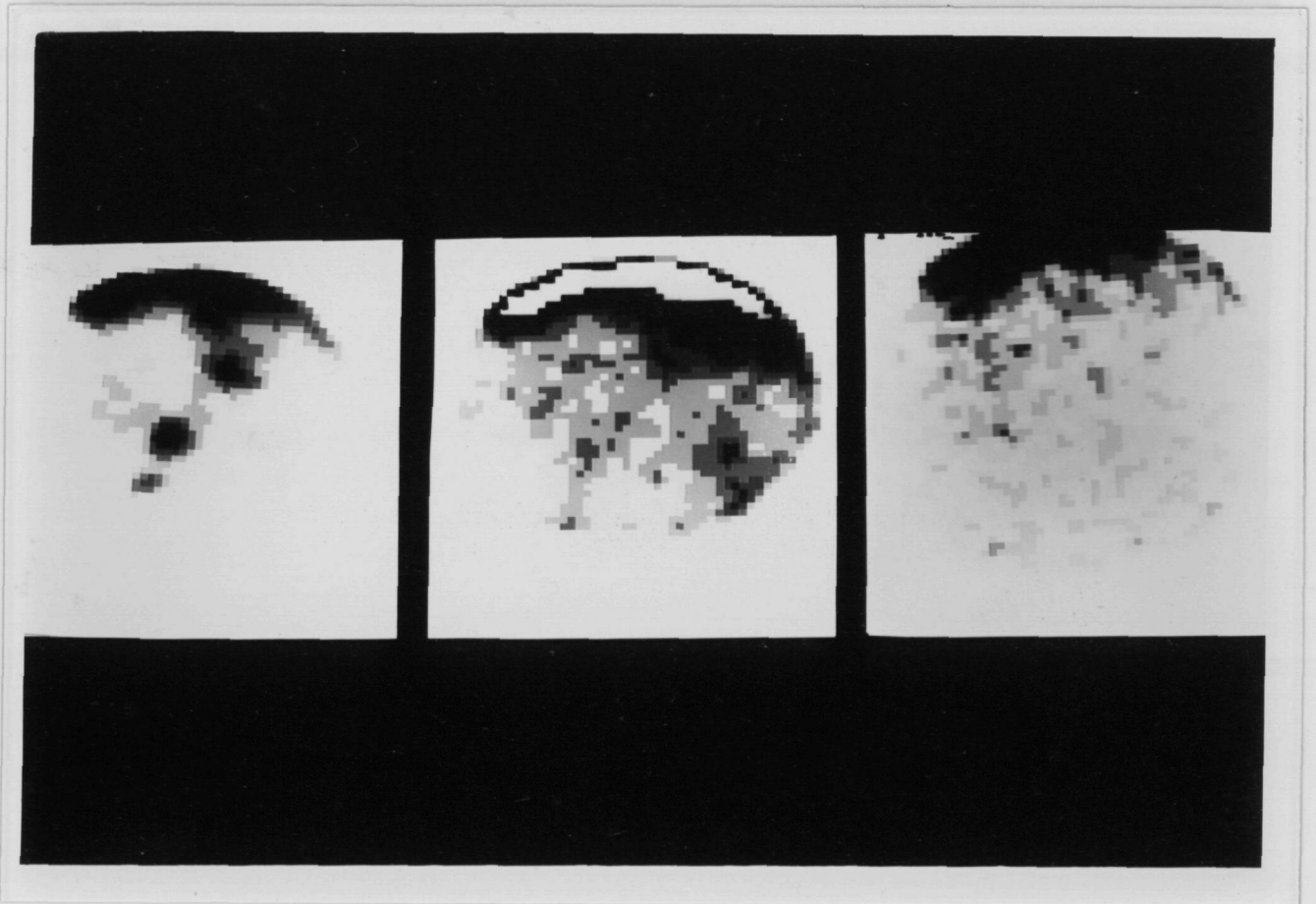


Figura 43 : Imágenes obtenidas a las 4, 24 y 72 horas p.i. del segundo marcaje. Gammagrafías de características similares a las de la figura 42 habiendo prácticamente desaparecido los débiles acúmulos de actividad vistos en la exploración previa.

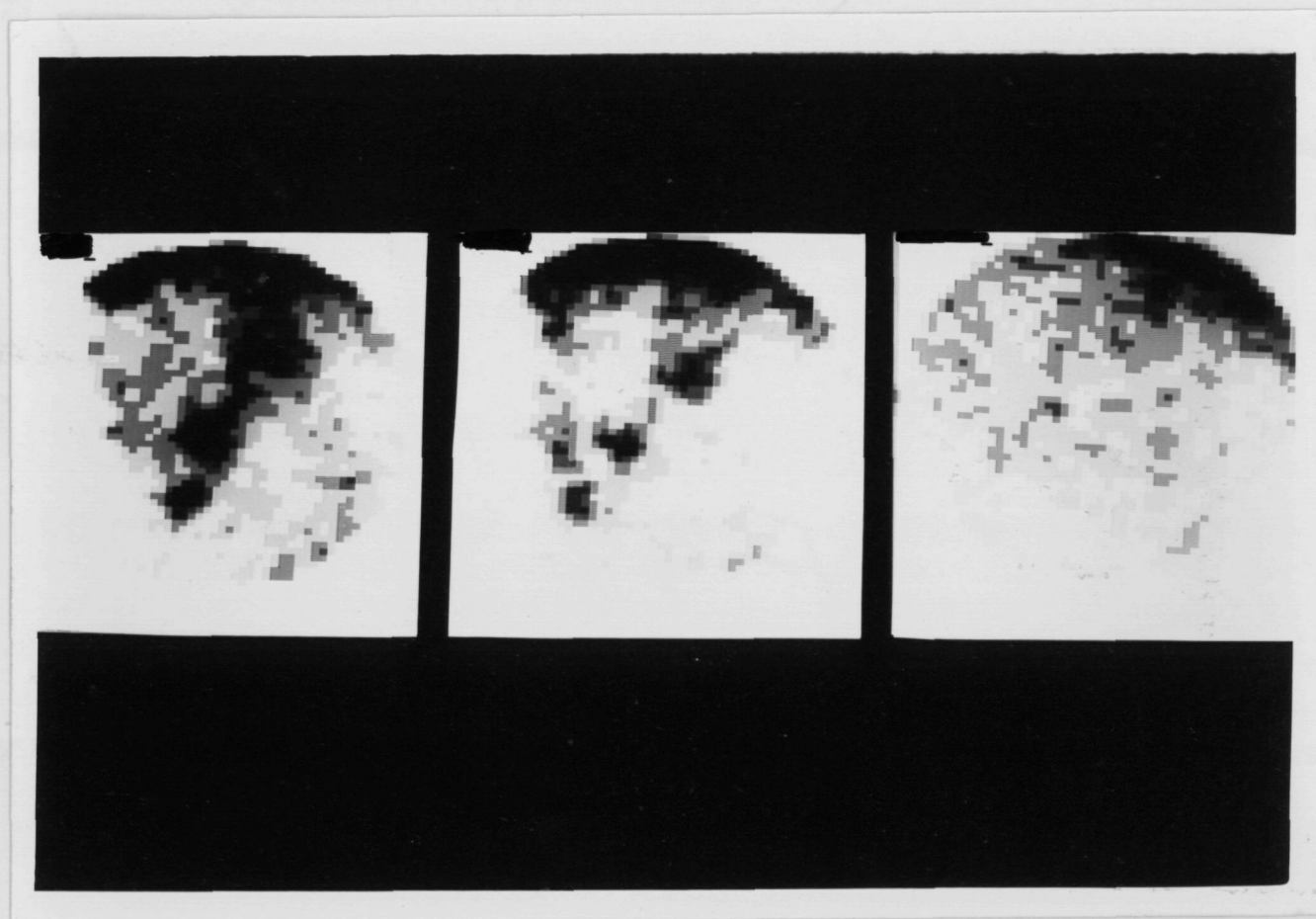


Figura 44 : Imágenes obtenidas a las 4, 24, 48 y 72 horas p.i. del tercer marcaje. No se observan depósitos significativos de plaquetas marcadas en el área del injerto.



PACIENTES TRATADOS CON CICLOSPORINA Y GAMMAGLOBULINA

ANTILINFOCITICA

EJEMPLO Nº 15

Figuras 45, 46.

JCAT, varón de 27 años con glomerulonefritis a quién el 12 de marzo de 1986 se le implantó un riñon procedente de cadáver. La inmunosupresión basal se realizó con CyA y SAL.

El paciente presentó buena función renal desde el primer momento (fig. 45). Curso post-operatorio sin complicaciones, no habiendo presentado ningún episodio de rechazo en los 3 primeros meses.

El 18 de marzo se le practicó un marcaje de plaquetas (fig. 46) no observandose depósitos anormales de las mismas en los 5 días de exploración. El 21 de marzo se le practicó una punción biopsia del injerto que fué normal.

JCAT, V, 27 Años, Tx : 12-III-86

CICLOSPORINA + SAL

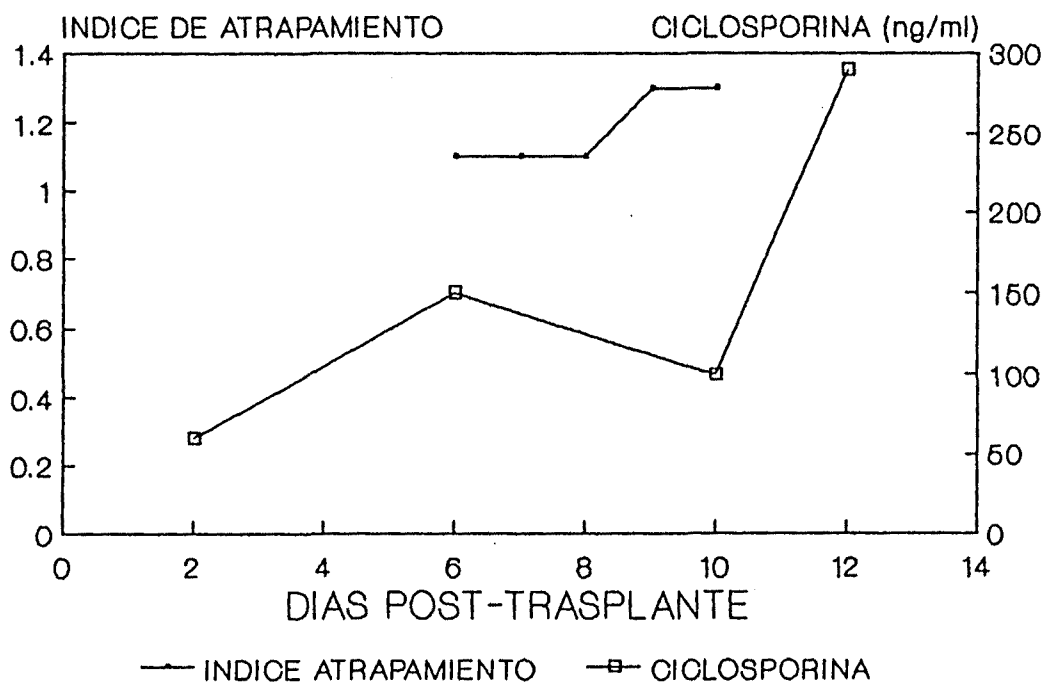
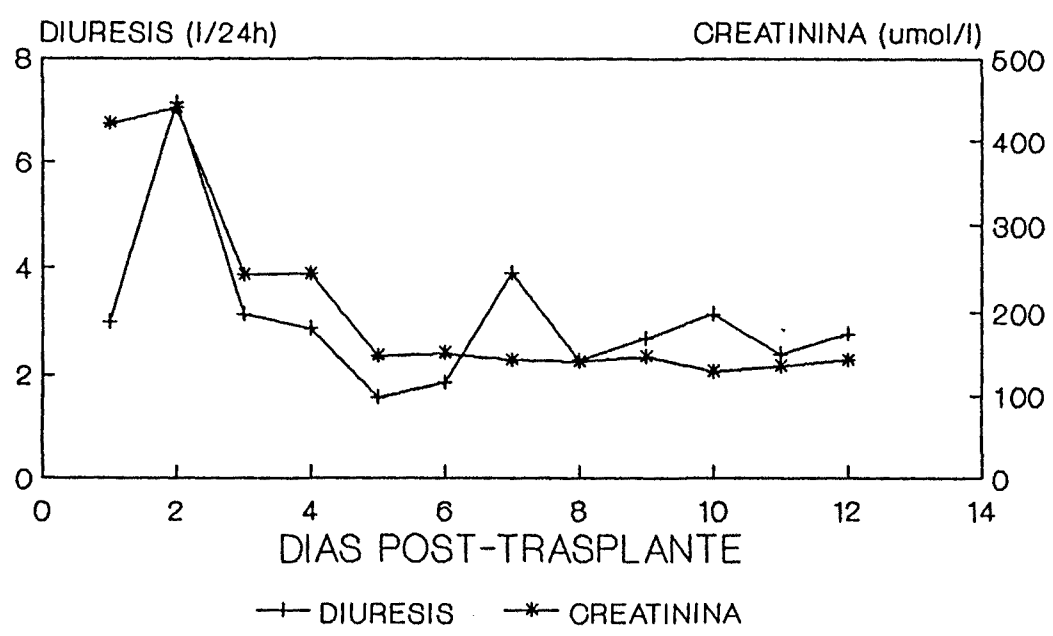
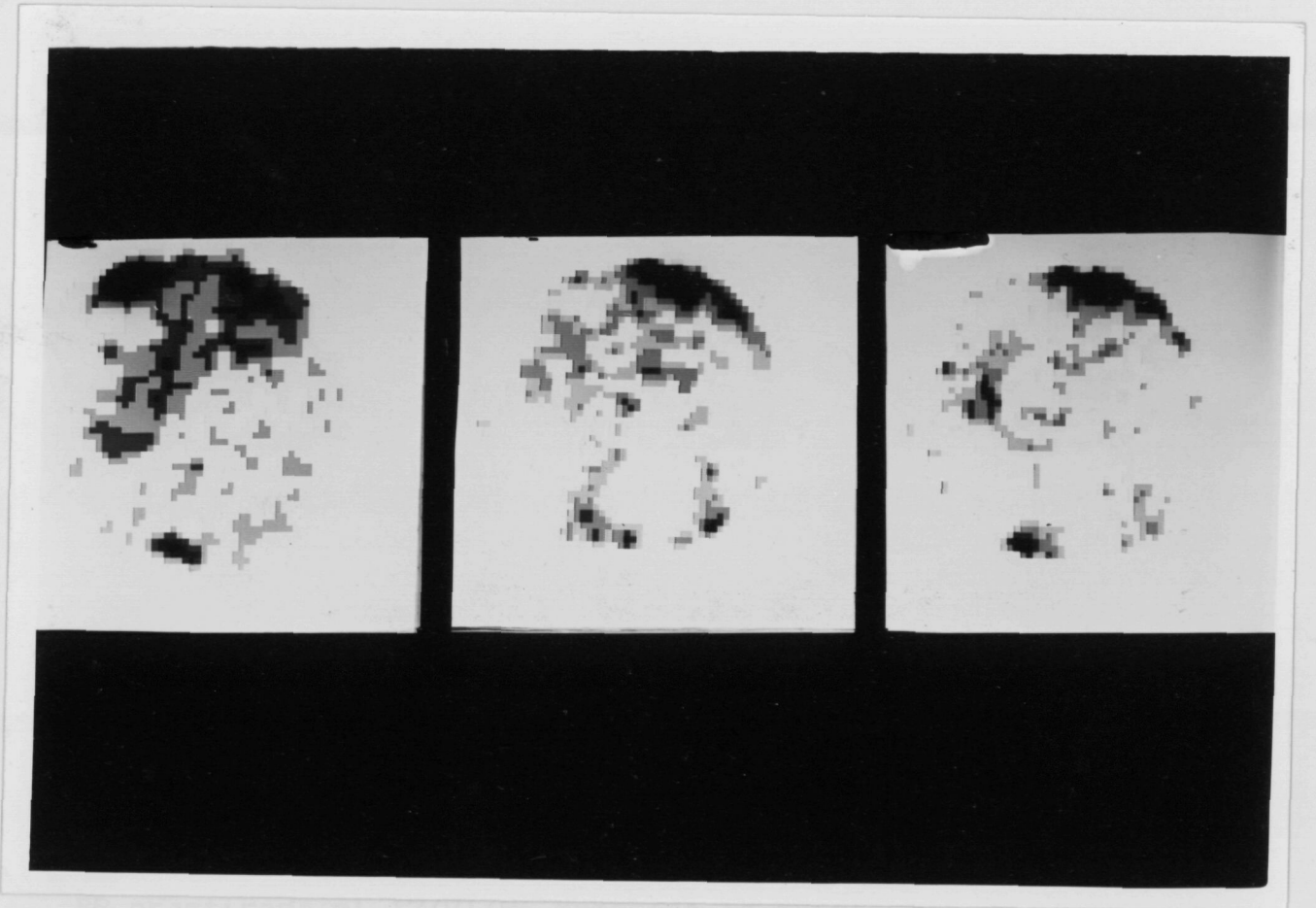


FIGURA 46

EJEMPLO N°16

Figura 46 : Imágenes obtenidas a las 4, 24 y 72 horas p.i.

En todas las imágenes, pero especialmente en la obtenida a las 4 horas p.i., se observan indicios de actividad en el injerto. El i_p osciló entre 1.1. y 1.3. Se utilizó un TR con injerto procedente de cadáver. La inmunosupresión basal se realizó con Cy9 y suero antilinfocitario.



EJEMPLO Nº16

Figuras 47, 48 y 49.

JAP, varón de 43 años afecto de poliquistosis renal a quién el 1 junio de 1986 se le practicó un TR con injerto procedente de cadáver. La inmunosupresión basal se realizó con CyA y suero antilinfocitario.

En el postoperatorio presentó una NTA con conservación de la diuresis (fig. 47) y buen estado general.

El tercer día se le practicó el primer marcaje de plaquetas sin que se observasen depositos anormales de las mismas.

El noveno día se practicó el segundo marcaje (fig. 48) que pone de manifiesto un depósito renal de plaquetas. El 10º día (a las 24 horas del marcaje) se observó un descenso de la diuresis (fig. 47) acompañado de fiebre de 38°C y aumento de tamaño y consistencia del riñon, signos que se acentuaron al día siguiente y que empezaron a remitir 24 horas después, a las 48 horas de haber iniciado el tratamiento antirechazo con 4 mg/kg de PDN. La BR practicada el 12/VI/86 demostró la existencia de un RAI (fig. 49).

Una vez solucionado el episodio de rechazo el paciente siguió con NTA y en el marcaje realizado 3 días después no se observa captación renal de plaquetas.

JAP, V, 43 Años, Tx : 1-VI-86

CICLOSPORINA + SAL

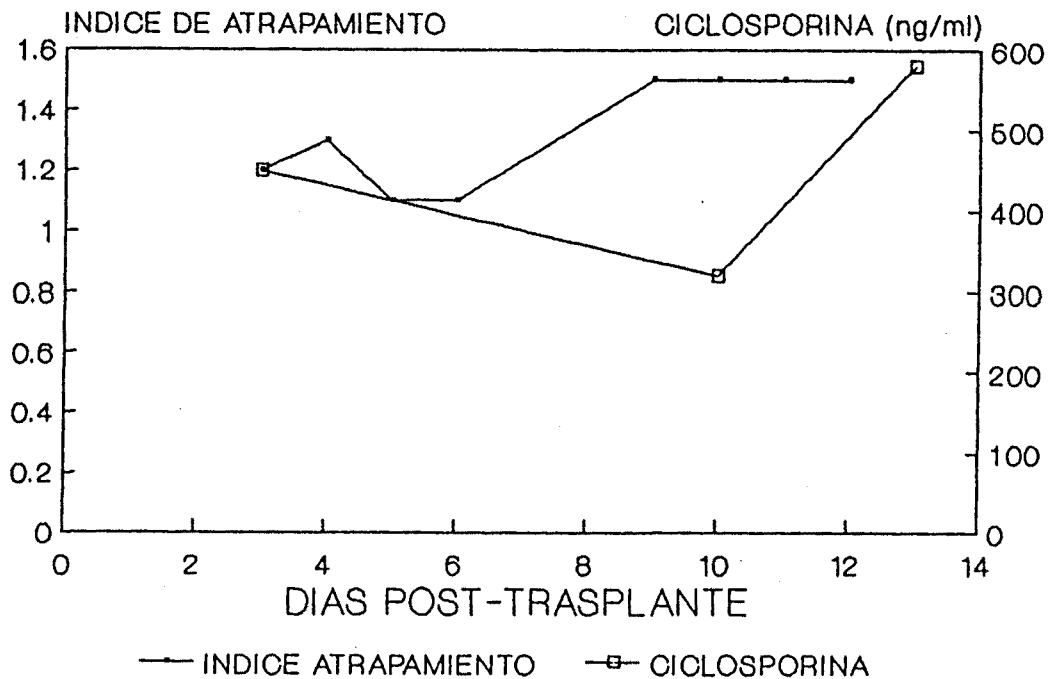
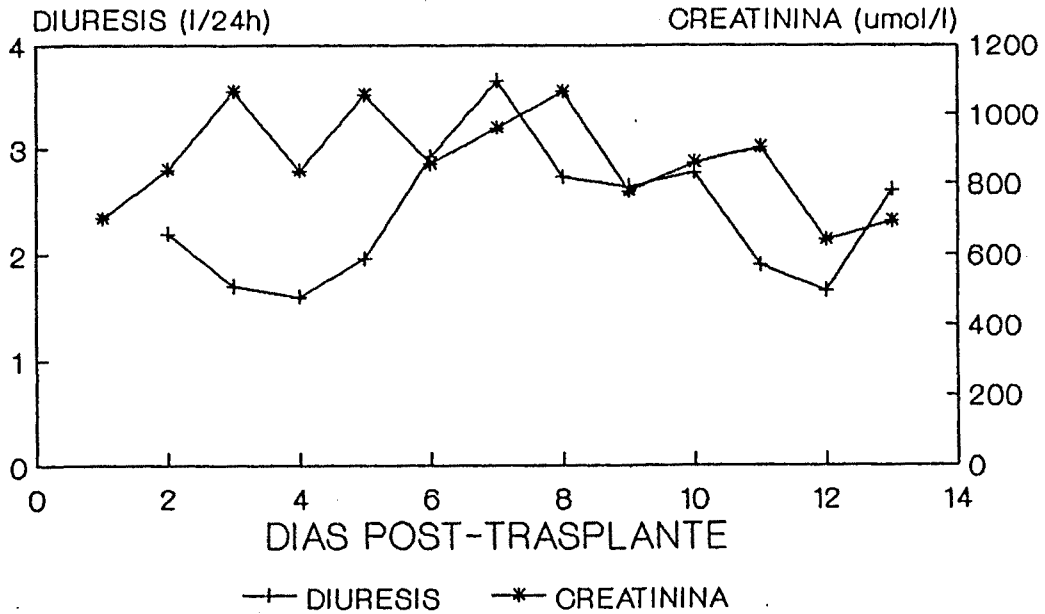


FIGURA 47

Figura 48 : Imágenes obtenidas a las 4, 24, 48 y 96 horas p.i. del segundo marcaje. A las 4 horas p.i. ya se observa un depósito de plaquetas marcadas en el injerto, depósito que se acentúa a las 24 horas, disminuye a las 48 y llega prácticamente a desaparecer a las 96 horas p.i., coincidiendo con la mejoría del paciente

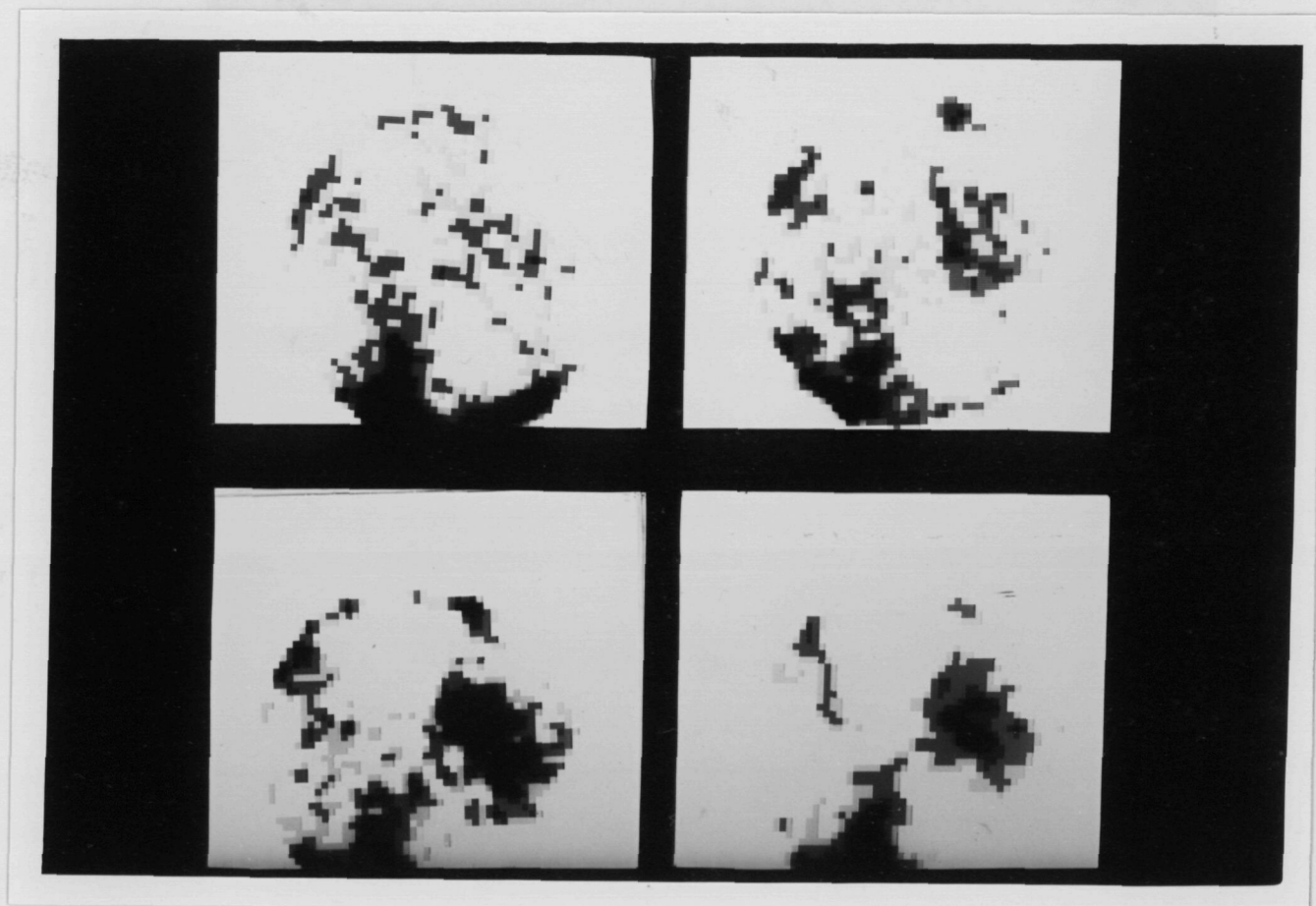


Figura 49 : Biopsia renal (x20). Tinción hematoxilina-eosina.
Se observa un discreto infiltrado intersticial compatible con
rechazo agudo intersticial (RAI).

