

LA BIOPSIA, ¿UN ARMA PARA EL MEJOR SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL?

F. J. Pardo Mindán

Departamento de A. Patológica, Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona

Biopsiar ¿para qué?

Dos editoriales de la revista Nefrología del año 1988, 25 años después de las primeras clasificaciones morfológicas más racionales de las glomerulonefritis, se hacían esta pregunta en relación con la biopsia de los pacientes con una posible glomerulonefritis (Gonzalo 1988, Arias 1988). Hoy, 23 años después del descubrimiento de la ciclosporina, nos hacemos la misma pregunta en relación con la biopsia en el trasplante renal (Pardo-Mindán et al 1992). La razón de esta pregunta es la misma: La respuesta renal a las lesiones es muy estereotipada, mientras que las lesiones anatomopatológicas son más variadas. Durante la fase de protocolización de los trasplantes y las biopsias, los clínicos han aprendido a interpretar muy sabiamente pequeñas o bruscas variaciones en el nivel de creatinina, controlan perfectamente los niveles de ciclosporina, llegan fácilmente al diagnóstico de infecciones y diagnostican casi con perfección las recidivas de las glomerulopatías. Ello ha conducido a la situación actual, en la que la biopsia ha dejado de formar parte de protocolos y ha disminuido mucho su frecuencia, sin que haya empeorado el pronóstico de los pacientes trasplantados.

La biopsia tiene tres indicaciones básicas (Sanfilippo 1990): La primer indicación se produce cuando existe una disfunción o no función inicial del injerto. Suele deberse a daño de preservación, necrosis tubular y, con mucha menos frecuencia, rechazo hiperagudo, complicaciones urológicas quirúrgicas, enfermedades del donante y rechazo agudo.

La indicación más frecuente de la biopsia renal se debe a una disminución rápida de la función renal. En la biopsia los diagnósticos más habituales son rechazo agudo, nefrotoxicidad por ciclosporina, infecciones, complicaciones vasculares-uretrales, enfermedades recurrentes, glomerulopatía del trasplante, hipertensión maligna, coagulopatía intravascular o enfermedad renal adquirida.

La tercera indicación para biopsiar a un riñón se debe a la disminución lenta de la función renal. La causa más habitual es el rechazo crónico y la nefrotoxicidad por ciclosporina. La recurrencia de enfermedades renales, la arterioesclerosis y las enfermedades renales adquiridas son otros diagnósticos que justifican la biopsia.

La interpretación de los síntomas y signos del paciente con cualquiera de las posibilidades anteriormente mencionadas, está en relación con su frecuencia. Es decir, que, en general, cuanto menos frecuente es una lesión, menos posibilidades tiene el clínico de diagnosticarla, y en el trasplante la correcta evaluación patológica cuantitativa y cualitativa es esencial para el tratamiento adecuado del paciente.

Sin embargo, la biopsia renal de cualquier tipo tiene varios problemas: la limitada representatividad de la muestra (Pardo-Mindán et al 1985), la necesaria competencia del patólogo y la obligada utilización de todas las técnicas necesarias para un correcto diagnóstico. La introducción progresiva de técnicas inmunohistoquímicas, hibridación in situ y Biología Molecular, permiten el diagnóstico precoz con enfermedades como infecciones virales, linfomas, o alteraciones moleculares de transporte de membrana que favorecen la aparición de lesiones de toxicidad por ciclosporina (García del Morial et al 1993).

Finalmente la utilización de la punción aspiración para el seguimiento de los trasplantes no ha tenido el éxito que le auguraba, el optimismo de sus introductores (Hayry et al. 1991).

¿Cuál es el valor real de la tubulitis en el rechazo agudo?

En la clasificación de las lesiones del trasplante renal de BANFF (Solez et al 1993, Solez 1994) introduce la tubulitis como una condición esencial e indispensable para el diagnóstico de rechazo agudo. La tubulitis es la infiltración del tú-

bulo por linfocitos que necrosan células epiteliales. La capacidad de prever la gravedad del RA por la intensidad, localización y tipo de infiltrado ha sido controvertida desde siempre. Para algunos es suficiente la presencia de un infiltrado de linfocitos (Pardo-Mindán et al 1992), sin embargo, otros enfatizan la presencia de macrófagos, eosinófilos, células NK o diversos subtipos de linfocitos T. Desde nuestro punto de vista, cualquier tipo de infiltrado inflamatorio en el riñón es patológico. La presencia de tubulitis indica daño renal, pero puede ser muy escasa o inexistente porque el rechazo esté en fase inicial, porque sea predominantemente vascular, por afectar predominantemente al glomérulo o por producirse por un mecanismo de inmunidad humoral (Meehan y Colvin 1994). Con frecuencia las consecuencias de los fenómenos vasculares del rechazo como trombosis e microinfartos, tienen mayores consecuencias que la necrosis del epitelio tubular. Por otro lado la tubulitis afecta principalmente al túbulo contorneado distal (Ivanyi et al 1993), lo que limita su valor, especialmente en biopsias de pequeño tamaño.

Desde mi punto de vista, patogenéticamente, como ocurre en el trasplante de hígado, es más importante la endotelitis que la tubulitis, ya que el endotelio vascular es el elemento antigénico esencial y el «motor» de la emigración linfocitaria al intersticio o a la pared de los vasos.

¿Es necesario ver vasos en una biopsia para diagnosticar rechazo crónico?

La lesión básica del rechazo crónico es la aparición de una vasculopatía de tipo arteriosclerótico, que afecta principalmente a los vasos pequeños del injerto al injerto (Almond et al 1993). La lesión produce una disminución progresiva de la luz, que condiciona una isquemia. Los elementos menos resistentes a la isquemia crónica son las células epiteliales tubulares, que disminuyen su turnover y sufren un proceso progresivo de atrofia y pérdida celular, de tal manera que existe una correlación perfecta entre número y diámetro de los túbulos y arteriopatía del trasplante (Salinas Madrigal et al 1988).

De ahí se deduce que la presencia de vasos no es esencial para el diagnóstico de rechazo crónico. Para ello es necesario que exista lesión tubular homogéneamente difusa con menor afectación glomerular. Todo ello con escasa infiltración linfoide.

Las lesiones renales producidas por la ciclosporina ¿son específicas?

La lesión más específica de la toxicidad por ciclosporina es la hialinosis medial, que debe diferenciarse de la hialinosis intimal del rechazo crónico (Morozumi et al 1992), de la microangiopatía trombótica, de la diabetes y de la hipertensión. Aparece entre semanas y dos años después del trasplante. En el estudio de inmunofluorescencia pueden encontrarse depósitos de IgM, C3, Clq y ocasionalmente fibrina. En las fases iniciales, el microscopio electrónico descubre nódulos hialinos en el citoplasma del músculo liso.

En fases más avanzadas los nódulos hialinos sustituyen a las células musculares, y en estas fases la lesión es exactamente igual a las lesiones de la hipertensión y la diabetes. Entonces sólo puede diagnosticarse con seguridad la lesión si la hialina arteriolar se asocia a degeneración de miocitos, necrosis focal, coagulación intravascular y engrosamiento intimal mucosoide de pequeñas arterias (Mihatsch et al 1988).

Otras lesiones como la fibrosis intersticial, el síndrome hemolítico y urémico, microcalcificaciones intratubulares, necrosis tubular, aparición de megamitocondrias en el epitelio tubular y vacuolización isométrica son obviamente inespecíficas (Ruiz et al 1988).

¿Cuál es el dato morfológico más importante para diagnosticar un linfoma en una biopsia renal?

Desde la introducción de la ciclosporina, el linfoma ha pasado a ser el tumor más frecuente en los pacientes trasplantados, especialmente después de trasplantes de corazón, y con menos frecuencia de riñón. Una de las características de los linfomas post-trasplante, es que afectan al órgano trasplantado, por lo que, a veces, se plantea el diagnóstico de linfoma en una biopsia (Lozano et al 1991). Como un síndrome linfoproliferativo puede aparecer desde un mes después del trasplante, el problema más importante es el diagnóstico diferencial con el rechazo agudo (Opelz y Henderson 1994).

El diagnóstico diferencial es real por cuanto en el rechazo agudo es frecuente la presencia de blastos y mitosis y por otro lado, la transformación neoplásica es progresiva, por lo que se ha introducido el término de lesión linfoproliferativa (LLP) (Frizzera 1994). En este término se incluyen lesiones policlonales y lesiones monoclonales asociadas o no a in-

fección por virus de Epstein-Barr. Sin embargo, hay un dato de gran valor, mientras que el rechazo agudo suele estar producido por linfocitos T, el 95% de las LLP del trasplante están producidas por linfocitos B (Flórez et al 1992). Por ello es recomendable que se realice una tinción inmunohistoquímica con marcadores de linfocitos T y B, en las biopsias de pacientes que han sido tratados por virus antilinfocitarios y en pacientes que han tenido infecciones por virus de Epstein-Barr y especialmente en pacientes con diagnóstico de rechazo por infiltración linfoide renal, que no responde al tratamiento con corticoides.

Bibliografía

- Almond, P. S.; Matas, A.; Gillingham, K.; Dunn, D. L.; Payne, W. D.; Gores, P.; Gruessner, R.; Najarian, J. S.: Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*, 55:752-6, 1993.
- Arias, M.: Glomerulonefritis primarias. 1988. *Biopsiar, ¿para qué? Nefrología*, 8:311-314, 1988.
- Frizzera G. Immunosuppression, autoimmunity, and lymphoproliferative disorders. *Hum Pathol*, 25:627-9, 1994.
- Flórez, I.; Herreros, J.; Gil, O.; Indaburu, D.; Llorens, R.; Lozano, M. D.; Pardo-Mindán, F. J.: Value of the immunohistochemical study of cardiac biopsies in diagnosing B-cell lymphoma in heart transplant recipients: report of three cases. *Transplantation*, 3:111-113, 1992.
- García Del Moral, R.; Navarro, N.; Montes, A.; Aguilar, D.; Aneiros, J.: Immunohistochemical markers of renal tubular injury and cyclosporin nephrotoxicity in kidney allograft biopsies. *Nephron*, 62:121-2, 1992.
- Gonzalo: Glomerulonefritis primarias-1988. *Biopsiar ¿para qué? Nefrología*, 8:311-318, 1988.
- Hayry, P.; von Willebrand E.; Lautenschlager, I.: Transplant aspiration cytology: applications to kidney and liver transplantations. *Transplant Proc*, 23:1760-1760, 1991.
- Ivanyi, B.; Hansen, H. E.; Olsen, S.: Segmental localization and quantitative characteristics of tubulitis in kidney biopsies from patients undergoing acute rejection. *Transplantation*, 56:581-5, 1993.
- Lozano, M. D.; Pardo-Mindán, F. J.; Contreras, F.; Flórez, I.; Herreros, J.: Value of endomyocardial biopsy in the diagnose of lymphoma after heart transplantation. A case report. *Clin Transplant*, 5:33-35, 1991.
- Morozumi, K.; Thiel, G.; Albert, F. W.; Banfi, G.; Gudat, F.; Mihatsch, M. J.: Studies on morphological outcome of cyclosporine-associated arteriopathy after discontinuation of cyclosporine in renal allografts. *Clin Nephrol* 38:1-8, 1992.
- Meehan, S. M.; Colvin, R. B.: Differential diagnosis of renal allograft biopsies. En: Hammond, E.: *Solid Organ transplantation*. Vol. 30 of *Major Problems in Pathology*. Saunders Co., Filadelfia, 1994, pp. 157-185.
- Mihatsch, M.; Thiel, G.; Ryffel, B.: Histopathology of cyclosporine nephrotoxicity. *Histopathology*, 20:759-866, 1988.
- Opelz, G.; Henderson, R.: Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet*, 342:1.514-6, 1993.
- Pardo-Mindán, F. J.; Guillén, F.; Virto, R.; Marigil, M. A.; Errasti, P.: Kidney allograft biopsy: A valuable tool in assessing the diagnosis of acute rejection. *Clin. Nephrol*, 24:37-41, 1985.
- Pardo-Mindán, F. J.: Pathology of transplantation. Introduction. *Sem. Diag. Pathol*, 9:183-84, 1992.
- Pardo-Mindán, F. J.; Salinas-Madrigal, L.; Idoate, M.; Garola, R.; Sola, I.; French, M.: Pathology of renal transplantation. *Sem. Diag. Pathol*, 9:185-199, 1992.
- Ruiz, P.; Kollbeck, P. C.; Sroggs, M. W.; Sanfilippo, F.: Associations between cyclosporine therapy and interstitial fibrosis in renal allograft biopsies. *Transplantation*, 45:91-96, 1988.
- Salinas-Madrigal, L.; Pardo-Mindán, J.; Llausas, E.; Erro, E.: Complications of renal transplant: A morphologic evaluation. *Sem. Diag. Pathol*, 5:80-103, 1988.
- Sanfilippo, F.: Renal transplantation. En: *The Pathology of Organ Transplantation*. Butterworths, Boston, 1990, pp 51-101.
- Solez, K.; Axelsen, R. A.; Benediktsson, H.; Burdick, J. F.; Cohen, A. H.; Colvin, R. B.; Croker, B. P.; Droz, D.; Dunnill, M. S.; Halloran, P. F. et al.: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney International*, 44: 411-422, 1993.
- Solez, K.: International standardization of criteria for histologic diagnosis of chronic rejection in renal allografts. *Clin Transplant*, 8: 345-50, 1994.