

CURSO PRÁCTICO

Miércoles 18 de marzo

Curso práctico en trasplante de órganos sólidos. Casos clínicos

MODERADORES: Daniel Serón, Antonio Román

10.10 - 10.50

Trasplante renal

Trasplante con cross match previo positivo

Frederic Oppenheimer

Microangiopatía trombótica post trasplante

Francesc Moreso



**CONGRESO
BARCELONA**

18-20 MARZO 2015



Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso

Josep M. Campistol¹, Manuel Arias², Gema Ariceta³, Miguel Blasco¹, Mario Espinosa⁴, Josep M. Grinyó⁵, Manuel Praga⁶, Roser Torra⁷, Ramón Vilalta³, Santiago Rodríguez de Córdoba⁸

Nefrologia 2013;33(1):27-45

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11781

REVIEW ARTICLE

MEDICAL PROGRESS

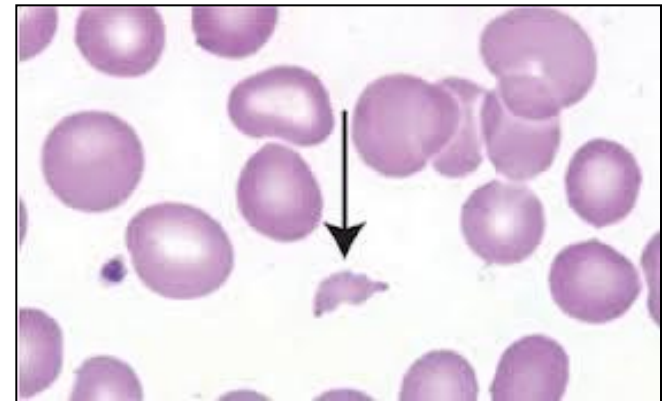
Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome

Marina Noris, Ph.D., and Giuseppe Remuzzi, M.D.

N Engl J Med 2009;361:1676-87.

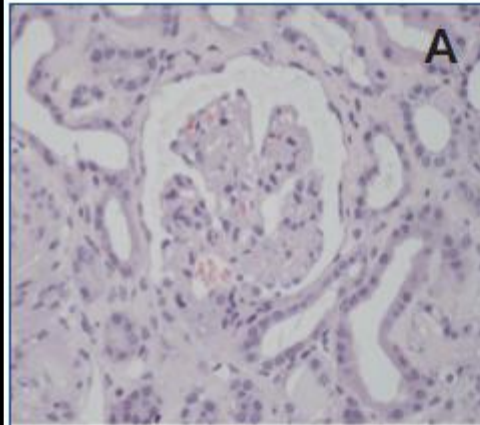
Definición - Triada

- Anemia hemolítica microangiopática no inmune (Coombs negativa)
- Trombocitopenia
- Insuficiencia renal aguda

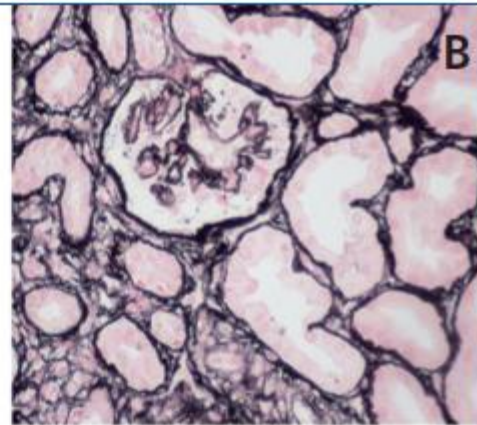


Histología

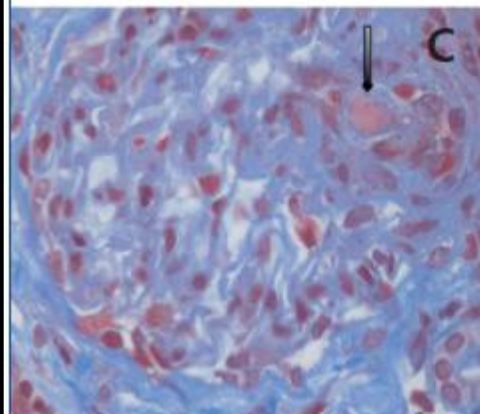
Glomérulos
isquémicos



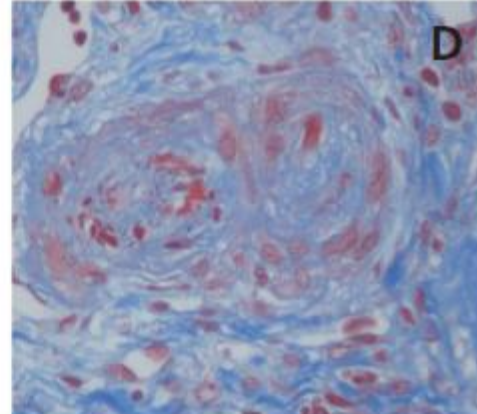
Mesangiolisis



Trombos
glomerulares



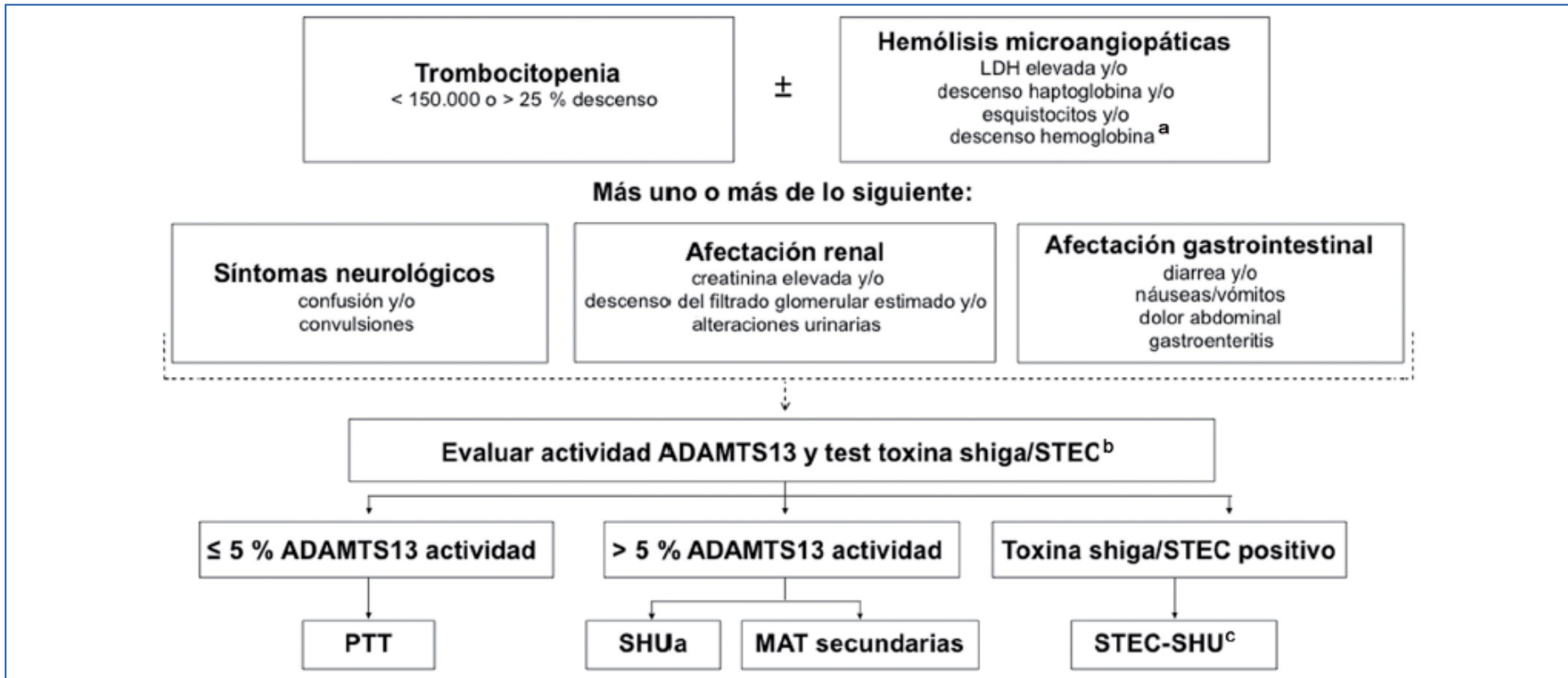
Trombos
plaquetarios
arteriulares



Clasificación MAT

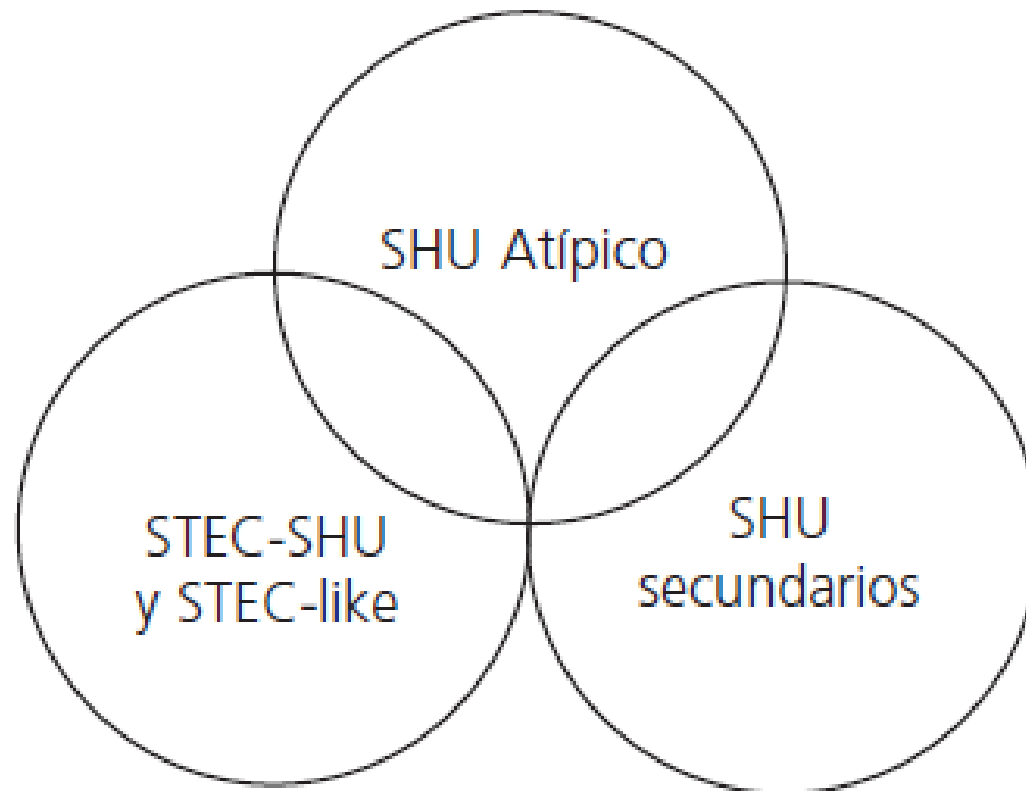
- PTT asociada a alteraciones de ADAMTS13 (actividad < 5%)
 - Genéticas
 - Anticuerpos (asociada a tratamiento con clopidogrel o ticlopidina)
- SHU asociada a infecciones (STEC i STEC-like)
 - SHU por infección de STEC (VTEC) soca O157:H7 u otros (O11:H8, O103:H2, O123, O26).
 - SHU asociado a infección por S. Pneumoniae (Neuraminidasa)
- SHU atípico asociado a alteraciones genéticas o inmunes del complemento.
 - Mutaciones en factor H, factor I, TBHD, CFB i C3
 - Anticuerpos anti-factor H.
- MAT secundarias
 - Embarazo (HELLP, post-parto).
 - Otras enfermedades (LES, SAFP, esclerodermia, HIV, H1N1, neoplasias, HTA maligna).
 - Fármacos (imTOR, CsA/TAC, inh. VEGF, cisplatino, ACO)
 - Trasplante (órgano sólido / médula ósea)

Algoritmo diagnóstico



Clasificación SHU

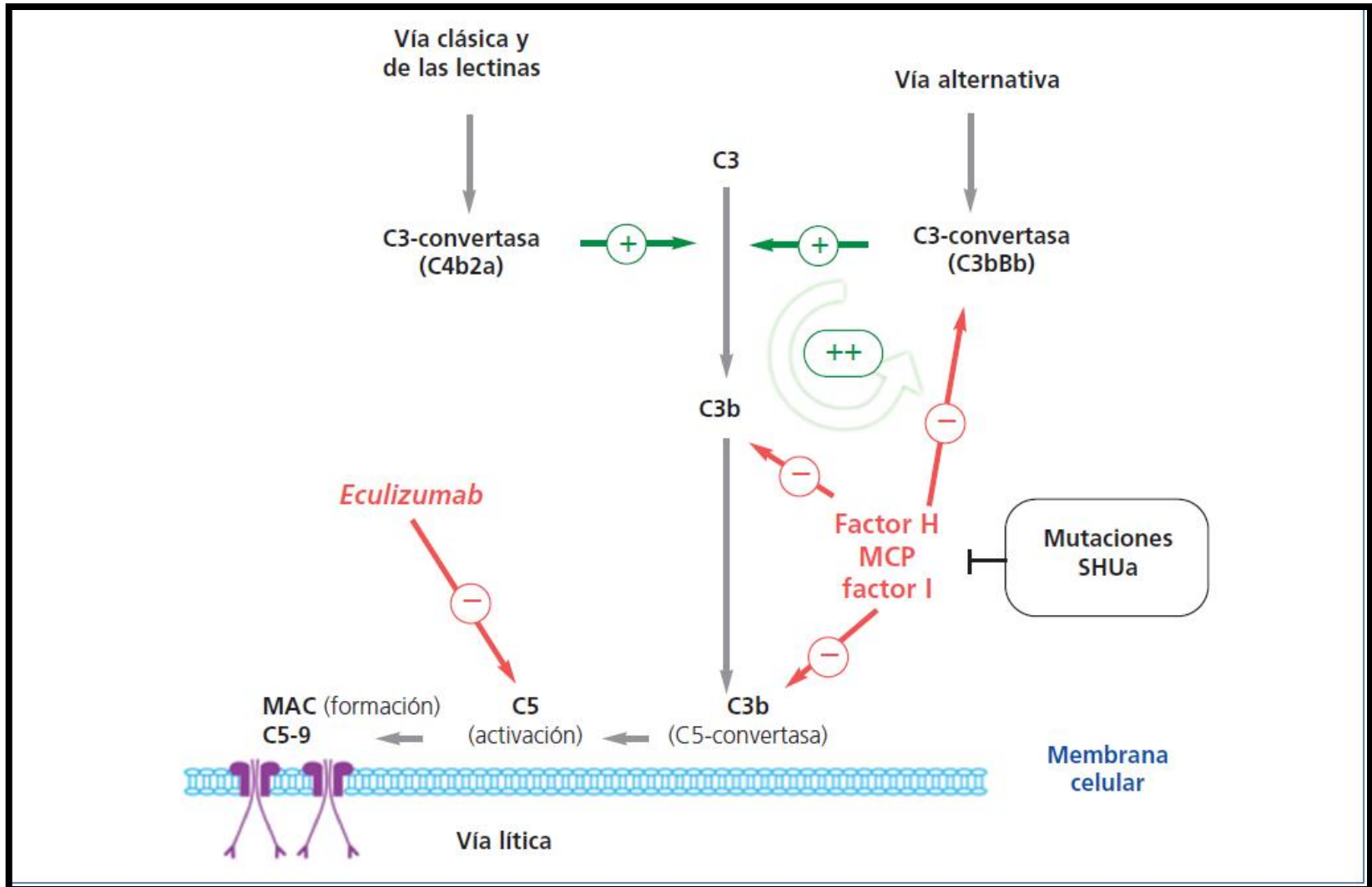
Síndrome hemolítico urémico



Clasificación SHU atípico

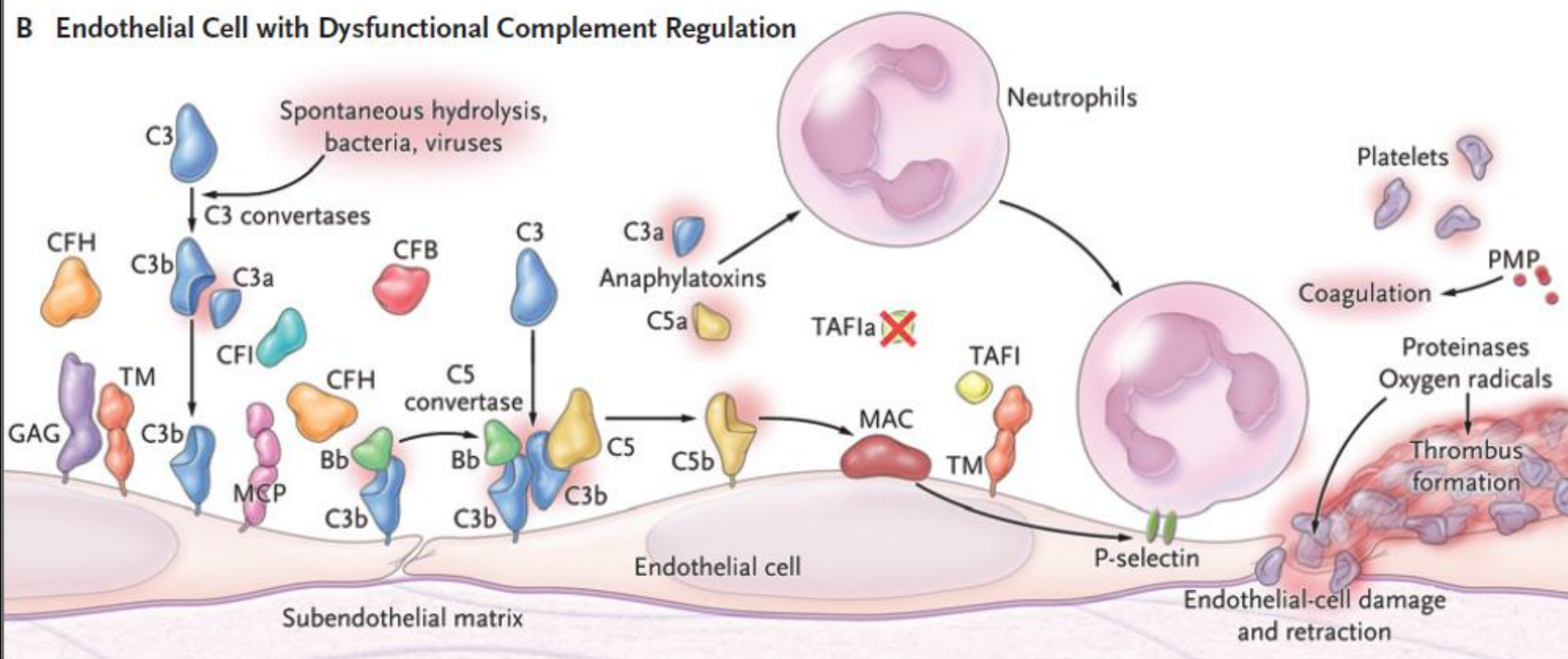
| Tipo de presentación | Alteraciones del complemento |
|----------------------|---|
| Familiar (< 20%) | Mutaciones en CFH (40-50%), CFI (5-10%), C3 (8-10%), MCP (7-15%), TBHD (9%) i CFB (1-2%) |
| Esporádica | > 80% |
| Idiopática | Mutaciones en CFH (15-20%), CFI (3-6%), C3 (4-6%), MCP (6-10%), TBHD (2%), CFB (2 casos) Anticuerpos anti-factor H (6-10%) |
| HELLP | Mutaciones en CFH (20%), CFI (20%), MCP (10%) |
| Trasplante | Mutaciones en CFH (15%), CFI (16%) |
| HIV | ?? |
| Cáncer | ?? |

Fisiopatología-Sistema del complemento



Célula endotelial y disregulación del sistema del complemento

B Endothelial Cell with Dysfunctional Complement Regulation



Paciente 310 (A.M.P.). SHUa post-TR

Mujer de 38 años.

Antecedentes personales:

- Hipertensión arterial.
- Lupus eritematoso sistémico diagnosticado en 2001.
- Enfermedad renal crónica terminal** secundaria **nefropatía lúpica clase IV** diagnosticada en 2008 requiriendo inicio de tratamiento sustitutivo mediante **hemodiálisis** en 2010.
- Anemia crónica multifactorial.
- Hiperparatiroidismo secundario a ERC.

Tratamiento:

Prednisona 10mg/24h, enalapril 10mg/24h, sevelámero 800mg/8h, darbepoetina 30 µg/semana.

Ingresa para realización de **trasplante renal de donante vivo emparentado** (madre, haploidéntica).

Estudios pre-trasplante:

- Analítica: Hb 12.4, Hcto 36.2%, leucocitos 8500 (N 80.9%, L 12.2%), plaquetas 191700, Quick 111%, TTPA 26.7, fibrinógeno 2.8, glucosa 72, urea 123, creatinina 4.7, Na 140, K 3.68, Ca 8.3, AST 14, ALT 7.
- Complemento: C3 62, C4 27.
- Autoinmunidad: ANA 1/160 (patrón homogéneo); Ac antiSm, Ac antiRo, Ac antiLa, Ac anti-cardiolipina, Ac antiB2 microglobulina, anticoagulante lúpico y Ac anti-plaquetarios negativos.
- Ac anti HLA clase I y II negativos.

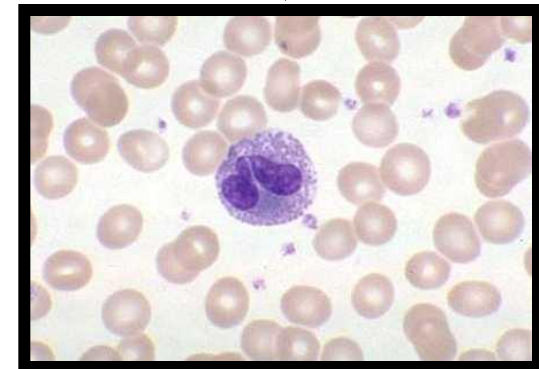
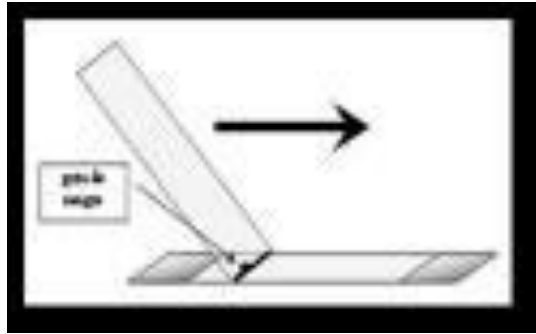
Inmunosupresión:

Timoglobulina, corticoides, micofenolato y tacrolimus.

Evolución post-trasplante inmediato

| | día 1 |
|-------------|-------|
| plaquetas | 57700 |
| Hb/Hcto | 10.2 |
| LDH | |
| bilirrubina | 0.31 |
| creatinina | 2.82 |

Consulta hematología



No esquistocitos.

No MAT

Evolución post-trasplante inmediato

| | día 1 | día 2 | día 3 | día 4 | día 5 |
|-------------|--------|--------|--------|--------|-----------------------------|
| plaquetas | 57.700 | 39.200 | 31.200 | 29.300 | Fiebre ↓ BGN en orina |
| Hb/Hcto | 10.2 | 10 | 9.8 | 9.4 | |
| LDH | | 1.247 | 1.409 | 1.693 | |
| bilirrubina | 0.31 | 0.39 | | 0.28 | |
| creatinina | 2.82 | 2.71 | 3.2 | 3.4 | |

- Coombs directo, Ac anti plaqueta y anti fosfolípido negativo.
- ADAMTS 13 >5%
- EcoDoppler:vasos ok, IR 0.69, injerto 11cm, grosor cortical ok, hiperecogénico.

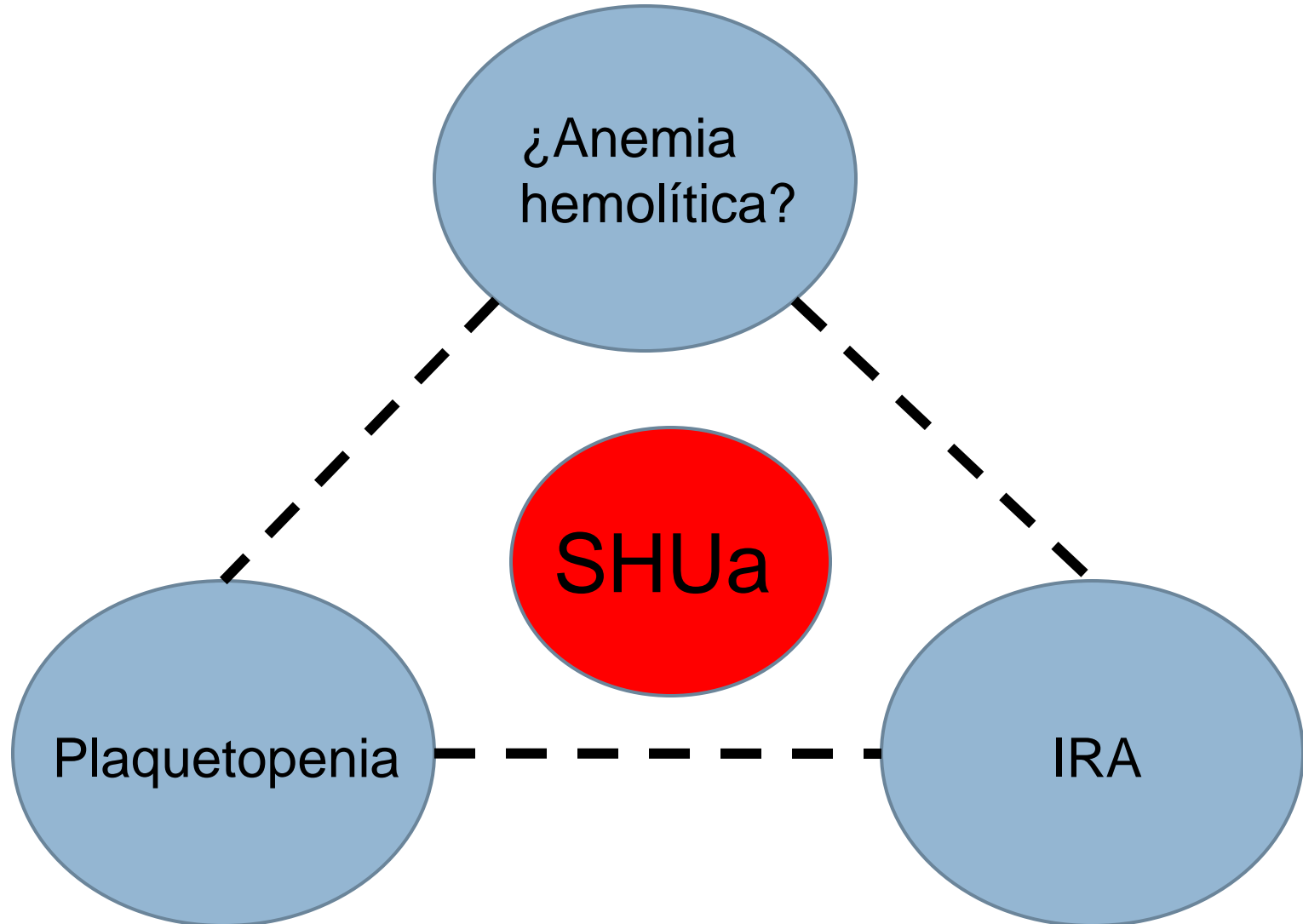
Nefrólogos de trasplante renal



Trombopenia 29.300/mm³

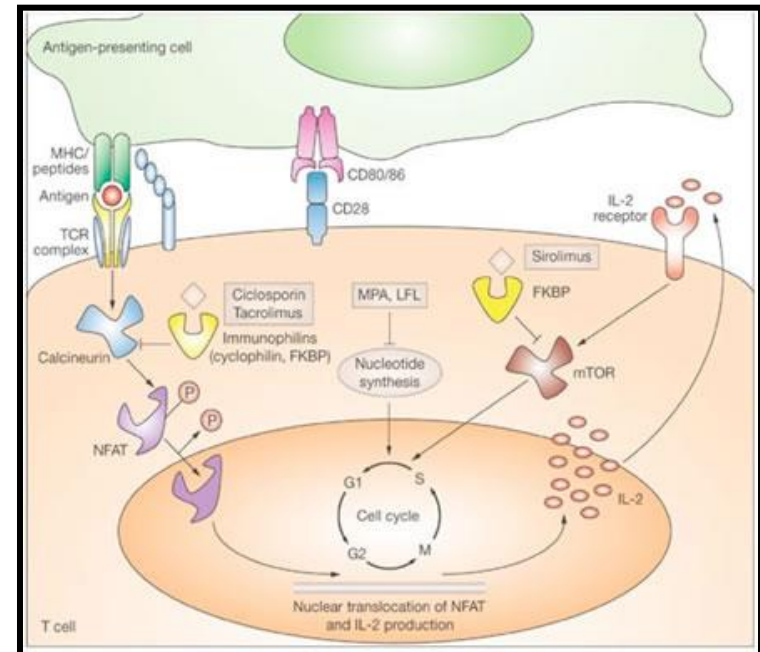
Contraindicada PBR

Nefrólogos trasplante renal



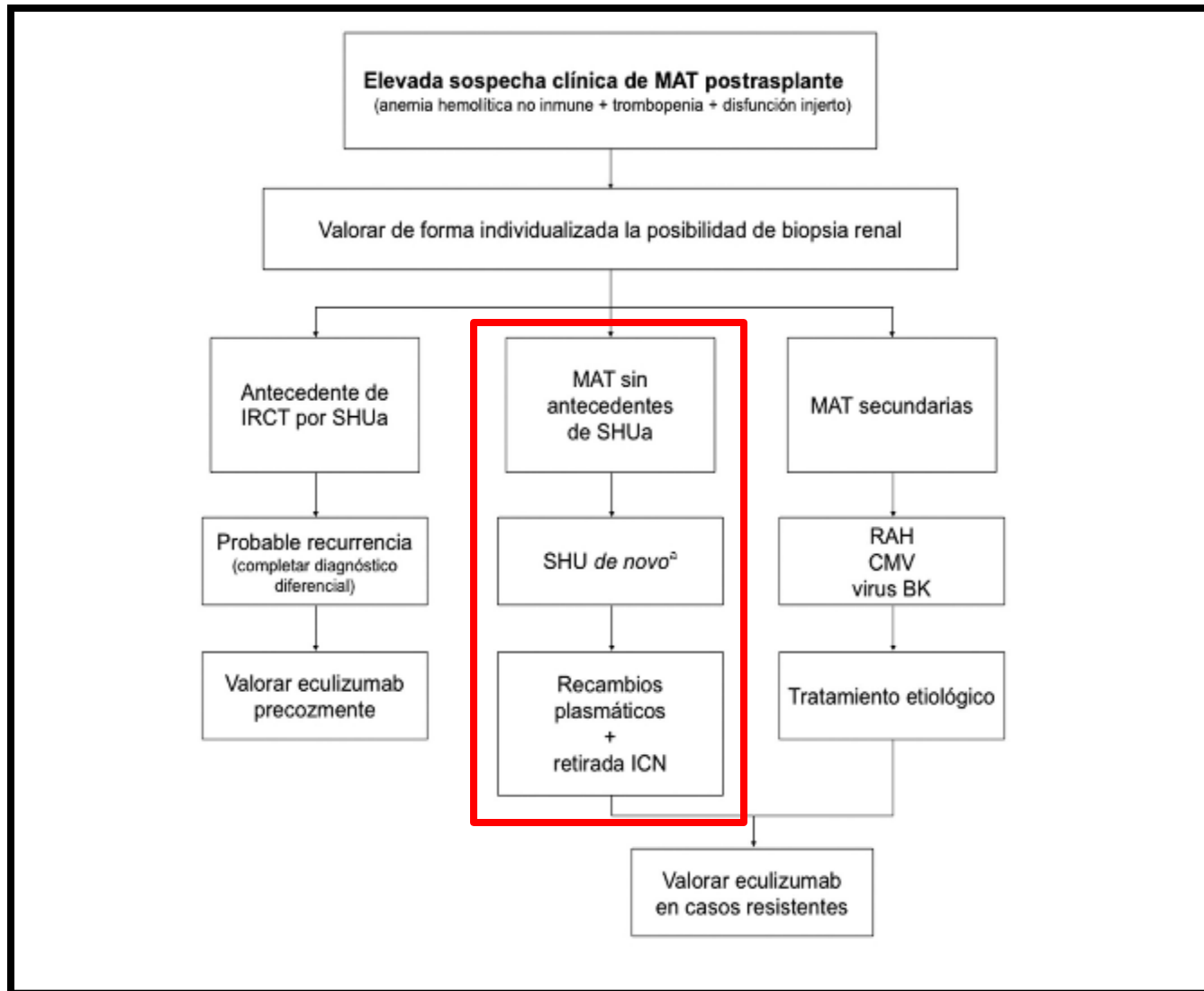
Tratamiento

1. Inicio **recambio plasmático**: 6 sesiones de plasmaféresis con reposición con PFC.
2. **Conversión a inhibidor mTOR** (sirolimus).



Diagnóstico y tto de la MAT en TR

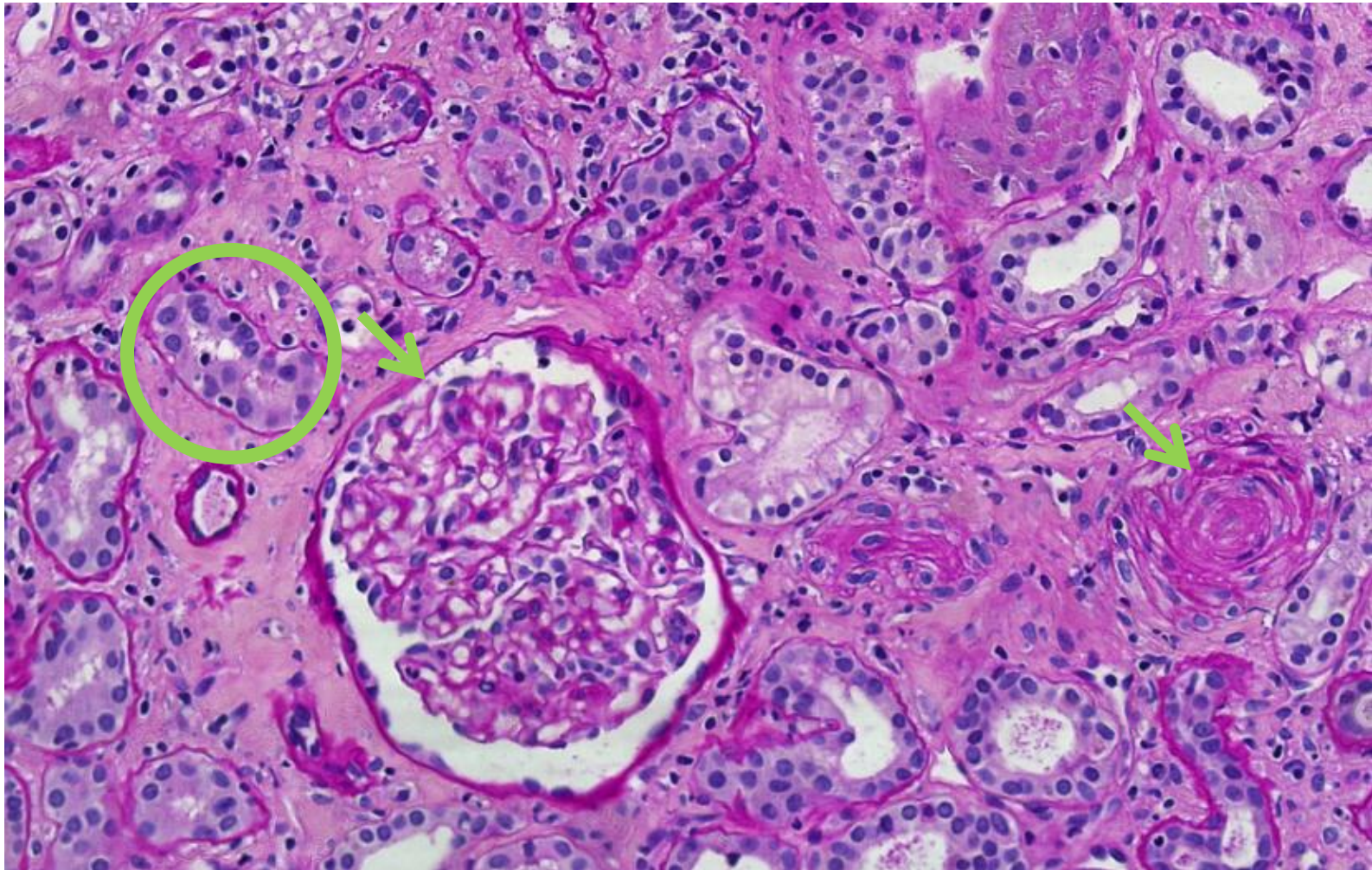
Campistol JM y cols. Nefrología 2013; 33 (1): 27-45



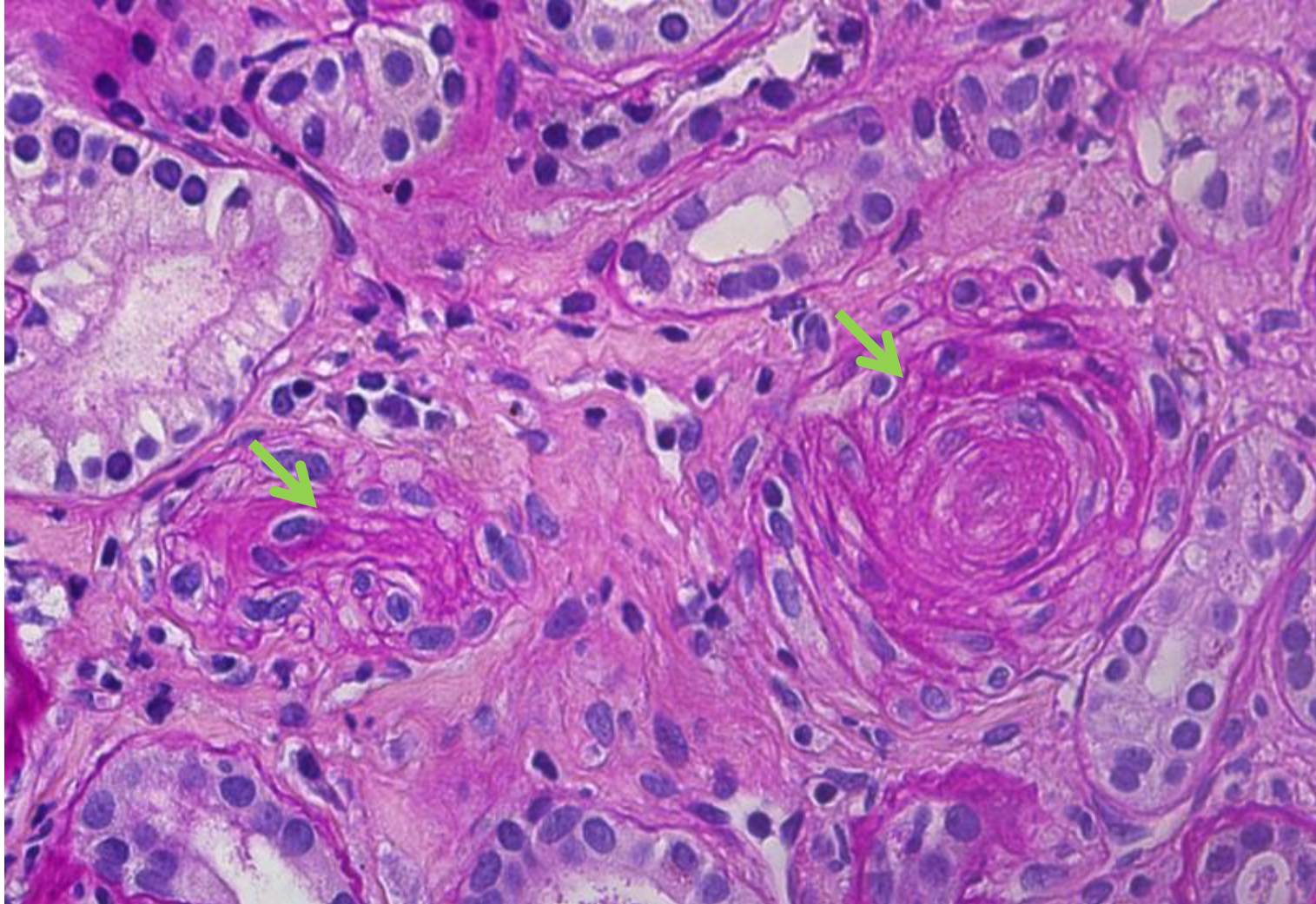
Evolución post-tratamiento

| | día 8 | día 10 | día 12 | día 14 |
|-------------|--------|---------|---------|---------|
| plaquetas | 89.000 | 102.000 | 128.000 | 156.000 |
| Hb/Hcto | 10.2 | 10 | 9.8 | 9.4 |
| LDH | 1544 | 1328 | 956 | 838 |
| bilirrubina | 0.29 | | 0.28 | 0.31 |
| creatinina | 3.6 | 3.9 | 4.1 | 4.0 |

Día 14. Biopsia renal



Día 14. Biopsia renal



Día 14. Biopsia renal. Diagnósticos

1. Rechazo celular agudo grado IB (Banff)
2. Signos de microangiopatía trombótica



¿Tratamiento?

Actitud terapéutica

1. Pulsos metilprednisolona 500 mg x 3.
2. Reconversión a ciclosporina A.
3. Timoglobulina (5 dosis, 6 mg/kg)



Recuperación progresiva función renal.
SCr 1 mes: 1.5 mg/dL.
PBR 3 meses: IF/TA grado I. No signos rechazo.

Estudios adicionales



1. Anticuerpos anti-HLA. Clase I y II negativos
2. Estudio del complemento y proteínas reguladoras

Paciente 310 (A.M.P.). SHUa post-TR

GEN: *CFH* (Complement factor H) OMIM 134370

Secuencia de referencia: Base de datos de NCBI

(Gen ID: 3075 Genómico ID: NG_007259.1 c-DNA ID: NM_000186.3 Proteína ID: NP_000177.2)

1. MUTACIONES

No se han encontrado mutaciones en este gen.

2. POLIMORFISMOS

El paciente porta el haplotipo de riesgo en heterocigosis.[§]

| Exón | Posición a nivel cDNA | SNP ref | Posición a nivel de proteína | Muestra diagnóstica | Haplotipo de riesgo [§] |
|------------|-----------------------|-----------|------------------------------|---------------------|----------------------------------|
| Promotor | c.-331C>T | rs3753394 | - | C/T | T |
| 2 (SCR1) | c.184G>A | rs800292 | p.Val62Ile | G/G | G |
| 9 (SCR7) | c.1204T>C | rs1061170 | p.Tyr402His | T/T | T |
| 14 (SCR11) | c.2016A>G | rs3753396 | p.Gln672Gln | A/G | G |
| 19 (SCR16) | c.2808G>T | rs1065489 | p.Glu936Asp | G/T | T |

Paciente 310 (A.M.P.). SHUa post-TR

GEN: MCP (Membrane Cofactor Protein, CD46) OMIM 120920

Secuencia de referencia: Base de datos de NCBI

(Gen ID: 4179 Genómico ID: NG_009296.1 c-DNA ID: NM_002389.4 Proteína ID: NP_002380.3)

1. MUTACIONES

No se han encontrado mutaciones en este gen.

2. POLIMORFISMOS

El paciente porta el haplotipo de riesgo en heterocigosis[§].

| Cambios en zonas intrónicas | SNP ref | Muestra diagnóstica | Haplotipo de riesgo[§] |
|------------------------------------|----------------|----------------------------|--|
| c.-652A>G; Promotor | rs2796267 | A/G | G |
| c.-366A>G; Promotor | rs2796268 | A/G | G |
| c.989-78G>A; Intrón 9 | rs1962149 | G/A | A |
| *897T>C; 3' UTR | rs7144 | T/C | C |

Paciente 310 (A.M.P.). SHUa post-TR

ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS

Perfil de Complemento (Niveles de C3 y C4)

C3: 98.40 mg/dl [rango normal 75-135]

C4: 33.20 mg/dl [rango normal 14-60]

ESTUDIO DE LA VÍA ALTERNATIVA DEL COMPLEMENTO

Ensayo de regulación de la vía alternativa: Normal

Concentración plasmática de factor H: 23 mg/dl [rango normal 12-56]

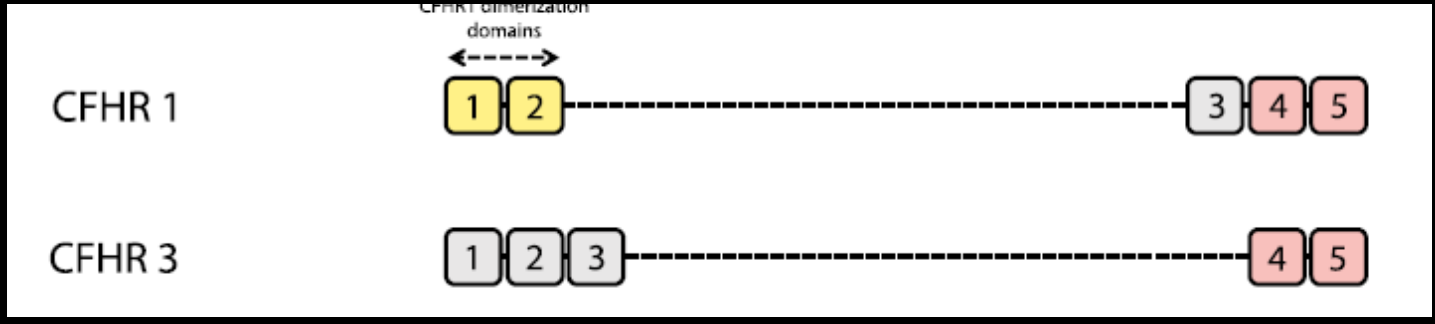
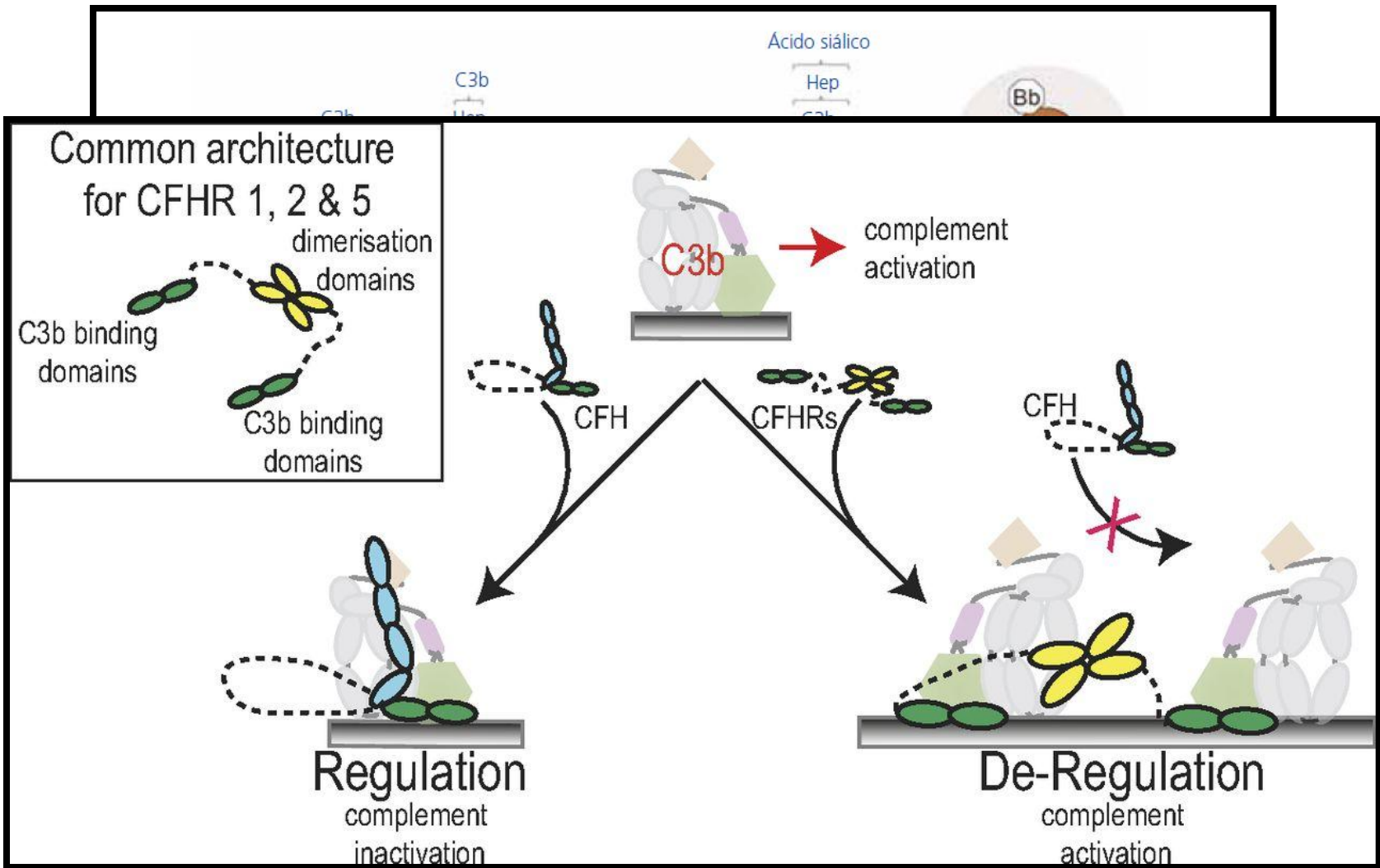
Autoanticuerpos anti-factor H en plasma: Negativos

Caracterización estructural de factor H y proteínas CFHR en plasma:

Bandas anómalas de naturaleza desconocida

Concentración plasmática de factor I: 73 % del control de referencia [rango normal 71-115]

Expresión de MCP (*Membrane Cofactor Protein*) en PBLs (*leucocitos de sangre periférica*): 101% del control de referencia [rango normal 91-109]



Paciente 310 (A.M.P.). SHUa post-TR

Probable reordenamiento genético no filiado por el momento que codifica *Complement Factor H-Related Proteins* anómalas. Niveles de proteínas alteradas en situación basal no elevados, ciertos factores (fármacos?) estimularían su producción y éste aumento conllevaría el riesgo de desarrollo de SHUa.

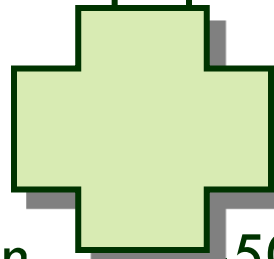
Cuatro pacientes de la misma zona geográfica con misma alteración.

Paciente 310 (A.M.P.). SHUa post-TR

FACTORES AMBIENTALES DESENCADENANTES,

situaciones que **disparan la activación** del sistema de **complemento**:

- infecciones: 50-80 vía respiratoria superior (H1N1), 30% GI (también STEC)
- embarazo.
- fármacos (ACOs, CNIs).
- trasplante-
isquemia/reperfusión.



FACTORES GENÉTICOS que predisponen a la enfermedad por **impedir una correcta regulación del complemento** una vez activado, provocando **daño a los tejidos propios**:

- 50% pacientes con SHUa presentan mutaciones en proteínas reguladoras (infraestimado).
- 5-10% presentan Ac anti factor H.

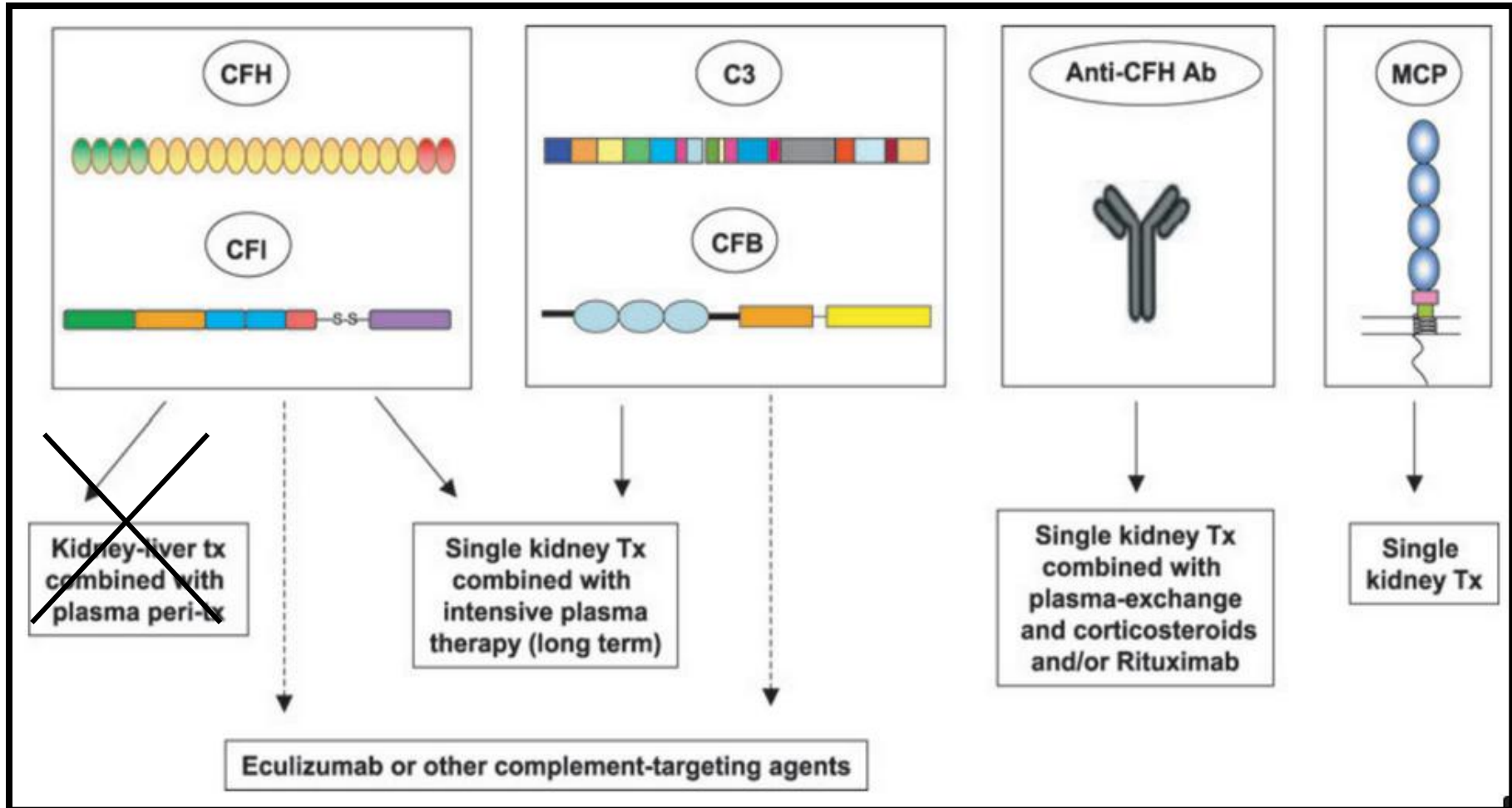
Complement Mutation-Associated *De Novo* Thrombotic Microangiopathy Following Kidney Transplantation

Table 2: Plasma complement level and molecular genetic abnormalities

| Patients | C3 (mg/L) | C4 (mg/L) | CFB (mg/L) | CFH (mg/L) | CFI (mg/L) | MCP (MFI) | Mutations | | |
|---------------|------------|-----------|------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|-----|
| | | | | | | | CFH | CFI | MCP |
| 1 | 692 | 203 | 80 | 510 | 32 | 1201 | N516K | G144D | no |
| 2 | 851 | 349 | 146 | 683 | 68 | 946 | G950H | no | no |
| 3 | 593 | 257 | 86 | 673 | 96 | 1006 | K1186T | I322T | no |
| 4 | 781 | 273 | 86 | 515 | 34 | 763 | no | S72N | no |
| 5 | 664 | 131 | NA | 546 | 45 | 693 | no | I398L | no |
| 6 | 929 | 193 | NA | 418 | 61 | 984 | no | I288V | no |
| 7 | 1040 | 232 | 138 | 612 | 73 | 612 | no | IVS12 + 5 | no |
| 8 | 362 | 74 | NA | 398 | 35 | 643 | no | no | no |
| 9 | 783 | 291 | 111 | 592 | 55 | 741 | no | no | no |
| 10 | 674 | 153 | 75 | 576 | 52 | 684 | no | no | no |
| 11 | 645 | 218 | 105 | 541 | 62 | 673 | no | no | no |
| 12 | 1280 | 266 | NA | 653 | 76 | 638 | no | no | no |
| 13 | 880 | 130 | NA | 617 | 64 | 906 | no | no | no |
| 14 | 1130 | 455 | NA | 699 | 79 | 747 | no | no | no |
| 15 | 817 | 158 | 143 | 469 | 44 | 1093 | no | no | no |
| 16 | 1040 | 279 | 238 | 643 | 70 | 1064 | no | no | no |
| 17 | 994 | 164 | 189 | 592 | 87 | 1938 | no | no | no |
| 18 | 1380 | 353 | 230 | 658 | 82 | 685 | no | no | no |
| 19 | 840 | 239 | 129 | 571 | 51 | 943 | no | no | no |
| 20 | 1000 | 265 | 142 | 780 | 92 | 765 | no | no | no |
| 21 | 677 | 370 | NA | 587 | 69 | 1871 | no | no | no |
| 22 | 879 | 204 | 125 | 658 | 76 | 941 | no | no | no |
| 23 | 772 | 296 | 141 | 607 | 77 | 764 | no | no | no |
| 24 | 817 | 232 | 136 | 500 | 50 | 549 | no | no | no |
| Normal Values | (660–1250) | (93–320) | (90–320) | (338–682) | (42–78) | (600–1500) | | | |

NA = Not available.

Trasplante renal en pacientes con ERC secundaria a SHUa



MOLTES GRÀCIES !!!

THANK
YOU

Arigato

Efharisto

Gracias

Danke

Shukran

Thoinks
Moite

Merci

Mahalo

Grazie

Spasiba

Dankie