

ENFERMEDAD ANTIMEMBRANA BASAL GLOMERULAR EN UN PACIENTE TRASPLANTADO RENAL CON ENFERMEDAD DE ALPORT

GERVASIO SOLER PUJOL, ROBERTO IOTTI, MARIO DAVALOS MICHEL, A. NEIL TURNER¹, ANTONIO R. VILCHES

Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), Buenos Aires; ¹ Royal Infirmary, Edinburgh, Scotland

Resumen Se comunica un caso de enfermedad anti membrana basal glomerular (anti MBG) en un paciente con síndrome de Alport que recibió un trasplante de riñón cadavérico. Luego de alcanzar una función renal normal al mes del trasplante, deterioró progresivamente la función a partir del 3er mes y la punción biopsia renal mostró formación de semilunas y depósitos lineales de inmunoglobulinas. El estudio del suero demostró anticuerpos contra la cadena alfa 5 del colágeno tipo IV y recibió tratamiento con plasmaféresis, lográndose estabilización funcional durante un año. Al cabo de dicho lapso una infección respiratoria requirió interrupción de la inmunosupresión y el paciente debió reingresar al programa de hemodiálisis crónica. Se discuten los posibles mecanismos que condicionaron la especificidad de los anticuerpos circulantes en este caso, ya que difiere de la prevalente en la enfermedad anti MBG idiopática, en la que los anticuerpos circulantes están habitualmente dirigidos contra la cadena alfa 3.

Abstract *Anti glomerular basement membrane disease in a renal transplant patient with Alport syndrome.*

We report a case of anti GBM disease that developed in the renal graft of a patient with Alport syndrome. After reaching abnormal values of creatinine, the patient presented with deteriorating renal function three months after a cadaver transplant and the biopsy showed crescent formation, and linear IF deposits. Circulating antibodies against α 5 chain of type IV collagen were found and plasmaphereses stabilized the condition for one year until a lung infection led to withdrawal of the immunosuppressive drugs and the patient returned to dialysis. We discuss the possible mechanisms underlying the specificity of the circulating antibodies in this case, which differs from the target characteristic of the idiopathic form of anti GBM disease, the α 3 (IV) chain.

Key words: Alport syndrome, renal transplantation, anti GBM disease, plasmapheresis

Entre las complicaciones del trasplante renal se encuentra la aparición de enfermedades glomerulares *de novo*. En el síndrome de Alport la membrana basal glomerular (MBG) es anormal y cuando estos pacientes desarrollan insuficiencia renal terminal y reciben un trasplante, puede aparecer una nueva enfermedad mediada por anticuerpos circulantes dirigidos contra dicha estructura.

En este trabajo describimos un paciente que presentó esta complicación en el contexto de un trasplante renal cadavérico y la especificidad de los anticuerpos que mediaron la alteración estructural y funcional.

Caso clínico

Se trata de un varón de raza blanca que desarrolló insuficiencia renal crónica terminal y comenzó hemodiálisis a la edad de 25 años. Nunca fue biopsiado pero se sospechó que era por-

tador de un síndrome de Alport ante una historia de hematuria macroscópica desde la niñez, leve sordera neurosensorial y porque un hermano estaba también en diálisis crónica.

A la edad de 26 años recibió un trasplante de riñón de un donante vivo, su madre, el cual nunca logró una función satisfactoria y determinó su regreso a hemodiálisis 6 meses después. El estudio histopatológico del trasplante en el momento de la nefrectomía fue compatible con rechazo crónico.

A la edad de 35 años, recibió un trasplante de riñón cadavérico. La inmunosupresión consistió en inducción con anticuerpos policlonales los primeros 10 días y en triple terapia con ciclosporina, azatioprina y esteroides. Su creatinina mínima fue de 1.15 mg/dl un mes post trasplante.

En el curso del tercer mes, debido al deterioro de la función renal con una creatinina que alcanzó 4 mg/dl y una proteinuria de 2 gr/24 horas, se efectuó una biopsia renal. La microscopía óptica mostró semilunas focales y segmentarias sin ningún signo de rechazo. En la inmunofluorescencia se observaron depósitos lineales de IgG a lo largo de la membrana basal glomerular (MBG) sugiriendo una enfermedad anti MBG. Se estudió el suero del paciente buscando anticuerpos contra epítopes de la MBG y se demostró una fuerte positividad para el dominio recombinante NC1 de la cadena alfa 5 del glucógeno tipo IV mediante métodos previamente descriptos¹.

Confirmado el diagnóstico, el paciente recibió una primera serie de 15 tratamientos de plasmaféresis cada uno consistente en un intercambio de 2 litros con albúmina y solución salina normal. La función renal fue estabilizada exitosamente y la creatinina disminuyó a 2 mg/dl y la proteinuria desapareció.

Recibido: 6-V-1999

Aceptado: 12-VIII-1999

Dirección postal: Dr. Antonio R. Vilches, Av. Quintana 255, 1014 Buenos Aires, Argentina
Fax: 54-11-4815-1145 E-mail: a.vilches@voyager.com.ar

Permaneció estable por algunos meses bajo el triple régimen terapéutico arriba detallado. Diez meses después reapareció la proteinuria y la función renal se deterioró nuevamente. Una nueva biopsia renal mostró rechazo agudo, Banff G II, y semilunas epiteliales. Los depósitos lineales de IgG aún estaban presentes. Al principio fue tratado con un curso de esteroides de 10 mg/kg por 5 días, sin éxito. Entonces el paciente recibió un nuevo curso de tratamiento de 10 sesiones de plasmaféresis y se logró la remisión por segunda vez, pero sólo por un breve lapso, porque poco tiempo después la proteinuria reapareció. La función renal, sin embargo, permaneció estable con una creatinina de 2 mg/dl y un clearance de creatinina de 40 ml/min. Ante la reaparición de la proteinuria se comenzó con plasmaféresis por tercera vez, pero sólo se obtuvo una remisión parcial con una proteinuria persistente de 3 gr/24 horas después de 15 sesiones.

En estas circunstancias tuvo que ser internado debido a fiebre, tos y disnea de comienzo súbito. Cuando ingresó estaba cianótico, los gases en sangre demostraron hipoxemia y la radiografía de tórax puso de manifiesto infiltrados bilaterales difusos. Se extrajeron muestras para cultivo (hemocultivos, líquido cefalorraquídeo y esputo) y se comenzó con antibióticos para cubrir agentes patógenos bacterianos gram positivos y gram negativos, así como *Pneumocystis carinii*. La progresión de la insuficiencia respiratoria llevó a ventilación mecánica 72

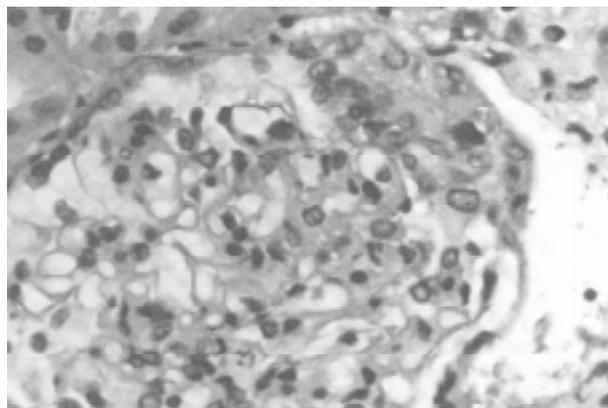


Fig. 1.— Glomérulo con proliferación epitelial segmentaria y leve incremento de matriz mesangial. Hematoxilina y eosina x 400.

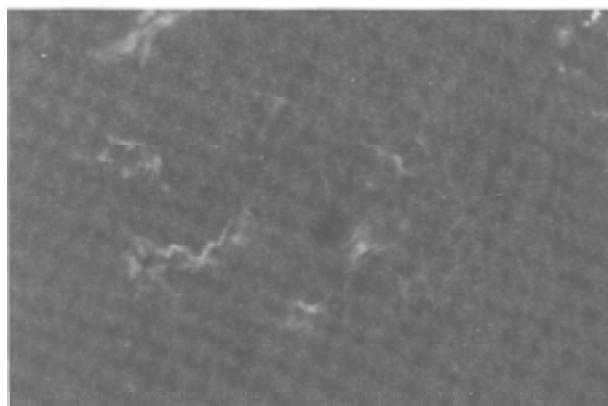


Fig. 2.— Imagen lineal en las paredes capilares con inmunosuero anti Ig G. Inmunofluorescencia directa x 400.

horas después de su ingreso. La función renal se deterioró y se comenzó con hemodiálisis y se retiró la terapéutica inmunosupresora. La respuesta al tratamiento antibiótico fue lenta. Todos los cultivos, incluyendo el lavado bronquioalveolar, fueron negativos. El paciente finalmente se recuperó después de una semana de ventilación mecánica y 15 días en la unidad de terapia intensiva. Fue dado de alta 22 días después de su ingreso y continuó en hemodiálisis crónica. Aunque no podemos excluir la hemorragia pulmonar como el mecanismo subyacente a los síntomas respiratorios, el hematocrito no cayó y los estudios de difusión no fueron sugestivos de hemorragia. No se llevó a cabo una biopsia pulmonar.

Varios meses después el injerto fue extraído debido a dolor y hematuria macroscópica. El examen histopatológico reveló un riñón terminal y una glomerulonefritis con semilunas fibrosas y fibroepiteliales. Superponiéndose a estas lesiones de fondo había evidencias de un intenso rechazo agudo y crónico. Las técnicas de inmunofluorescencia aún mostraban depósitos lineales de IgG a lo largo de aquellas paredes capilares que se encontraban lo suficientemente normales para ser evaluadas.

Discusión

El síndrome de Alport es en general un trastorno ligado al cromosoma X que involucra mutaciones en el gen del COL 4A5 ubicado en el cromosoma X q 22^{2,3}, y que codifica la cadena alfa 5 del colágeno tipo IV.

En la MBG, el colágeno tipo IV está predominantemente compuesto de cadenas alfa 3 (IV), alfa 4 (IV) y alfa 5 (IV) y las mutaciones en el COL 4A5 resultan en la pérdida de las tres cadenas, que son reemplazadas por cadenas alfa 1 y alfa 2^{4,7}. La pérdida de alfa 3 (IV) y alfa 4 (IV) se debe a fallas en su incorporación dentro de las moléculas de colágeno tipo IV en la membrana basal glomerular del paciente con Alport, aunque probablemente la producción en sí sea normal en la mayoría de pacientes⁸. Por otra parte, la cadena alfa 5 (IV) no se produce normalmente, y su ausencia en la MBG es el resultado de una expresión deficiente o ausente⁸. Esta MBG anormal conduce a un progresivo deterioro funcional renal.

La exposición a una MBG normal mediante un injerto renal en estos pacientes, puede llevar a la formación de anticuerpos contra esas cadenas, que constituyen antígenos no reconocidos como propios por el sistema inmunológico del receptor. La enfermedad anti MBG en pacientes con Alport trasplantados, fue descrita por primera vez por Milliner et al. en 1982⁹. Este fenómeno tiene muy baja incidencia (menos de 5%)¹⁰.

En algunos casos publicados, el blanco de los aloanticuerpos parece ser el dominio alfa 3 (IV) NC1¹¹, el así llamado "Antígeno de Goodpasture" por su similitud al observado en la enfermedad anti MBG de novo, mientras que en otros, el blanco era diferente^{12, 14}. Sin embargo, sólo recientemente se dispone de los reactivos para la detección de anticuerpos para alfa 5 (IV) NC1^{5, 15}. Existen datos que muestran que la reactividad primaria de esos anticuerpos es contra la cadena alfa 5 (IV)

NC1 en la mayoría de pacientes con síndrome de Alport ligado al cromosoma X, como determinamos en nuestro caso¹. La explicación para ello podría ser que como la expresión de colágeno alfa 5 (IV) es deficiente o está ausente en la mayoría de los pacientes, ellos tienen menos probabilidad de ser inmunológicamente tolerantes a la cadena alfa 5 (IV) que a las cadenas alfa 3 (IV) o alfa 4 (IV). Algunos estudios también muestran que pacientes con una deleción completa de COL 4A5 son más proclives a desarrollar enfermedad anti MBG que aquéllos con mutaciones puntuales u otras causas del síndrome de Alport^{16, 17}. Esto podría sugerir que es probable que los pacientes desarrollen autoanticuerpos contra antígenos que están completamente ausentes y aparecen como totalmente "extraños" a su sistema inmunológico cuando una MBG normal se introduce con el injerto. La variedad de mutaciones afectando al gen COL 4A5 podría no sólo explicar la diversidad clínica del síndrome de Alport sino también la baja incidencia de esta complicación post trasplante.

No obstante la aparición ocasional de los anticuerpos anti MBG y la pérdida del injerto en pacientes con el síndrome de Alport que reciben un trasplante renal, el trasplante no debe contraindicarse ya que ofrece una mucho mejor calidad de vida que la diálisis en gran parte de la población joven.

Bibliografía

1. Brainwood D, Kashtan C, Gubler MC, Turner A. N Targets of alloantibodies in Alport anti-glomerular basement membrane disease after renal transplantation. *Kidney Int* 1998; 53: 762-6.
2. Feingold J, Bois E, Chompret A, Broyer M, Gubler MC, Grunfeld JP. Genetic heterogeneity of Alport syndrome. *Kidney Int* 1985; 27: 672-7.
3. Szpiro-Tapia S, Bobrie G, Gouilloud-Bataille M, et al. Linkage studies in X-linked Alport's syndrome. *Hum Genet* 1988; 81: 85-7.
4. Kleppel MM, Kashtan C, Santi PA, Wieslander J, Michael AF. Distribution of familial nephritis antigen in normal tissue

- and renal basement membranes of patients with homozygous and heterozygous Alport familial nephritis: Relationship of familial nephritis and Goodpasture antigens to novel collagen chains and type IV collagen. *Lab Invest* 1989; 61: 278-89.
5. Yoshioka K, Hino S, Takemura T, et al. Type IV collagen $\alpha 5$ chain: Normal distribution and abnormalities in X-linked Alport syndrome revealed by monoclonal antibody. *Am J Pathol* 1994; 144: 986-96.
 6. Kashtan CE, Kim Y: Distribution of the $\alpha 1$ y $\alpha 2$ chains of collagen IV and of collagens V and VI in Alport syndrome. *Kidney Int* 1992; 42: 115-26.
 7. Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, et al. Immunohistochemical study of the $\alpha 1$ -5 chains of type IV collagen in hereditary nephritis. *Kidney Int* 1994; 46: 1413-21.
 8. Reeders ST: Molecular genetics of hereditary nephritis. *Kidney Int* 1992; 42: 783-92.
 9. Milliner DS, Pierides AM, Holley KE. Renal Transplantation in Alport's Syndrome. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 35-43.
 10. Kashtan CE, Michael AF. Alport syndrome: From bedside to genome to bedside. *Am J Kid Dis* 1993; 22: 627-40.
 11. Hudson BG, Kalluri R, Stripad G, et al. The pathogenesis of Alport syndrome involves type IV collagen molecules containing the $\alpha 3$ (IV) chain: evidence from anti GBM nephritis after renal transplantation. *Kidney Int* 1992; 42: 179-87.
 12. Kashtan C, Fish AJ, Klepper M, Yoshioka K, Michael AF. Nephritogenic antigen determinants in epidermal and renal basement membranes of kindreds with Alport-type familial nephritis. *J Clin Invest* 1986; 78: 1035-44.
 13. Van de Heuvel LPWJ, Schroder CH, Savage COS, et al. The development of anti glomerular basement membrane nephritis in two children with Alport's syndrome after renal transplantation: characterization of the antibody target. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 406-13.
 14. Kashtan C, Butkowski R, Klepper M, First M, Michael A. Post transplant anti-glomerular basement membrane nephritis in related Alport males with Alport syndrome. *J Lab Clin Med* 1990; 116: 508-15.
 15. Ding J, Kashtan CE, Fan WW, et al. A monoclonal antibody marker for Alport syndrome identifies the Alport antigen as the $\alpha 5$ chain of type IV collagen. *Kidney Int* 1994; 45: 1504-6.
 16. Kashtan CE, Michael AF: Alport syndrome. *Kidney Int* 1996; 50: 1445-63.
 17. Ding J, Zhou J, Tryggvason K, Kashtan CE. Colmas deletions in three patients with Alport syndrome and post transplant anti glomerular basement membrane nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 161-8.

To finish the moment, to find the journey's end in every step of the road, to live the greatest number of good hours, is wisdom.

Perfeccionar cada momento, encontrar el fin de la jornada en cada paso de nuestro camino, vivir el mayor número de horas agradables, ésa es la sabiduría.

Ralph Waldo Emerson (1803-1882)

Essays, Second Series: Experience