



# 7º CONGRESO de la **SOCIEDAD GALLEGA de NEFROLOGÍA**

26 Y 27 DE NOVIEMBRE DE 2021  
SEDE: AFUNDACIÓN VIGO

#SGAN2021



Constantino Fernández Rivera



Síndrome Hemolítico urémica atípico en  
trasplante renal

Experiencia en Galicia

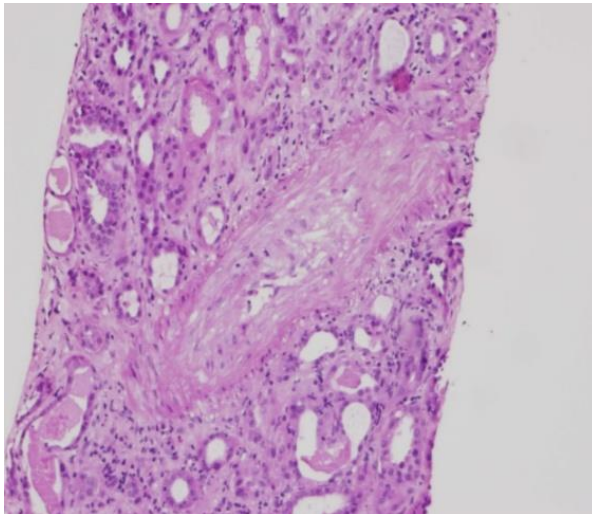
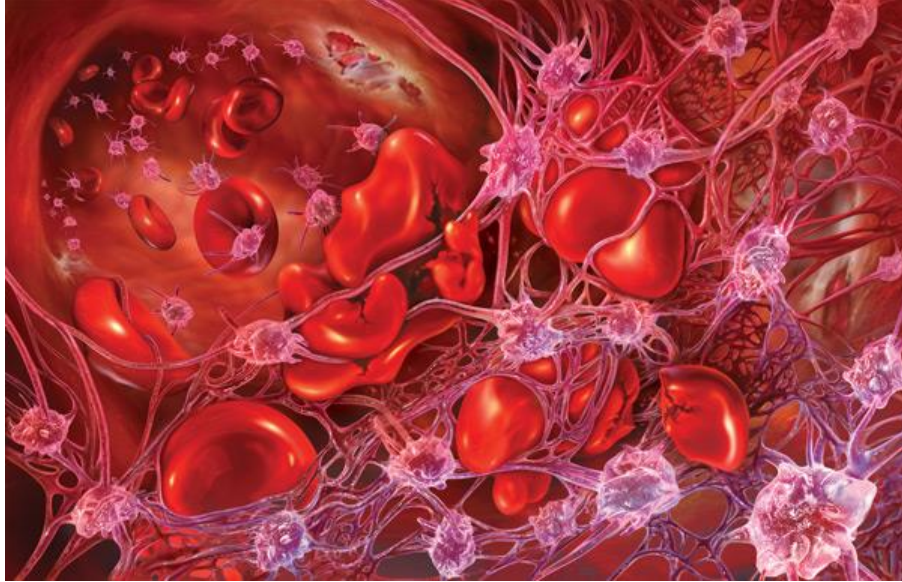
# CONFLICTOS DE INTERÉS

---



- He recibido honorarios por haber participado en varias reuniones, consejos consultivos, reuniones de expertos y cursos de docencia de Alexion, Novartis, Astelas, Chiesi, Biotest.

# SHUa en trasplante renal



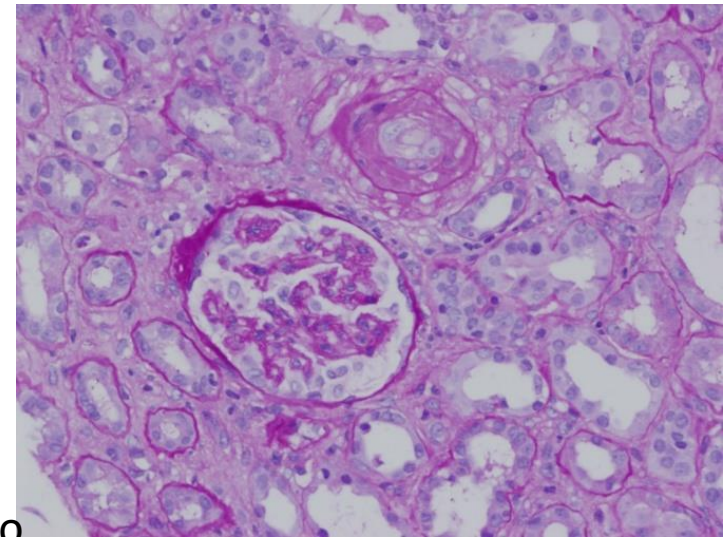
## Anemia hemolítica:

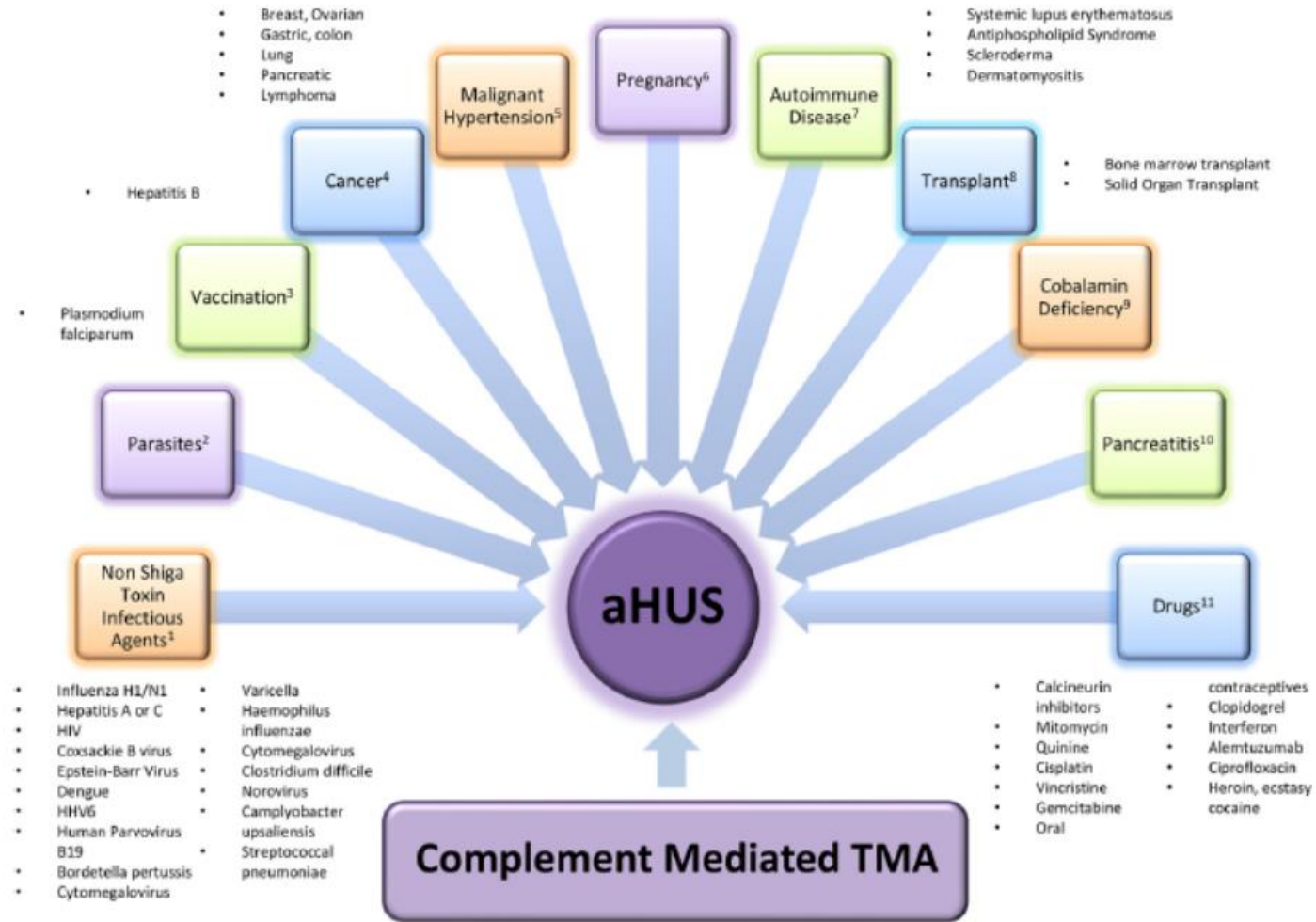
↓ Haptoglobina  
↑ LDH  
Trombocitopenia  
Esquistocitosis.

+

## Insuficiencia renal:

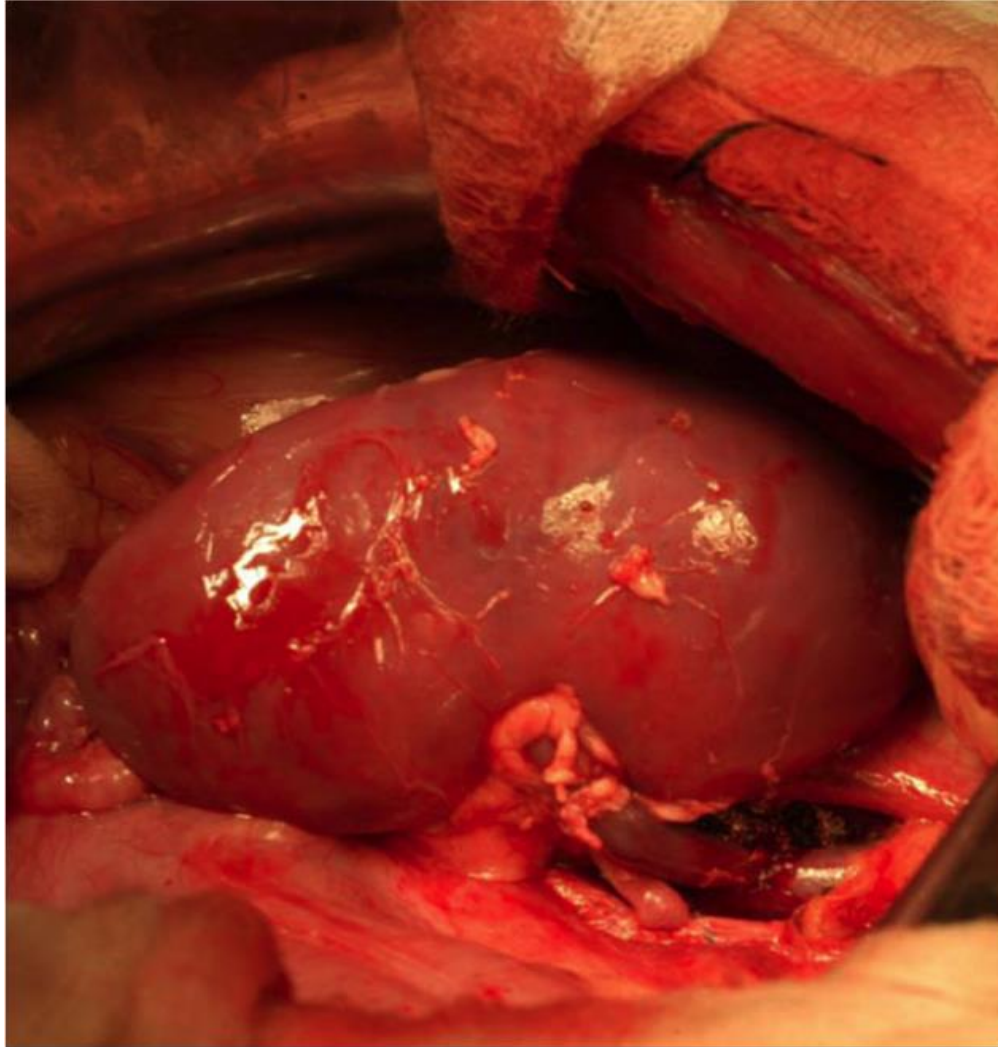
↓ Filtrado glomerular  
HTA  
Actividad sedimento urinario





**Fig. 1.** The heterogeneity of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. Currently the term aHUS applies to a heterogeneous group of diseases that have in common a thrombotic microangiopathy associated with some degree of renal failure. Multiple underlying disease mechanisms are likely to be involved. A portion of aHUS patients will have a complement abnormality (i.e. a genetic mutation or autoantibody to complement) as the *primary* underlying pathology and thus will have *complement-mediated TMA*. It is currently unknown to what degree complement may play a secondary role in each of the other disease entities.

Ávila et al



**TABLE 1** | Causes of post-transplant thrombotic microangiopathy.

1. Caused by complement protein mutations: atypical hemolytic uremic syndrome
2. *De novo* post-transplant associated TMA or secondary aHUS
  - a. Related to the type of donor and the organ procurement
    - Complement activation associated to DBD and CDC
    - Ischemia reperfusion injury
  - b. Associated to post-transplant events
    - Drugs
      - Calcineurin inhibitors
      - mTOR inhibitors
    - ABMR
    - Infection
      - Viral: CMV, parvovirus, Nile fever
      - Funghi
    - Antiphospholipid syndrome
  - c. Other causes of TMA not related to the kidney transplant: malignancies, pregnancy, other drugs (anti VEGF, gemcitabine,...)

*DBD, donor after brain death; DCD, donor after cardiocirculatory death; ABMR, antibody mediated rejection; CMV, cytomegalovirus.*

# Indicación



Guías S.E.N.

<http://www.revistanefrologia.com>

© 2010 Revista Nefrología. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología

## Indicaciones y contraindicaciones de la donación renal de vivo

Amado Andrés

Coordinador de Trasplantes. Hospital 12 de Octubre. Madrid

**Tabla 1.** Indicaciones y contraindicaciones absolutas y relativas del trasplante renal de vivo

| Indicaciones   | Contraindicaciones absolutas  | Contraindicaciones relativas                         |
|--|---|--|
| - Trasplante anticipado ( <i>preemptive</i> )                  | - SHU atípico   | - Donante mayor 65 años para receptor joven <50 años |
| - Gemelos univitelinos   | - HSF que ya recidivó   |  |
| - Hermanos HLA idénticos                                       | - Hiperoxaluria primaria  |  |
| - Hiperinmunizados con prueba cruzada negativa                 | - El desarrollo precoz de una glomerulonefritis por anticuerpos antimembrana basal glomerular en pacientes con síndrome de Alport |  |
| - En cualquier momento de la evolución de la IRC en hemodialis |   |  |

Nefrología 2010;30(Suppl. 2):30-8

doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10689

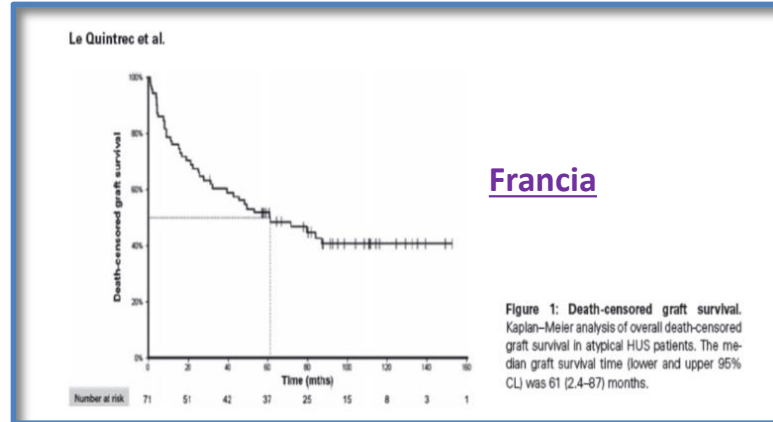
# Indicación

1.4. Should haemolytic uraemic syndrome (HUS) as underlying cause of end-stage kidney disease preclude waitlisting for transplantation and does it influence graft and patient survival post-transplantation?

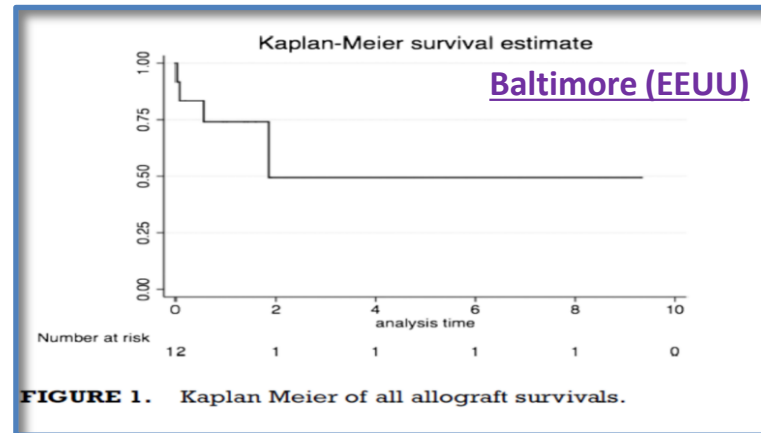
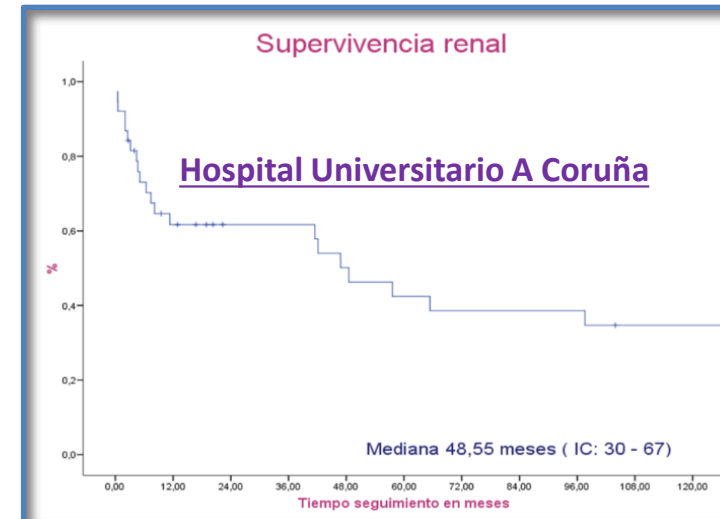
We suggest considering kidney transplantation as an acceptable option (i) in kidney transplant candidates with atypical HUS (aHUS) and a proven membrane cofactor protein (MCP) mutation and (ii) in those displaying anti-complement factor H (CFH) auto-antibodies. (**Ungraded Statement**)

Nephrol Dial Transplant (2013) 28: ii1–ii71  
doi: 10.1093/ndt/gft218

# SUPERVIVENCIA SHUa EN TRASPLANTE RENAL



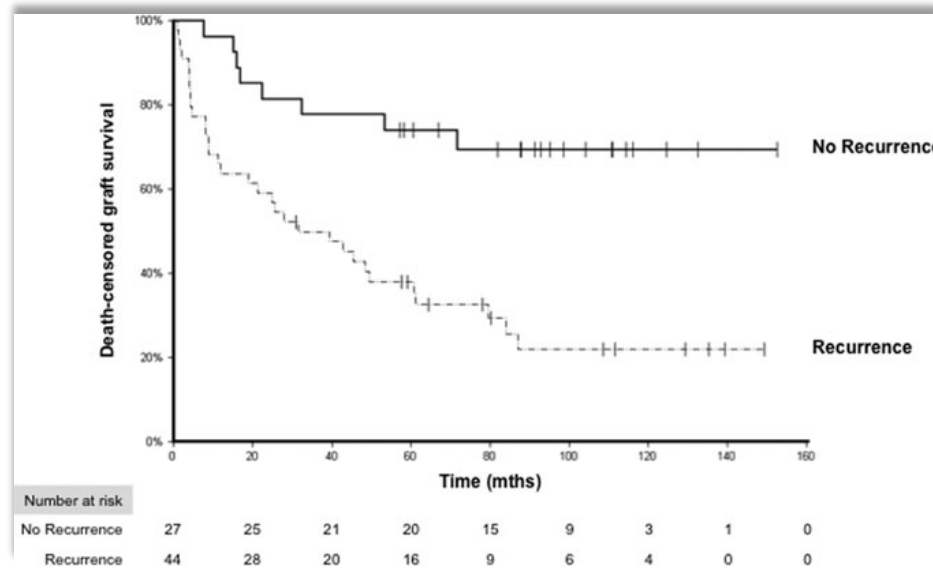
American Journal of Transplantation 2013; 13: 663-675  
Wiley Periodicals Inc.



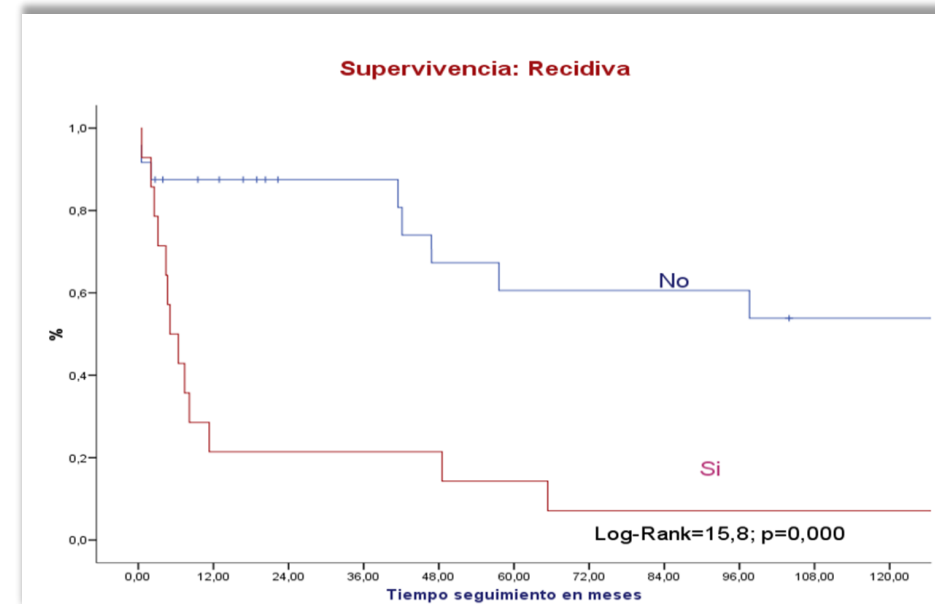
(Transplantation 2014;98: 1205-1212)



# Recurrencia

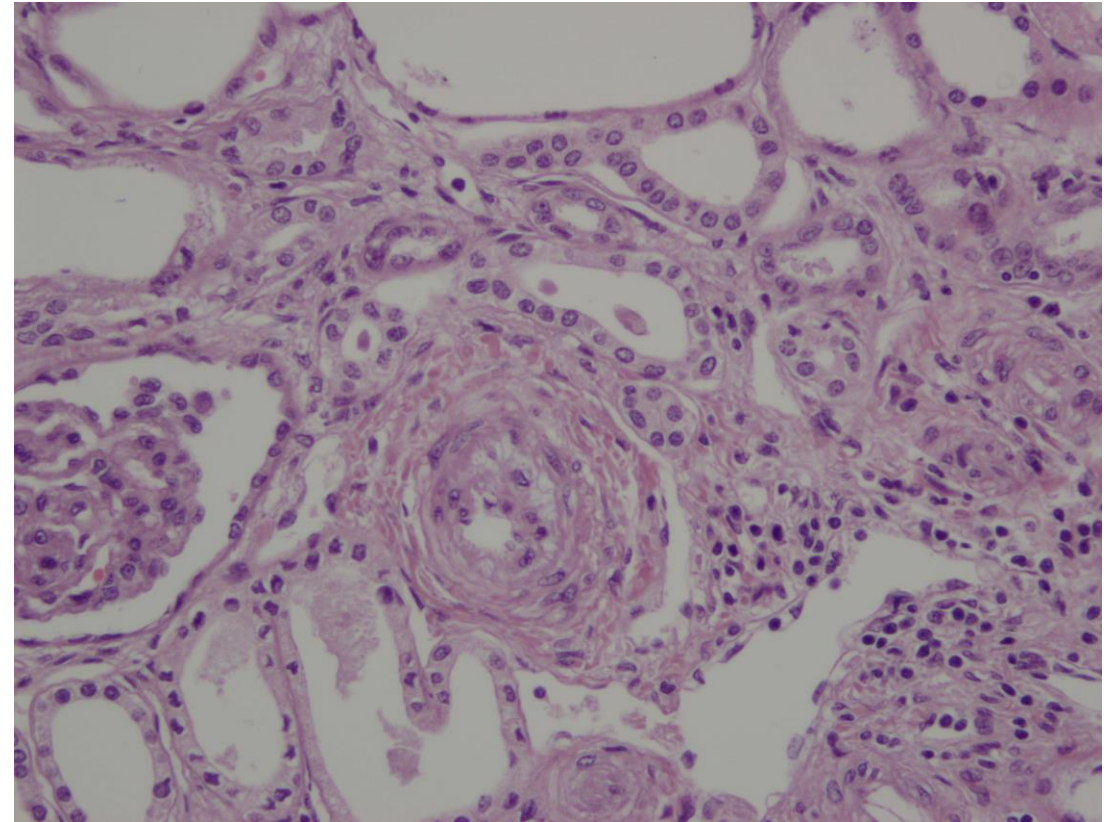
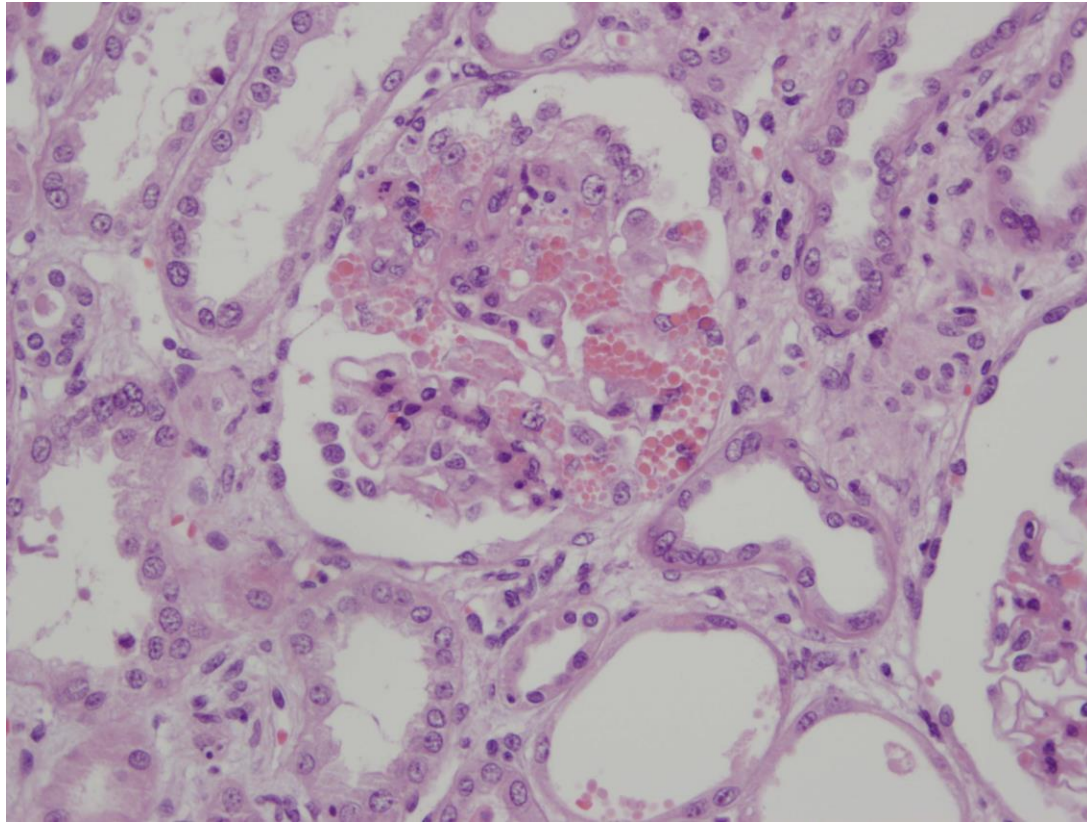


Le Quintrec et al.  
American Journal of Transplantation 2013; 13: 663–675

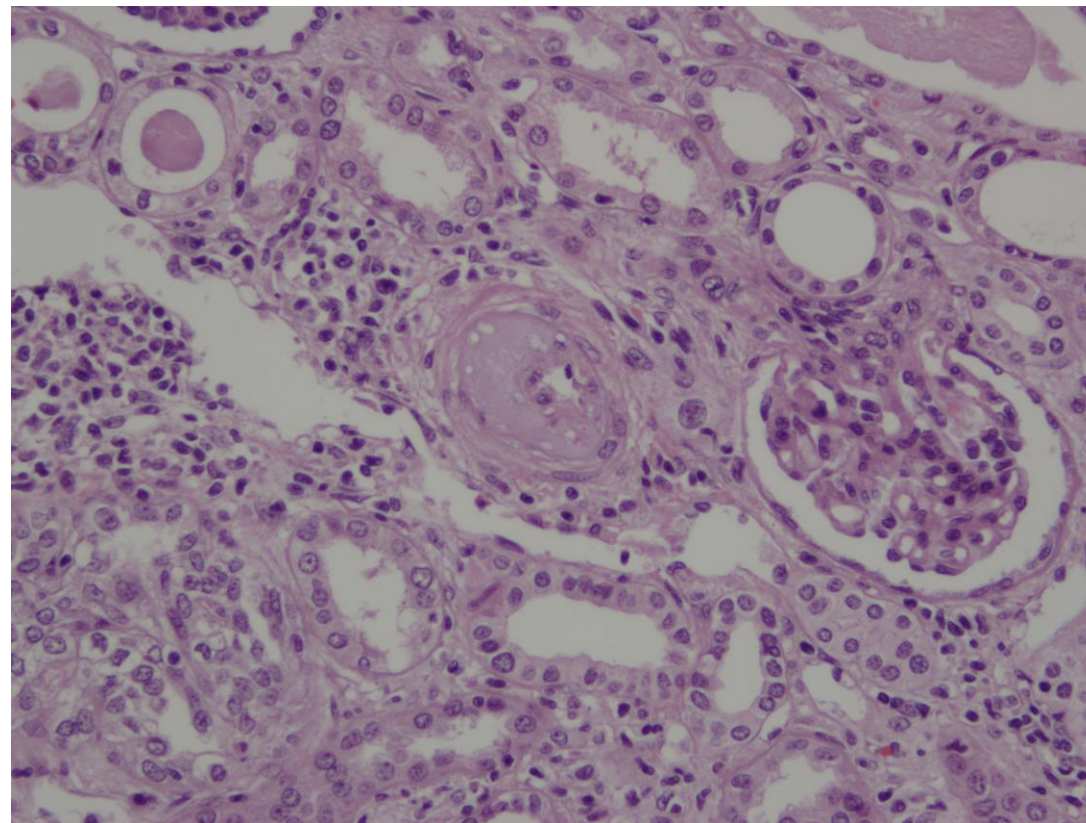
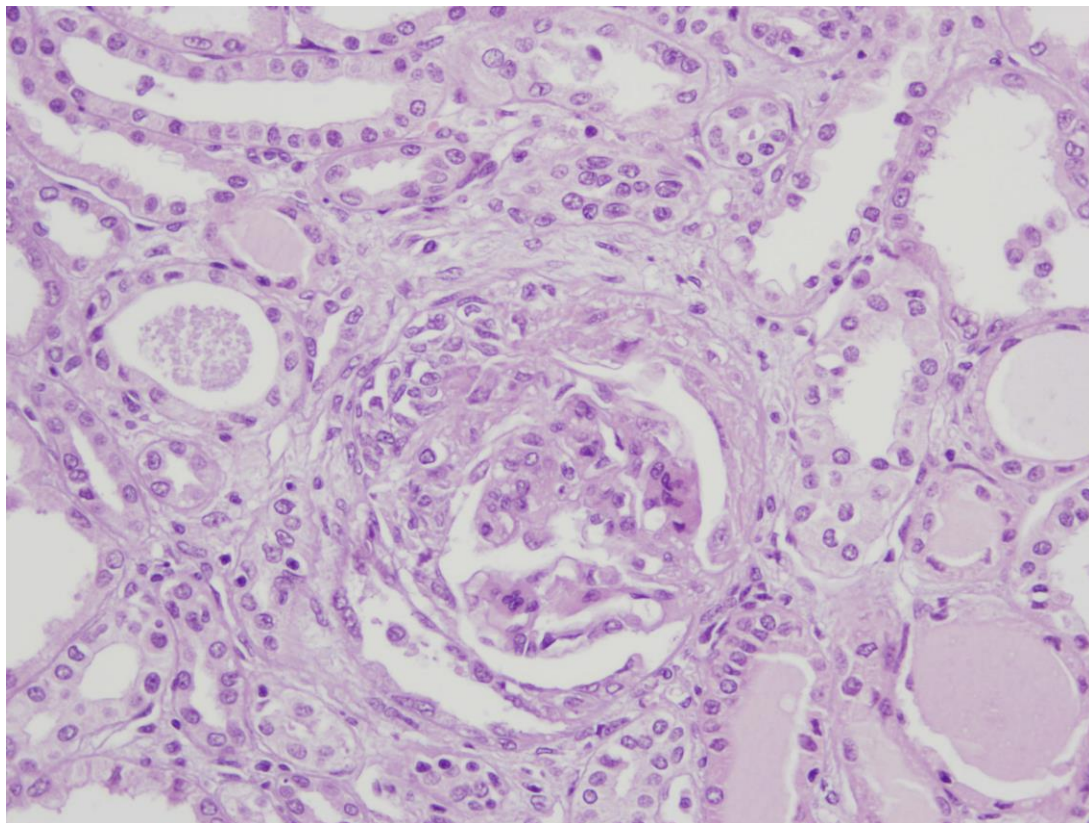


CHUAC.

## Histología transplantectomía



## Histología transplantectomía



# Recurrencia SHUa en Trasplante renal. Mutaciones

| Gen           | Recurrencia   |
|---------------|---|
| Factor H      | 75-90%  |
| CFI           | 45-80%  |
| MCP           | <20%  |
| C3            | 40 – 70%  |
| CFB           | 100%  |
| THBD          | 1 paciente  |
| Ac. FH        | Títulos altos   |
| No encontrada | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 59% pérdida injerto*</li> <li>• 17,6% **</li> <li>• 36% +</li> </ul> |

Loirat and Fremeaux –Bacchi. Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:60 \*Noris et al CJASN 2010; 5:1844-1859. \*\*Caprioli et al Blood 2006; 108: 1267-1279.+CHUAC datos no publicados

## Ávila et al

**TABLE 2 |** Recurrence risk of aHUS after kidney transplantation in the preculizumab era.

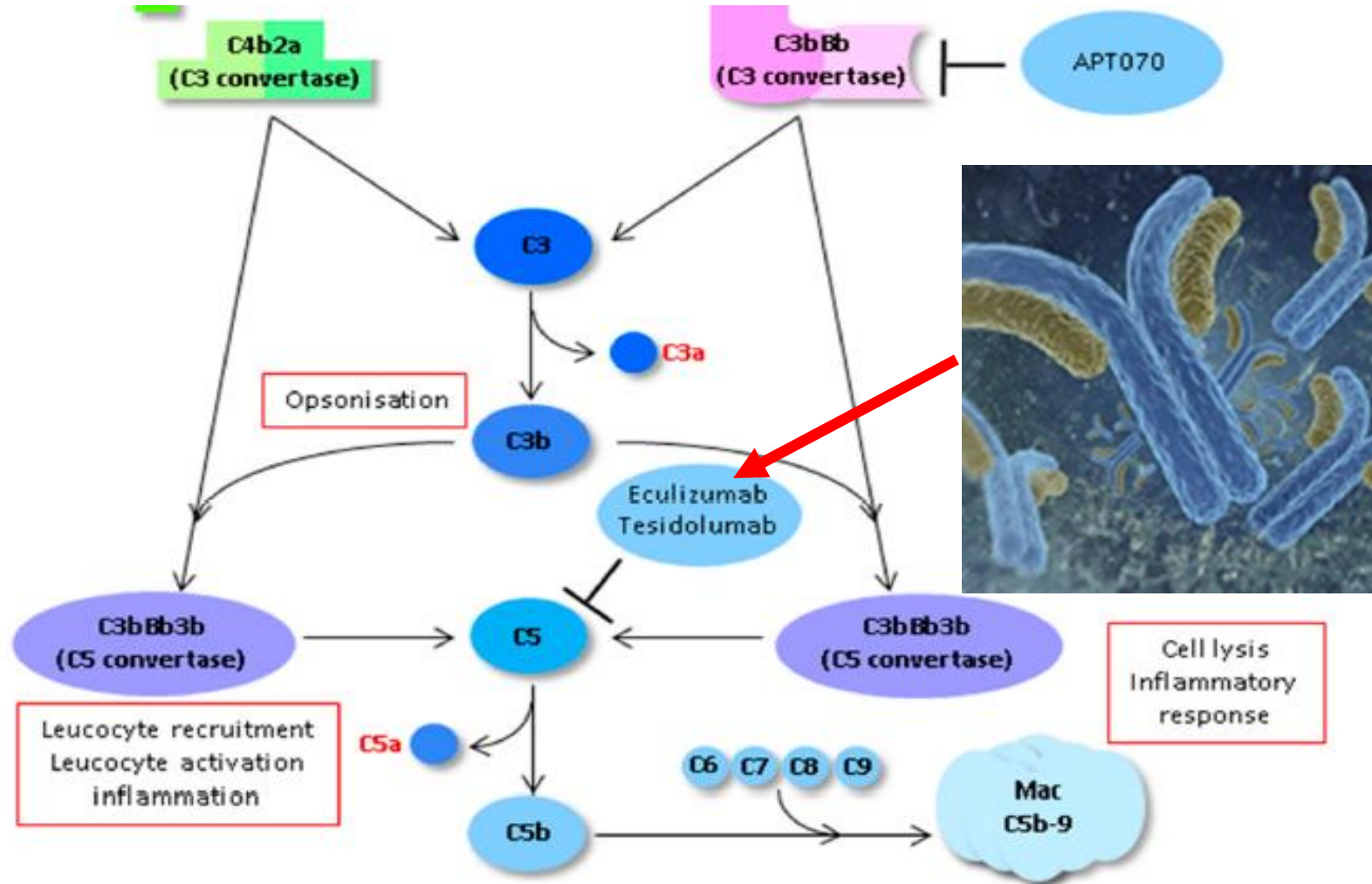
|                      |  |
|----------------------|--|
| High (RR 80–90%)     | <ul style="list-style-type: none"><li>- Previous recurrence</li><li>- Pathogenic mutations in CFH</li><li>- CFH/CFHR1 hybrid genes. &gt;80 of recurrence rate. High graft loss risk (45, 114)</li><li>- CFB &gt; 80% of recurrence risk</li><li>- TBHD = 80% (46, 47)</li></ul>  |
| Moderate (RR 40–75%) | <ul style="list-style-type: none"><li>- Isolated CFI mutations. 40–60% recurrence risk (11, 39, 41, 44)</li><li>- C3. 30–70%*</li><li>- Detectable circulating Anti-CFH antibodies (48–50)</li><li>- Two at risk CFH haplotypes (39)</li><li>- Negative complement genetic study 30% (11)</li><li>- Complement gene mutation of unknown significance</li></ul> |
| Low (RR <20%)        | <ul style="list-style-type: none"><li>- Isolated MCP mutation<sup>+</sup>(41)</li><li>- DGK<math>\epsilon</math> mutation (13)</li><li>- Negative Anti-CFH antibodies at the time of transplantation (48–50)</li></ul>   |

\*Recurrence risk varies depending on the different series. +Recurrences in patients with MCP account for patient with combined mutation/risk polymorphisms.

RR, recurrence risk; CFH, complement factor H; CFHR1 complement factor H related protein 1; CFB, complement factor B; TBHD, thrombomodulin; CFI, complement factor I; MCP, membrane cofactor protein; DGK $\epsilon$ , diacylglycerol kinase epsilon.

# ECULIZUMAB en tratamiento de SHUa pre-trasplante renal

Gertrude J. Nieuwenhuijs-Moeke



# Uso ECULIZUMAB en Trasplante renal en Hospital Universitario A Coruña



**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
PT/V1/19112014**

## **Informe de Posicionamiento Terapéutico de Eculizumab (Soliris<sup>®</sup>) en el Síndrome Hemolítico Urémico atípico**

Fecha de publicación: 27 de noviembre de 2014

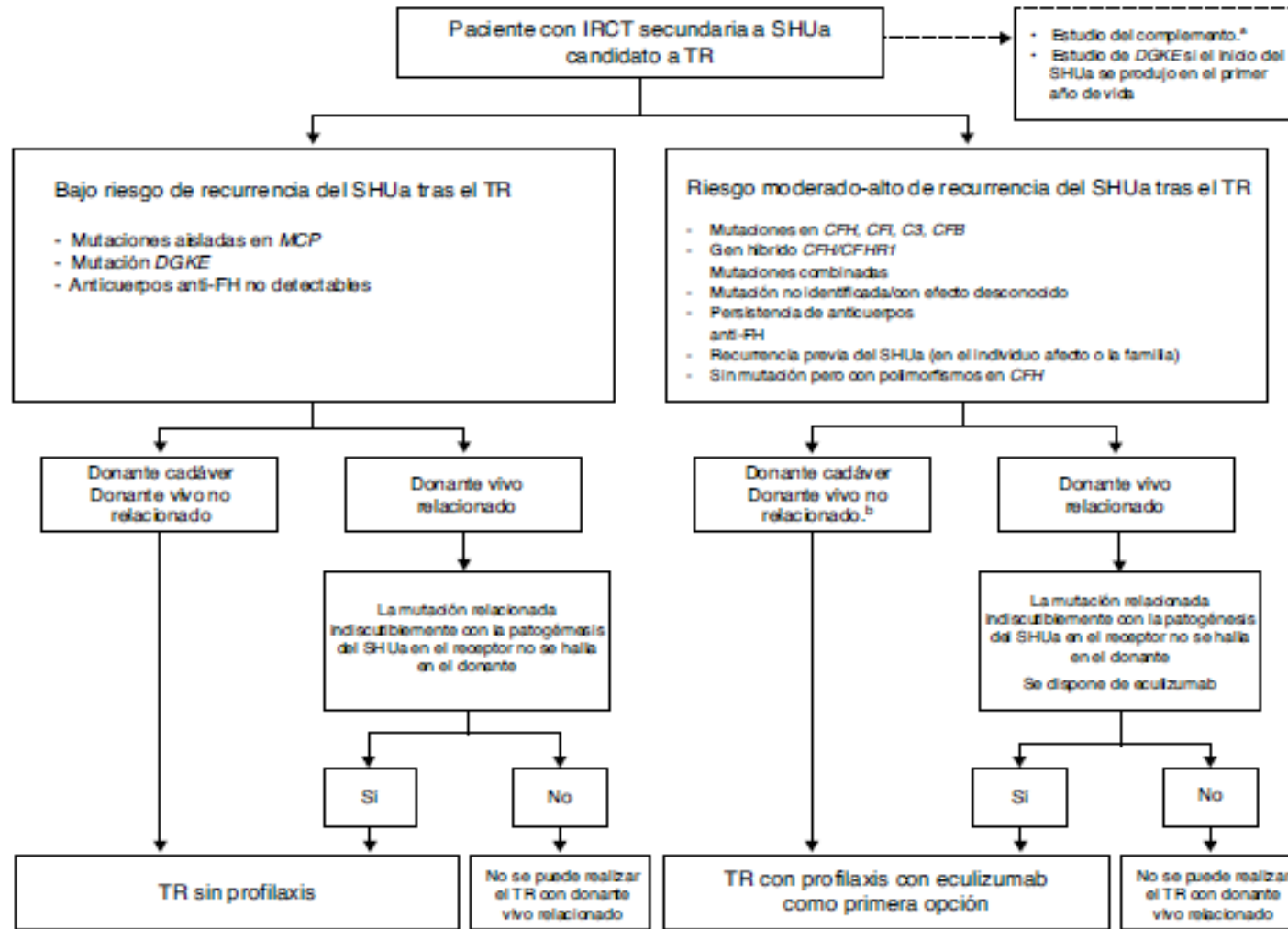
# Uso ECULIZUMAB en Trasplante renal en Hospital Universitario A Coruña



APROBACIÓN PROTOCOLO ECULIZUMAB PARA TRASPLANTE RENAL EN LA  
CONSELLERÍA DE SANIDADE FINALES 2015



# Actualización en el Síndrome hemolítico urémico atípico: Documento de consenso



# Tratamiento pre-trasplante en la recurrencia de SHUa post-trasplante



THJ Goodship et al.: aHUS and C3 glomerulopathy: a KDIGO conference report

**Table 4 | Prophylaxis against aHUS recurrence in allografts based on a risk-assessment strategy<sup>a</sup>**

| Recurrence risk   | Treatment regimen  |
|---|--|
| <b>High risk (50-100%)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Previous early recurrence</li><li>• Pathogenic mutation<sup>a</sup></li><li>• Gain-of-function mutation</li></ul>  | Prophylactic eculizumab <sup>b,c</sup><br>Note: Start on the day of transplantation due to potential for severe recurrence and limited recovery of function in renal grafts compared with native kidneys |
| <b>Moderate risk</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• No mutation identified</li><li>• Isolated <i>CFI</i> mutations</li><li>• Complement gene mutation of unknown significance</li><li>• Persistent low titer FH autoantibody</li></ul> | Prophylactic eculizumab or plasma exchange <sup>d</sup>  |
| <b>Low risk (&lt;10%)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Isolated <i>MCP</i> mutations</li><li>• Persistently negative FH autoantibodies</li></ul>   | No prophylaxis   |

## KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation

### 9.11 Hemolytic uremic syndrome (HUS)

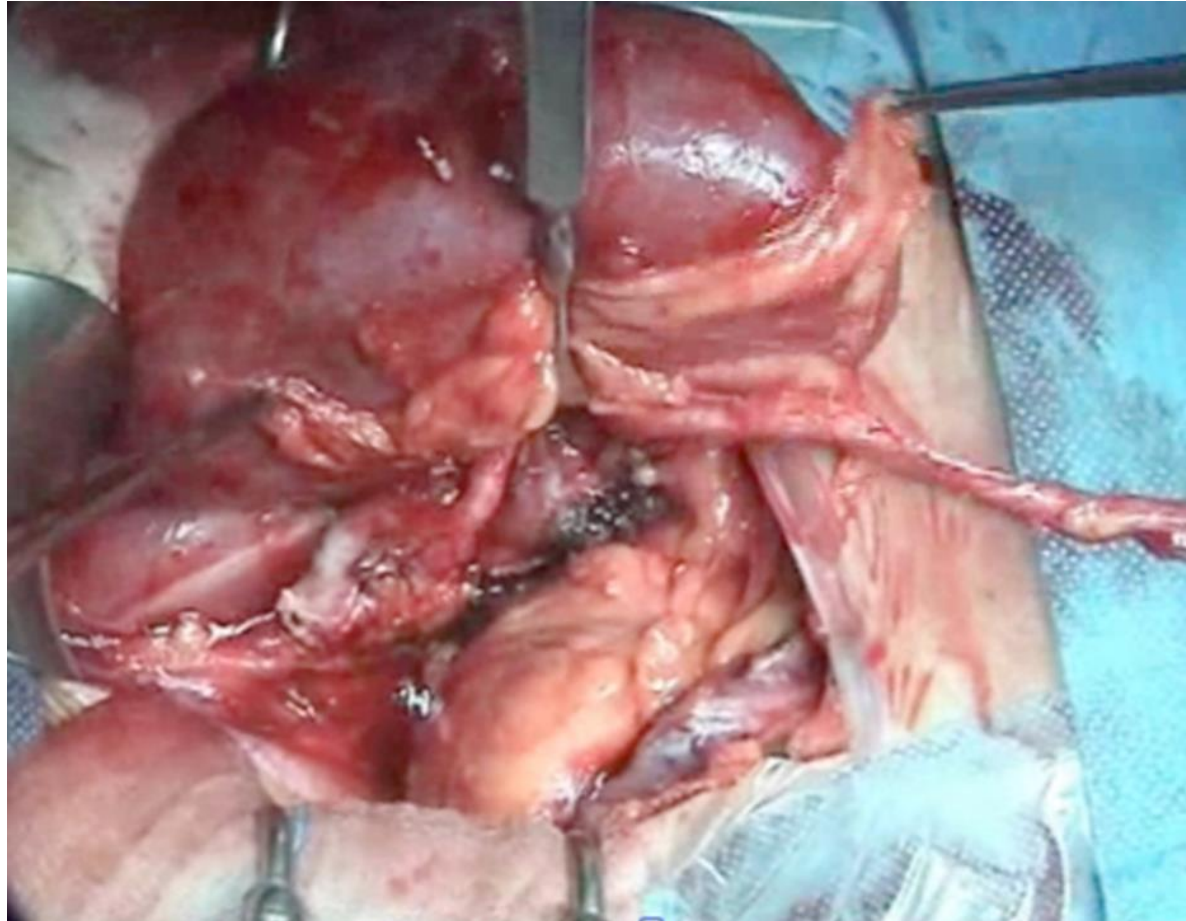
9.11.1: We recommend not excluding candidates with HUS due to infection with a Shiga-toxin producing organism, usually *E. coli* (STEC-HUS), from kidney transplantation (1A).

9.11.2: We recommend assessment of candidates with suspected atypical HUS (aHUS) for a genetic or acquired defect in complement regulation or other genetic causes of aHUS to inform risk of recurrence (1B).

9.11.3: We recommend not excluding candidates with aHUS from kidney transplantation; however, the risk of recurrence should be considered and discussed with the candidate (1B).

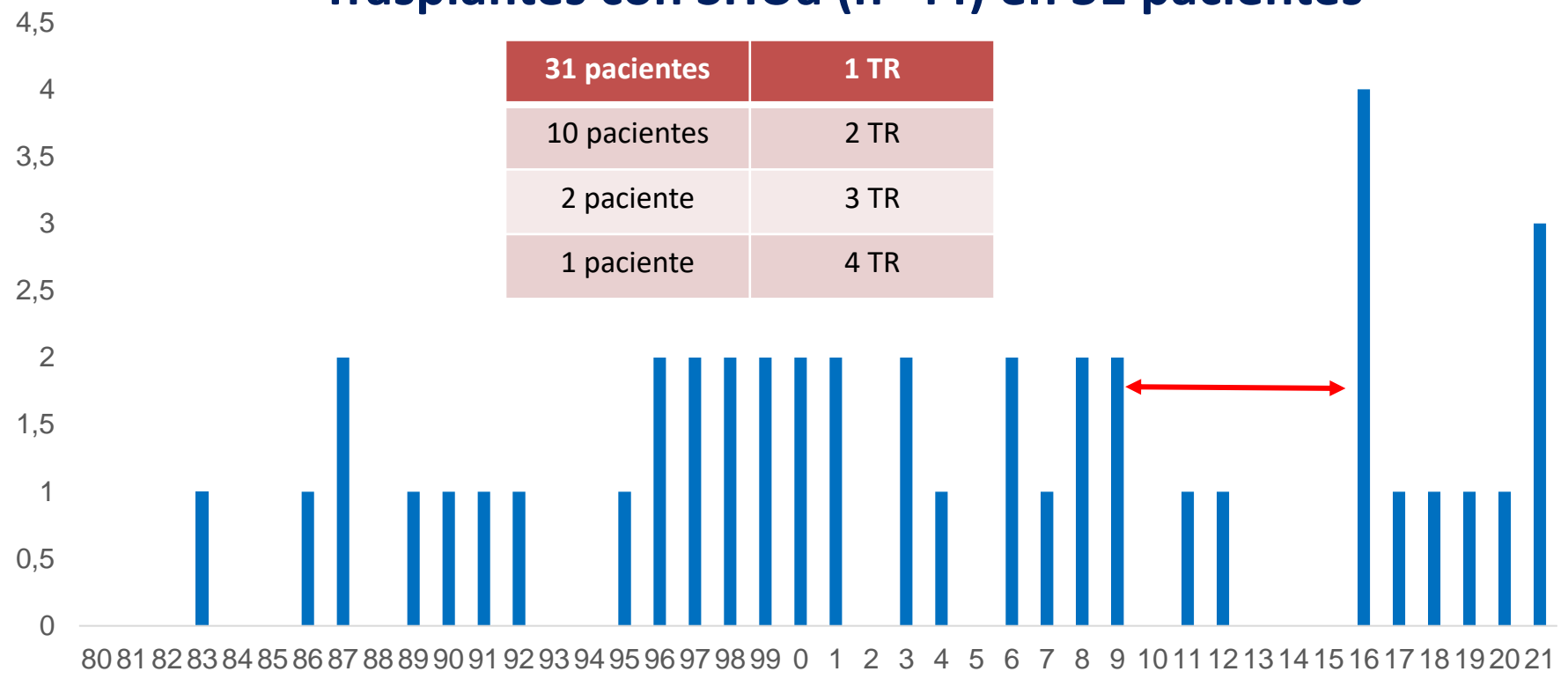
9.11.3.1: We recommend that if the candidate has an abnormality in complement regulation placing them at high risk of recurrence, kidney transplantation should not proceed unless a complement inhibitor can be administered or combined liver-kidney transplant can be performed (1B).

# SHUa en trasplante renal



# Incidencia Trasplantes con SHUa

## Trasplantes con SHUa (n=44) en 31 pacientes



# Resultados: Características basales (n=44)

|   | Media | Desv est. | Mínimo | Máximo        |
|---|-------|-----------|--------|---------------|
| ✓ <b>Edad receptor (años)</b>             | 38,2  | 14        | 14     | 72            |
| <b>Tiempo diag- diálisis (meses)</b>      | 20,3  | 41        | 0      | 190           |
| <b>PRA máximo (%)</b>                     | 15,4  | 29,8      | 0      | 100           |
| ✓ <b>Edad del donante (años)</b>          | 42,8  | 15,4      | 9      | 72            |
| ✓ <b>Meses en diálisis</b>                | 61,8  | 69,6      | 2,40   | <b>284,93</b> |
| <b>Incompatibilidades (0-6)</b>           | 3,4   | 1,3       | 0      | 6             |
| <b>C3 pre-TR (mg/dl)</b>                  | 62    | 18        | 33     | 114           |
| <b>Haptoglobina basal (g/dl)</b>          | 103   | 86        | 6,00   | 276,00        |
| <b>Hto basal (%)</b>                      | 31,8  | 6,07      | 17     | 45            |
| <b>Plaquetas basal (x 10<sup>3</sup>)</b> | 206   | 82        | 67     | 381           |
| <b>LDH basal (U/l)</b>                    | 534   | 542       | 124    | 3310          |

# Resultados: Características basales (n=44)



|                               | Nº (%)            |
|-------------------------------|-------------------|
| <b>Sexo:</b>                  |                   |
| Hombre                        | 23(52,3%)         |
| Mujer                         | 21(47,7%)         |
| <b>Familiar</b>               | 12(27,3%)         |
| <b>Post-parto</b>             | 3 (6,8%)          |
| <b>Mutaciones:</b>            |                   |
| <b>Factor H</b>               | <b>10 (31,3%)</b> |
| <b>C3</b>                     | <b>9 (28,1%)</b>  |
| Factor + MCP                  | 2 (6,2%)          |
| Factor I                      | 1(3,1%)           |
| No relacionada                | 2 (6,3%)          |
| No encontrada                 | <b>9 (28,1%)</b>  |
| No información                | 11(22,8)          |
| <b>Tipo de diálisis:</b>      |                   |
| Hemodiálisis                  | 38 (86,4%)        |
| Diálisis Peritoneal           | 5 (11,4,2%)       |
| Anticipado                    | 1 (2,3%)          |
| <b>Desensibilización HLA</b>  | 1 (2,2%)          |
| <b>Desensibilización ABOi</b> | 2(4,4%)           |
| <b>PATHI</b>                  | 2(4,4%)           |

## Resultados: Características basales (n=44)

|                               | Nº (%)     |
|-------------------------------|------------|
| <b>Grupo sanguíneo:</b>       |            |
| O                             | 13 (29,5%) |
| A                             | 21 (47,7%) |
| AB                            | 3 (6,8%)   |
| B                             | 7 (15,9%)  |
| <b>Inmunosupresión:</b>       |            |
| Convencional                  | 8 (18,8%)  |
| Csa                           | 5 (11,4%)  |
| Tacrolimus                    | 27 (61,1%) |
| i-mTOR                        | 4 (9,1%)   |
| <b>Profilaxis Eculizumab:</b> |            |
| Si                            | 11 (25%)   |
| No                            | 33(75%)    |



# Eculizumab: Inclusión



- Estudio general para trasplante haciendo hincapié en estudio cardiovascular y urológico.
- Estudio de sensibilización HLA y ABO.
- Estudio genético del complemento. Estratificación riesgo
- ADAMS13. Anti fosfolípidos .Descartar formas secundarias.
- Estudio Donante vivo:
  - Necesario estudio genético del donante , establecer riesgo
  - Descartar sensibilización previa ABO /HLA que contraindique trasplante ? .

# Eculizumab: Inclusión

---

## VACUNACION PRE-TRASPLANTE(Eculizumab)

- Meningococo B: 2 dosis separadas un mes.
- Tetravalente meningocócica. Separada de la meningococo B, 1 ó 2 semanas.
- Anti-neumococo y haemophilus.
- Profilaxis penicilina V 250 mg cada 12 horas oral.
- Revacunación. Se recomienda revacunación cada 3-5 años ?????

# Eculizumab: Inclusión



## INMUNOSUPRESION:

### ➤ **Inducción:**

cPRA > 20% . Timoglobulina

< 20% . Basiliximab.

### ➤ **Inmunosupresión mantenimiento:**

Evitar i-mTOR

Tacrolimus + Derivados ac. micofenólico + Prednisona.

➤ Profilaxis septrin, anfotericina inhalada, valganciclovir.

➤ Evitar dosis y niveles elevados de tacrolimus (> 10 ng/dl).

# Monitorización

---



- **Parámetros clínicos.**
- **Función renal: creatinina, proteinuria, sedimento.**
- **Hemólisis: Hto, Hb, plaquetas, LDH, haptoglobina, frotis.**
- **Bloqueo del Complemento: CH50.**
- **Otros parámetros de trasplante renal: TA, niveles tacrolimus, ADE, Virus (CMV,BK)**
- **Biopsia protocolo 1ª semana y 6º mes.**
- **Niveles de Eculizumab.**

# Protocolo Administración Eculizumab

**ECULIZUMAB DONANTE VIVOS** Se administran 1200 mg una semana previa y el día previo al trasplante .

**ECULIZUMAB DONANTE FALLECIDO.** Se administran 1200 mg antes de desclampar.

| aHUS Dosing Schedule for Adults (≥18 years of age)   |                  |        |        |        |                   |         |   |         |   |         |      |
|--|------------------|--------|--------|--------|-------------------|---------|---|---------|---|---------|------|
| Pretreatment   | Induction Phase  |        |        |        | Maintenance Phase |         |   |         |   |         |      |
| <i>Neisseria meningitidis</i> vaccination ≥2 weeks before induction and/or prophylactic treatment with appropriate antibiotics until 2 weeks after vaccination | Week             | 1      | 2      | 3      | 4                 | 5       | 6 | 7       | 8 | 9+      | q14d |
|  | Soliris infusion | 900 mg | 900 mg | 900 mg | 900 mg            | 1200 mg | — | 1200 mg | — | 1200 mg |      |

A pasar en 35 minutos.

# Resultados: Mutaciones



|                       | No Eculizumab (n=33) | Eculizumab (n=11) |
|-----------------------|----------------------|-------------------|
| <b>Factor H</b>       | 5(15,1%)             | 5(45,4%)          |
| <b>C3 + Otros</b>     | 8 (24,2%)            | 1 (9,1%)          |
| <b>No encontrada</b>  | 7 (21,2%)            | 3 (27,2%)         |
| <b>No relacionada</b> | 2 (6%)               | 0                 |
| <b>Factor H + MCP</b> | 1 (3%)               | 1(9,1)            |
| <b>Factor I</b>       | 0                    | 1 (9,1%)          |
| <b>No realizada</b>   | 10(30,3)             | -                 |

## Resultados: Mutaciones FH

| Control  | Eculizumab   |
|--|--|
| c.2540A>T,Glu847Val;SCR14                      | c.1231;SCR7;c.1231T>A;Ser411Thr                        |
| c.868T>G,p.Leu290Val; CFHR1,exon 6;            | c.868T>G,p.Leu290Val;CFHR1,exon 6                      |
| c.3572C>T; S1191L;SCR20                        | c.3572C>T; S1191L;SCR20                                |
| c.704A>G,p.Tyr325Cys; MCPHaplotipo homocigosis | c.1737G>T,p.W499C; Exon 10 CFH(chr1:196713895G>T       |
| c.704A>G,p.Tyr325Cys; MCPHaplotipo homocigosis | Haplotipo de riesgo CFH+Mutacion exon 6CFHR1 y exón 23 |

# Resultados: Mutaciones C3



| Control  | Eculizumab  |
|--|---|
| Haplotipo de riesgo en heterocigosis + Mutación C3       | c.2016 A>G; Gln672Gln;SCR11; c2008G>T; Glu936Asp;S;c3 |
| Haplotipo de riesgo heterozigosis Factor H + Mutacion C3 |   |
| Haplotipo de riesgo heterozigosis Factor H + Mutacion C3 |   |
| c.2016 A>G; Gln672Gln;SCR11; c2008G>T; Glu936Asp;S c3    |   |
| c.2016 A>G; Gln672Gln;SCR11; c2008G>T; Glu936Asp;S c3    |   |
| Haplotipo de riesgo heterozigosis Factor H + Mutación C3 |   |
| Mutación MCP C7286 heterocigosis + C3 c.193 A>C          |   |
| Mutación MCP(C7286L>V) y C3(c.193A>C) + homocigosis FH   |   |

## Mutaciones Factor I

| Control | Eculizumab  |
|---------|---|
|         | EXON 4 c,485G>A+ Delección homocigosis CFH3- CFH1 |

## Mutaciones combinadas

| Control              | Eculizumab           |
|----------------------|----------------------|
| FH:R1215Q, MCP:R103Q | FH:R1215Q, MCP:R103Q |



# Resultados



|                                 | Eculizumab (N=11) | No eculizumab (N=33) | p    |
|---------------------------------|-------------------|----------------------|------|
| Edad receptor(años)             | 46,6±14           | 35,5±13              | 0,02 |
| Edad donante (años)             | 50,7±9            | ✓ 40±16              | 0,01 |
| Edad SHUa (años)                | 37±17,5           | 31,3±12              | 0,35 |
| Tº diagnóstico-diálisis (meses) | 10,8±13           | 23±46                | 0,18 |
| Tº diagnóstico. TR (meses)      | 119±85            | 65±60                | 0,02 |
| Meses en diálisis               | 112±96            | ✓ 46±52              | 0,06 |
| Nº trasplantes                  | 1,5±0,7           | 1,3±0,7              | 0,51 |
| TIF (Horas)                     |                   |                      |      |
| D Vivo (5/1)                    | 1,5±0,8           | 2                    | -    |
| D Fallecido(6/29)               | 14,8±7,9          | ✓ 21,1±4,4           | 0,11 |

# Resultados

|                    | Tto. pre-trasplante<br>Eculizumab | N  | Media  | Desviación<br>estándar | p   |
|--------------------|-----------------------------------|----|--------|------------------------|-----|
| Incompatibilidades | no                                | 33 | 3,36   | 1,17                   |     |
|                    | si                                | 10 | 3,50   | 1,96                   | ,78 |
| PRA máximo         | no                                | 33 | 11,00  | 23,34                  |     |
|                    | si                                | 11 | 28,73  | 42,62                  | ,21 |
| C3preTR            | no                                | 19 | 62,68  | 19,98                  |     |
|                    | si                                | 11 | 60,82  | 15,11                  | ,79 |
| IgG Basal          | no                                | 3  | 685,33 | 174,99                 |     |
|                    | si                                | 11 | 821,09 | 240,09                 | ,36 |
| Haptoglobina basal | no                                | 17 | 109,88 | 87,16                  |     |
|                    | si                                | 11 | 92,91  | 86,18                  | ,61 |
| Hto basal          | no                                | 30 | 31,33  | 6,62                   |     |
|                    | si                                | 11 | 33,18  | 4,31                   | ,39 |
| Plaquetas basal    | no                                | 29 | 207,28 | 72,64                  |     |
|                    | si                                | 11 | 203,00 | 109,02                 | ,88 |
| LDH basal          | no                                | 30 | 605,90 | 615,30                 |     |
|                    | si                                | 11 | 340,18 | 152,27                 | ,16 |

# Resultados

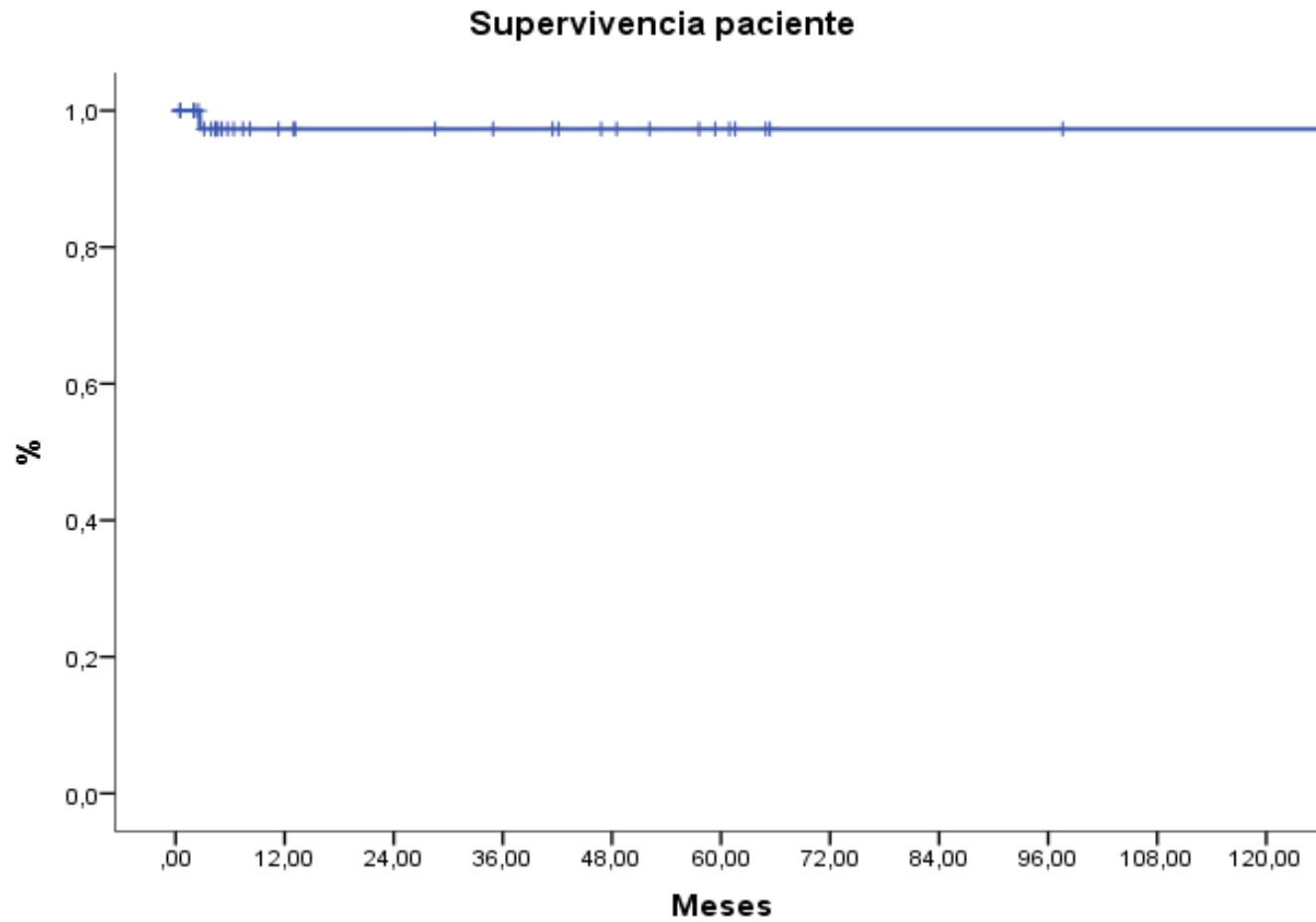


|   | Eculizumab (N=11) | No Eculizumab(N=33) | p     |
|---|-------------------|---------------------|-------|
| Sexo (%):H/M                                    | 63,6,5/36,4       | 48,5/51,5           | 0,38  |
| Tipo trasplante (%): <b>Vivo</b> /Fallecido     | 45,5/55,5         | 3/97                | 0,002 |
| Modalidad diálisis (%):HD/DP/ <b>Anticipado</b> | 90,1/0/9,1        | 84,8/15,2           | 0,09  |
| IS (%): con/csa/ <b>tac</b> /i-mTOR             | 0/0/100/0         | 24,2/15,2/48,5/12,1 | 0,01  |

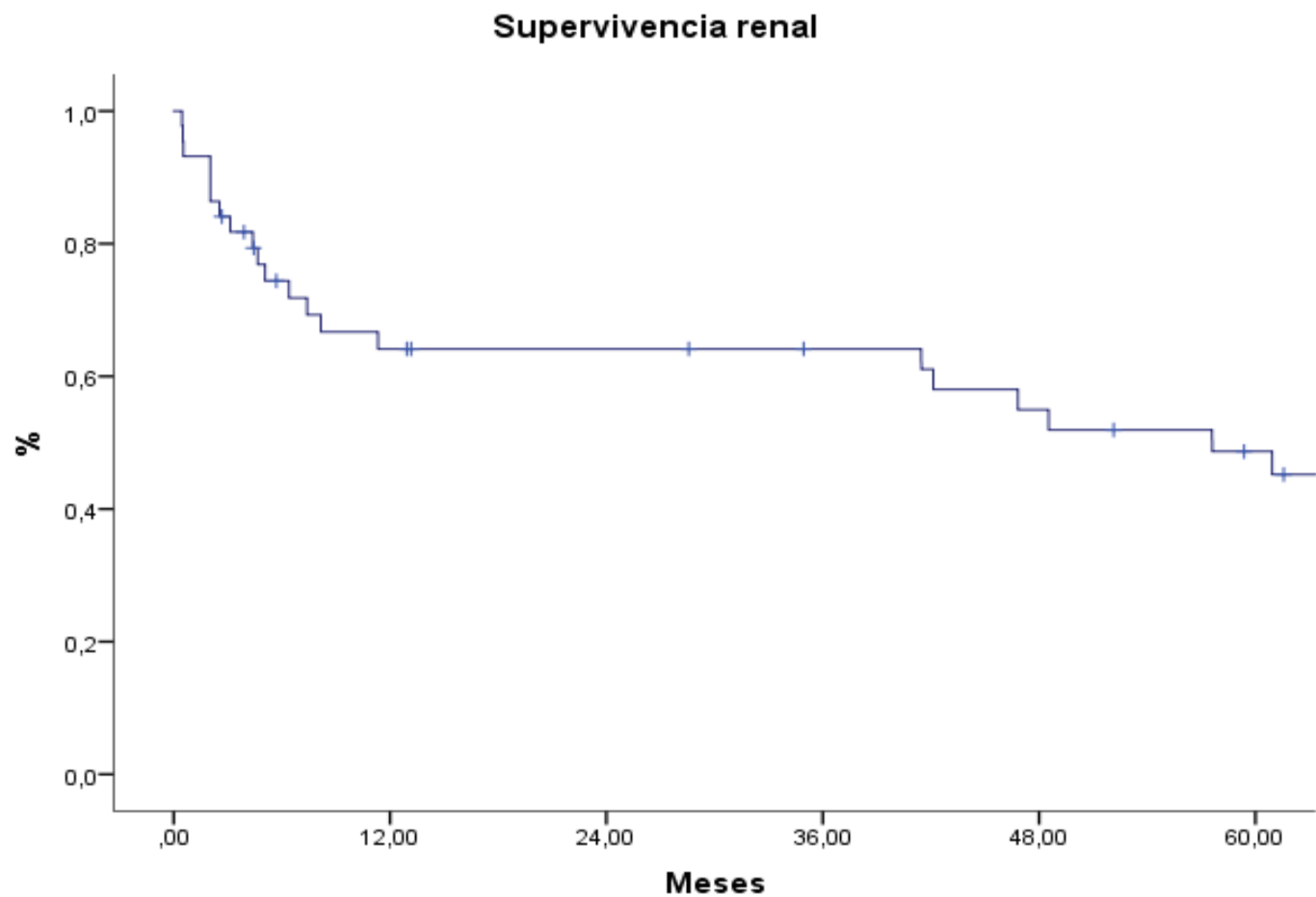
# Resultados

|                               | Eculizumab (n=11) | No Eculizumab(n=33) | p     |
|-------------------------------|-------------------|---------------------|-------|
| Recidiva SI (%)               | 0                 | 42,4                | 0,009 |
| FRI SI (%)                    | 18,2              | 51,5                | 0,05  |
| Pérdida injerto SI (%)        | 18,2              | 69,7                | 0,003 |
| Muerte SI (%)                 | 0                 | 6,1                 | 0,40  |
| Rechazo SI (%)                | 18,2              | 30,3                | 0,43  |
| Trombosis (Nº): art/ven/ambas | 0/0/0/1           | 1/1/2               | 0,64  |
| CMV (%)                       | 9,1               | 18,2                | 0,47  |
| BK(%)                         | 9,1               | 9,1                 | -     |
| ITU (%)                       | 36                | 25                  | 0,47  |

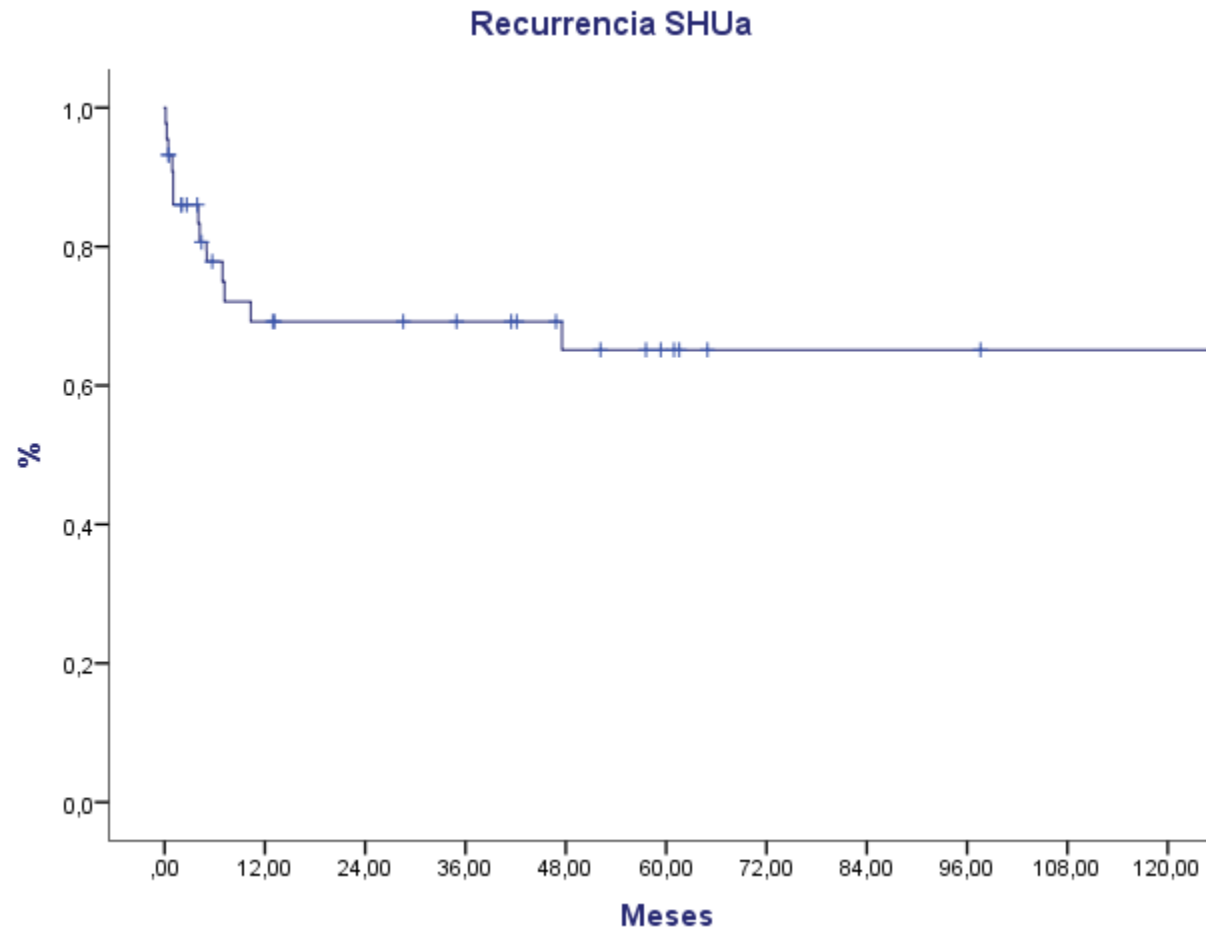
# Supervivencia paciente



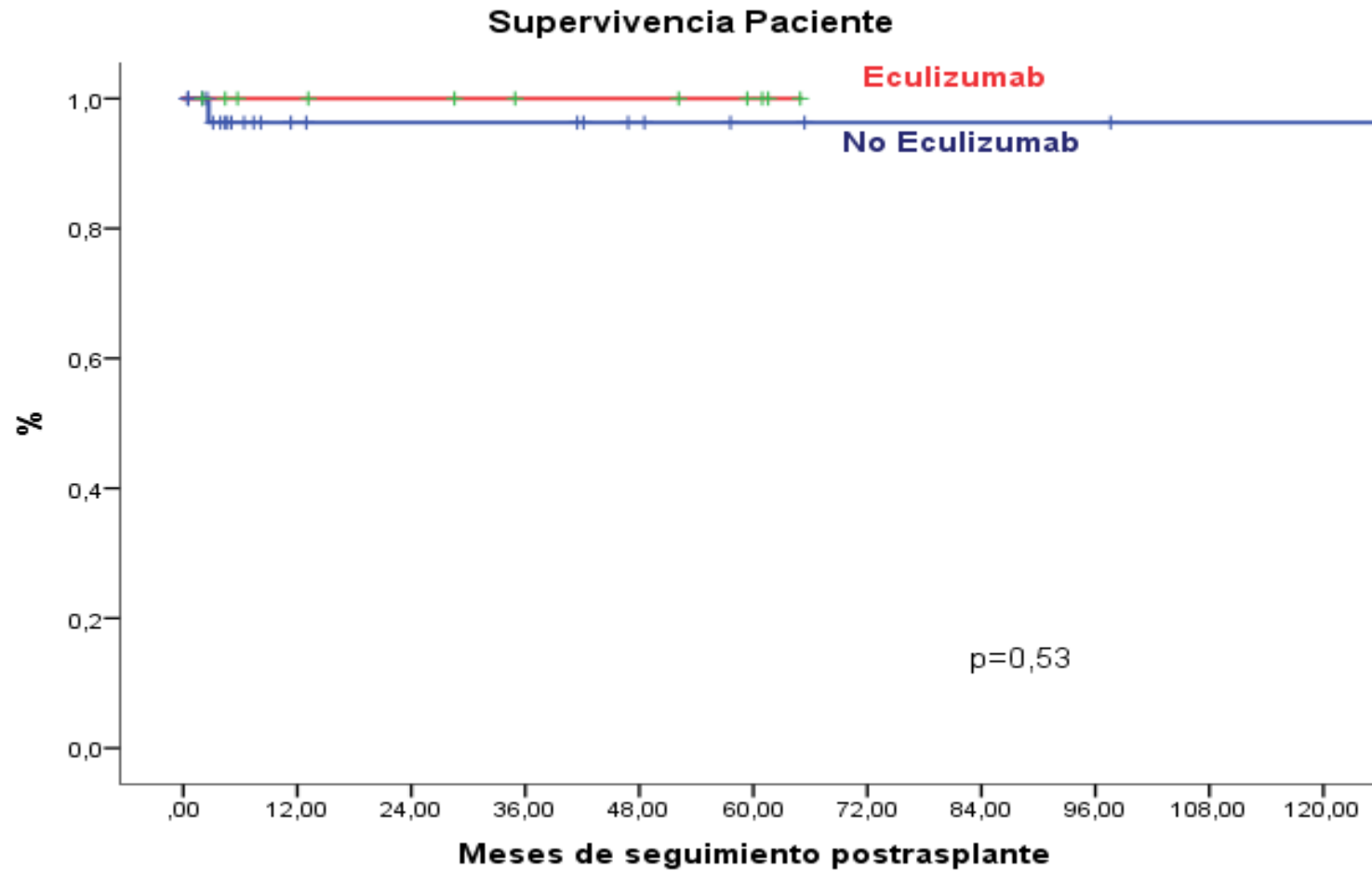
# Supervivencia renal



# Probabilidad de recurrencia

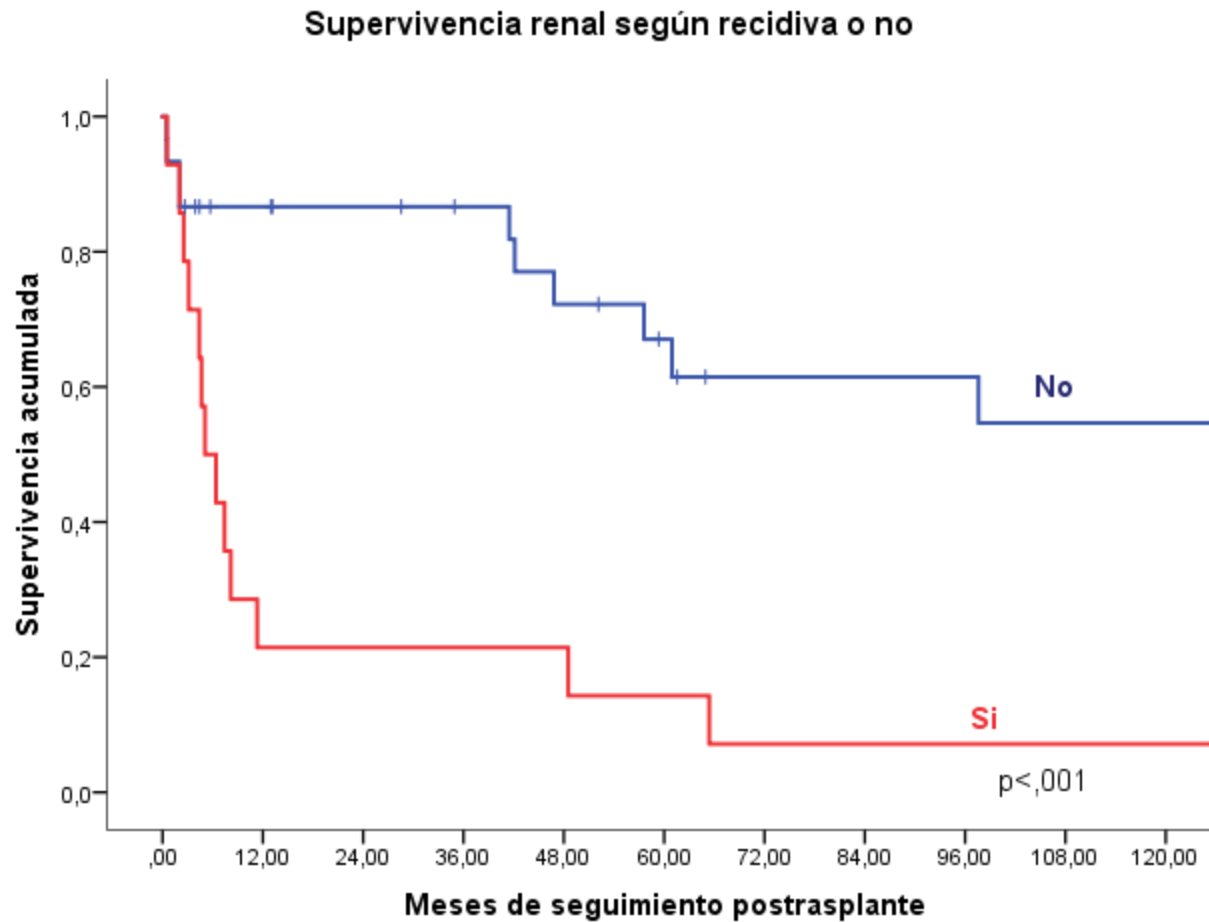


# Resultados : Supervivencia Paciente

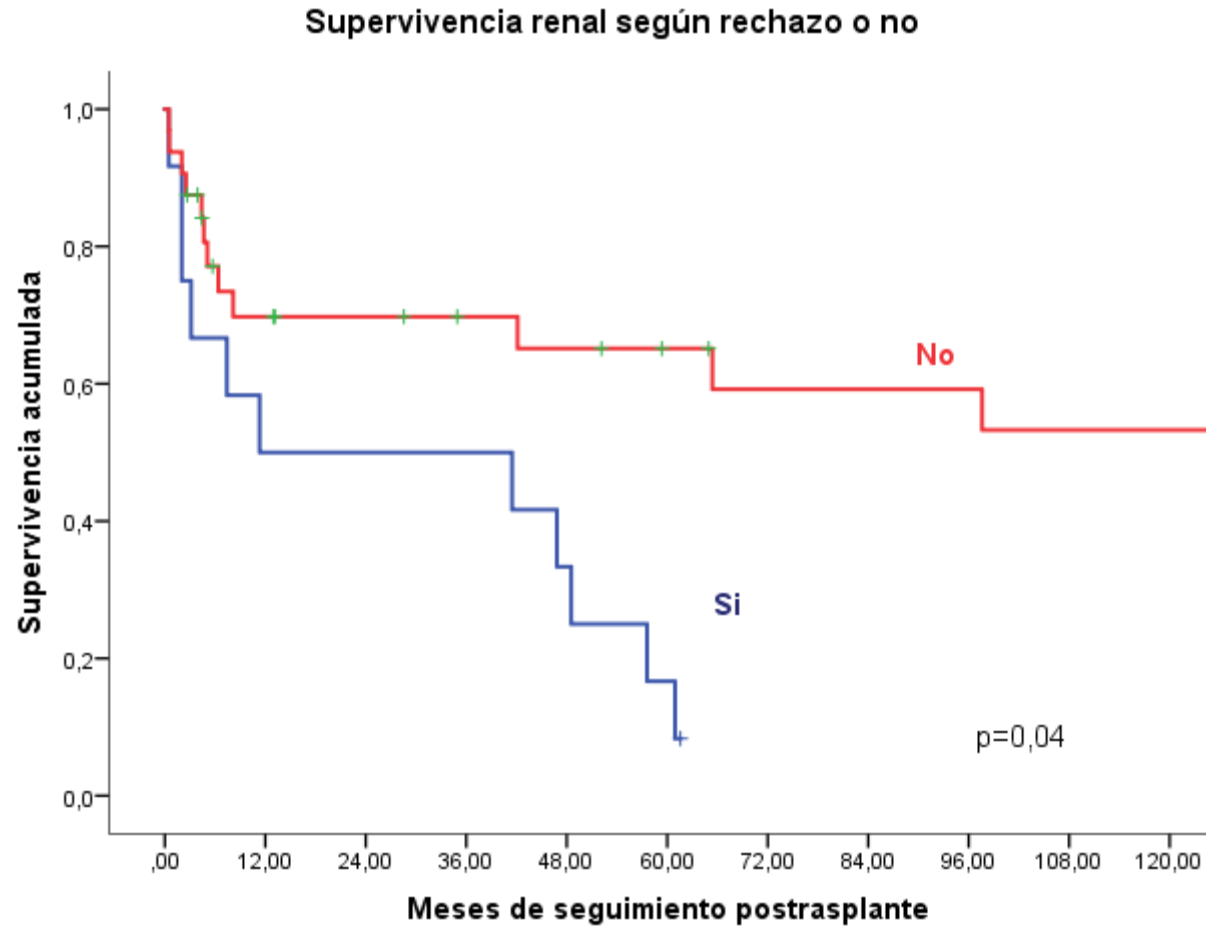




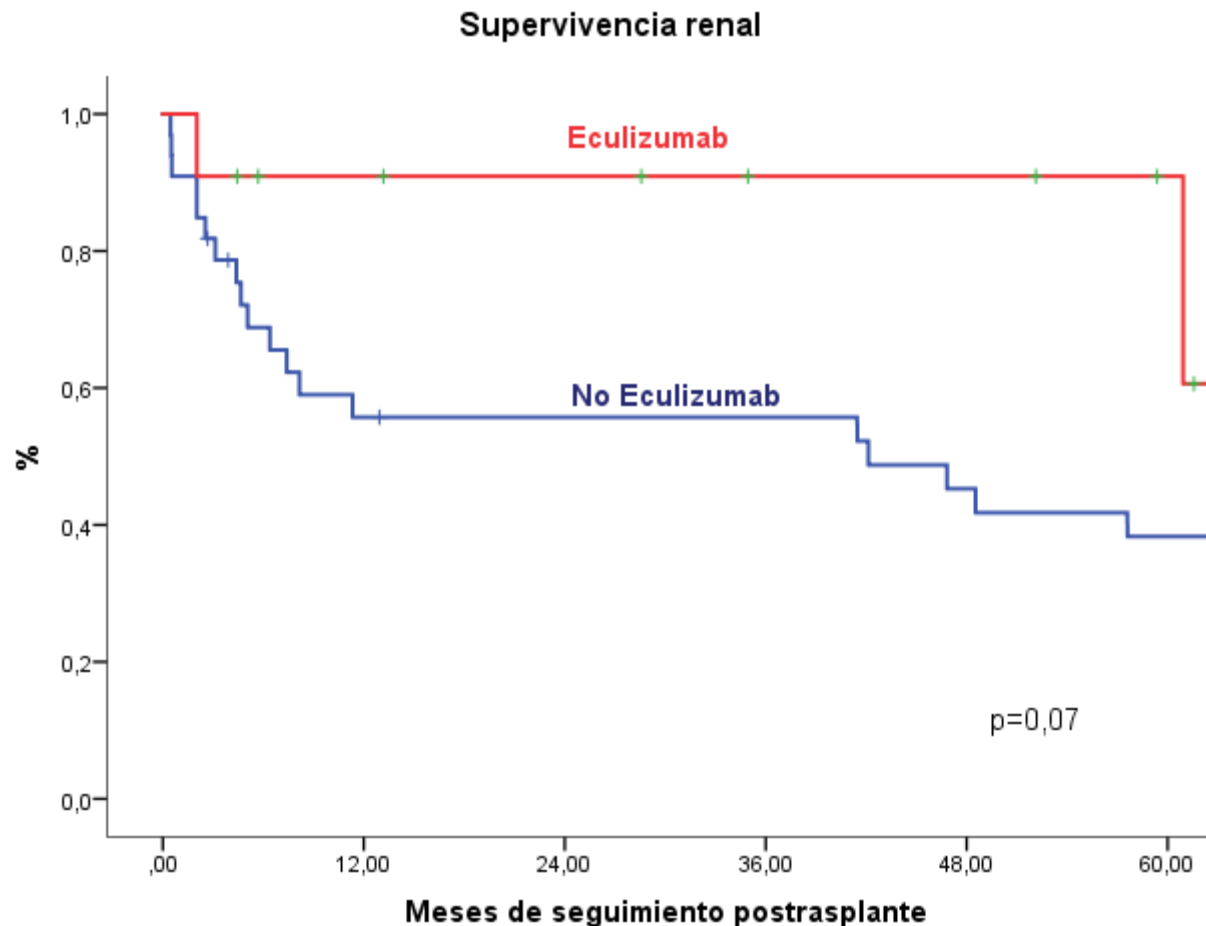
# Resultados : Supervivencia renal



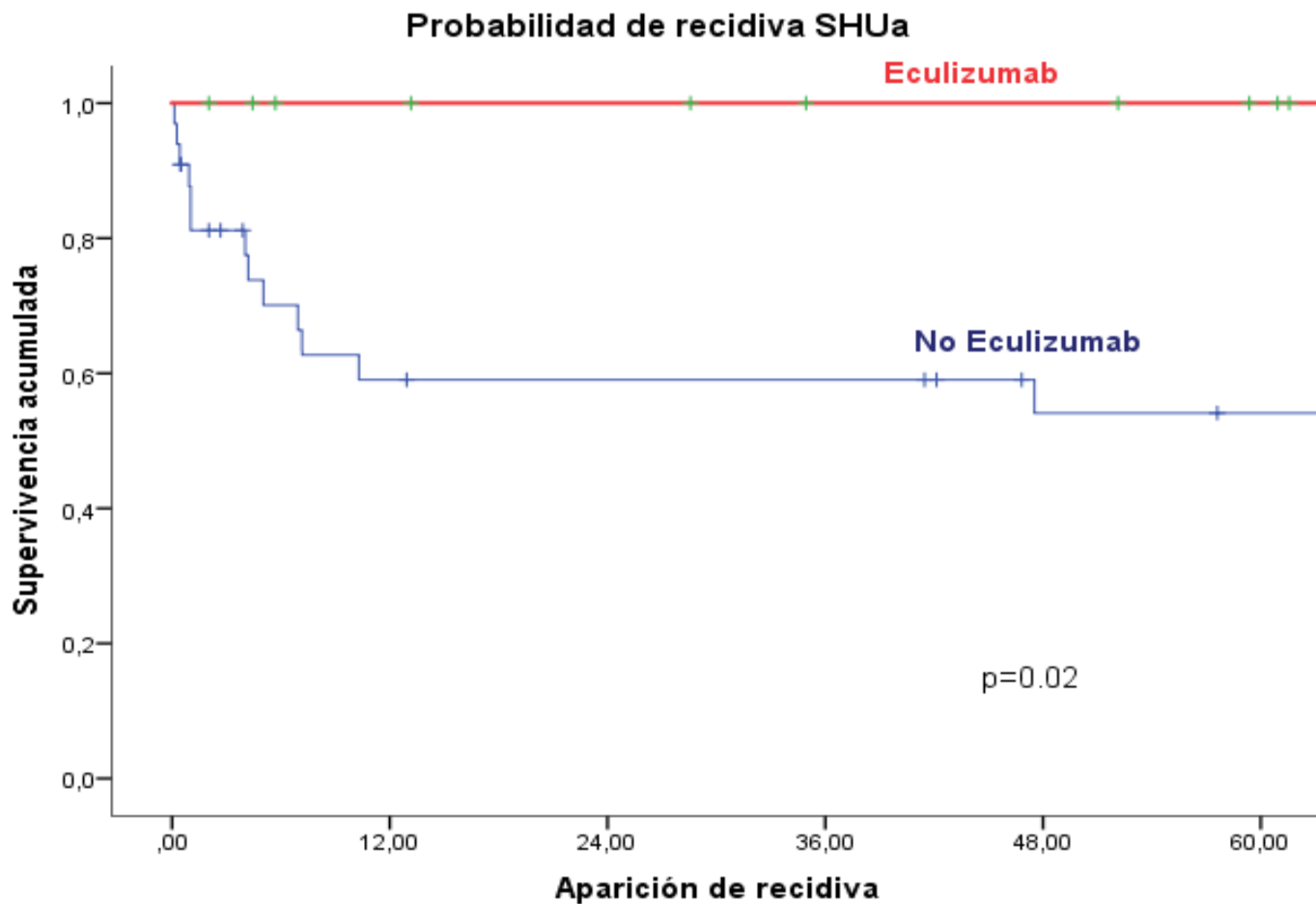
# Supervivencia renal según la presencia de rechazo



# Resultados: Supervivencia renal SHUa según Eculizumab



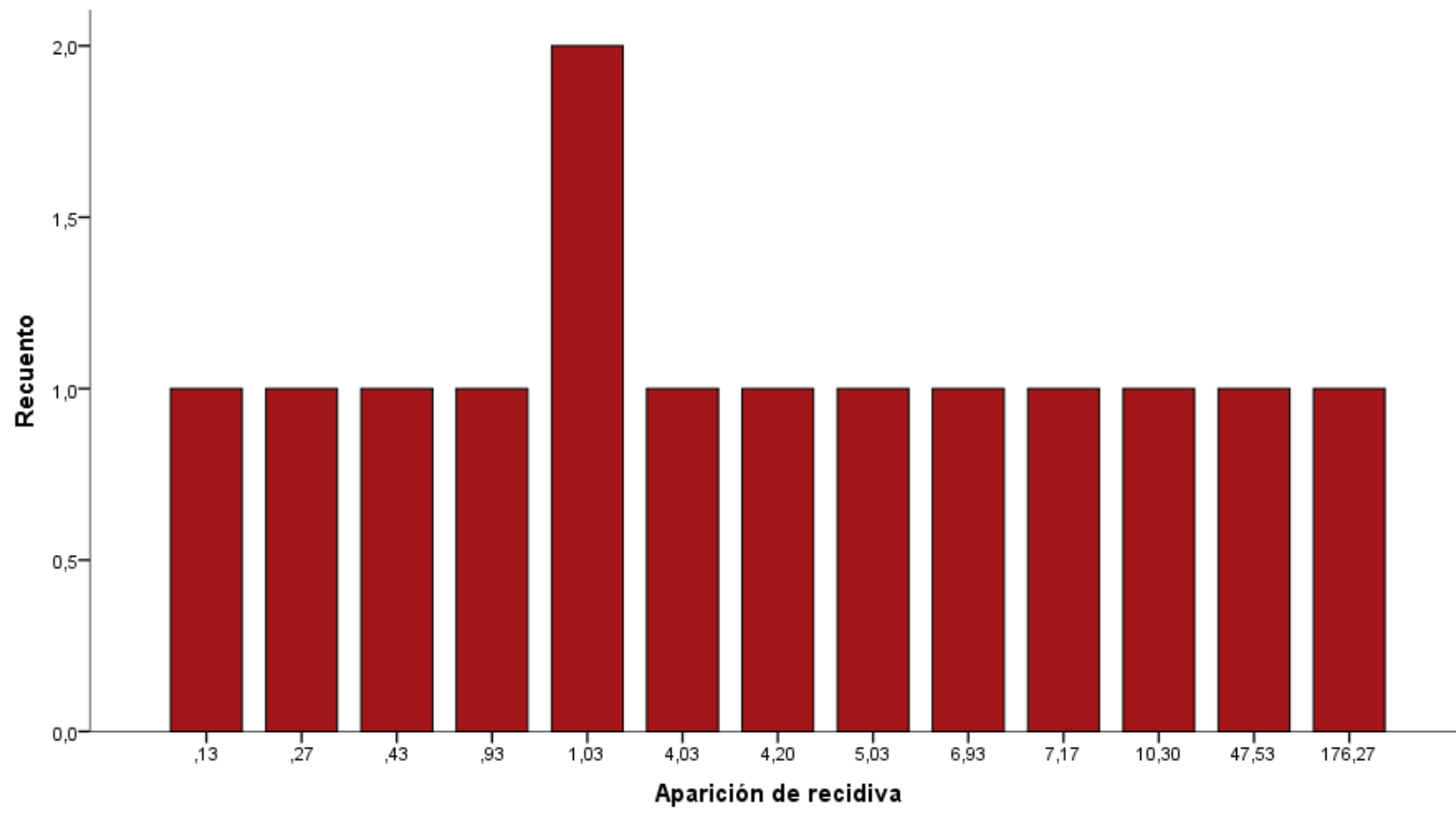
# Resultados: recurrencia según uso Eculizumab



## Supervivencia renal: Regresión de Cox

|            | Sig. | Exp(B) | 95,0% CI para Exp(B) |          |
|------------|------|--------|----------------------|----------|
|            |      |        | Inferior             | Superior |
| Rechazo    | ,022 | ,354   | ,145                 | ,861     |
| Recidiva   | ,004 | 3,862  | 1,534                | 9,725    |
| Eculizumab | ,434 | ,531   | ,109                 | 2,592    |

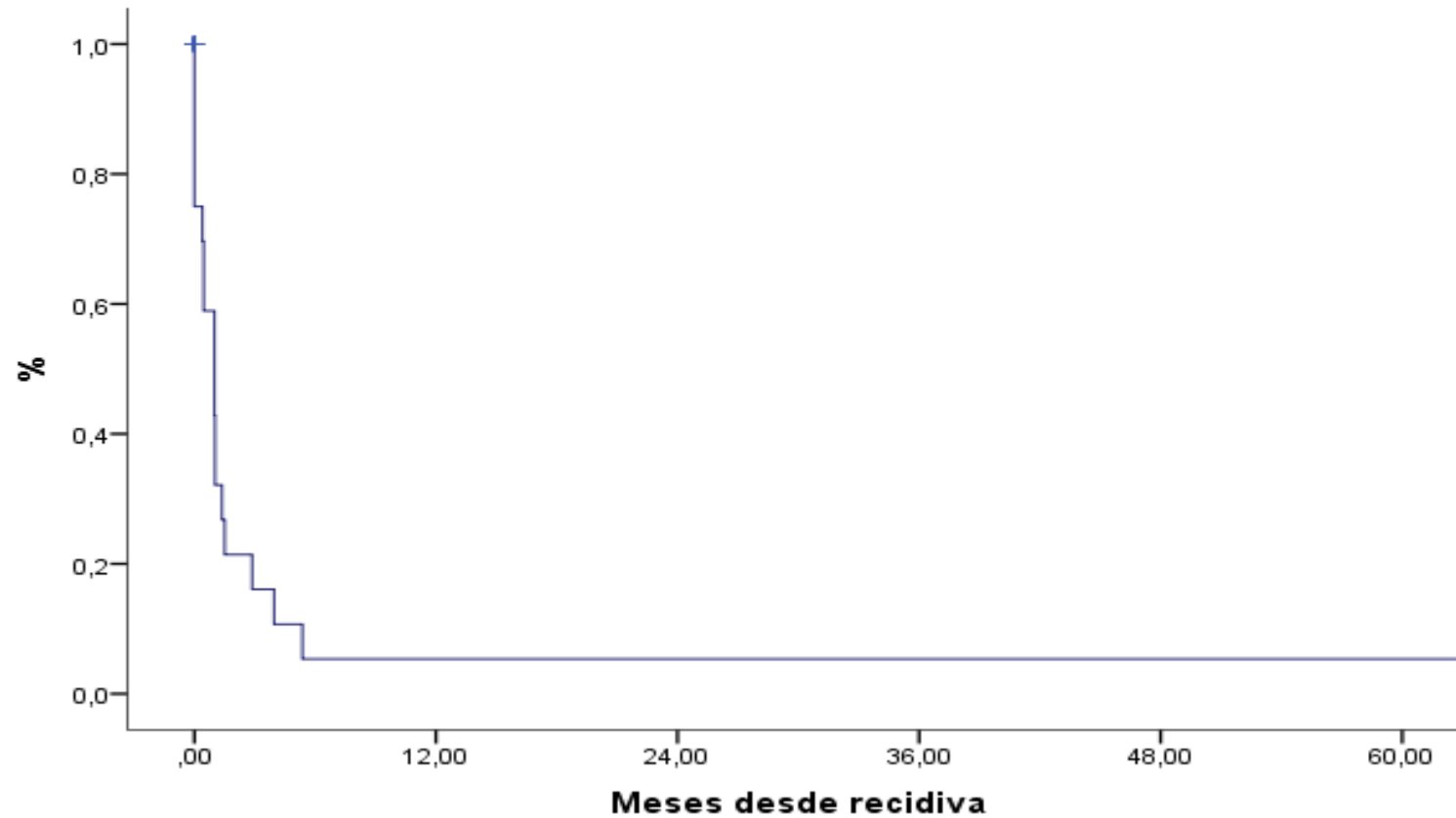
# Recurrencia



# Trasplante renal: Recurrencia



Supervivencia renal tras aparición de recurrencia



# Recidiva según Mutaciones

## PRE-ECULIZUMAB

|                | Recidiva SHUa |             | Total       |
|----------------|---------------|-------------|-------------|
|                | NO            | SI          |             |
| FactorH        | 2<br>40,0%    | 3<br>60,0%  | 5<br>100,0% |
| No encontrado  | 3<br>42,9%    | 4<br>57,1%  | 7<br>100,0% |
| Factor H y MCP | 0<br>0,0%     | 1<br>100,0% | 1<br>100,0% |
| C3+otros       | 4<br>50,0%    | 4<br>50,0%  | 8<br>100,0% |
| No relacionada | 1<br>50,0%    | 1<br>50,0%  | 2<br>100,0% |

## ECULIZUMAB

|                | Recidiva de SHUa |            | Total        |
|----------------|------------------|------------|--------------|
|                | NO               | SI         |              |
| FactorH        | 7<br>70,0%       | 3<br>30,0% | 10<br>100,0% |
| Factor I       | 1<br>100,0%      | 0<br>0,0%  | 1<br>100,0%  |
| No encontrado  | 6<br>60,0%       | 4<br>40,0% | 10<br>100,0% |
| Factor H y MCP | 1<br>50,0%       | 1<br>50,0% | 2<br>100,0%  |
| C3+otros       | 5<br>55,6%       | 4<br>44,4% | 9<br>100,0%  |
| No relacionada | 1<br>50,0%       | 1<br>50,0% | 2<br>100,0%  |



# Resultados: Creatinina (mg/dl) post-trasplante

|             | Eculizumab(n=11) | No Eculizumab(n=29) | p     |
|-------------|------------------|---------------------|-------|
| Cra basal   | 6,3±2,4(n=11)    | 7,3±2,6 (n=29)      | 0,27  |
| Crea al mes | 1,5±0,4(n=11)    | 2,7±0,2(n=27)       | 0,005 |
| Crea 1 año  | 1,1±0,2(n=8)     | 1,6±0,7(n=15)       | 0,04  |
| Crea 2º año | 1,1±0,2(n=7)     | 1,8±1,1 (n=14)      | 0,23  |
| Crea 3º año | 1,2±0,2(n=6)     | 1,9±1,3(n=9)        | 0,13  |

## Resultados: Filtrado glomerular estimado (FGE) CKD-EPI

|            | Ecuzumab(n=8) | No ecuzumab(n=27) | p    |
|------------|---------------|-------------------|------|
| FGE al mes | 59,3±20(N=9)  | 41,5±19(n=18)     | 0,02 |
| FGE 1 año  | 70±17(N=8)    | 53±21(n=15)       | 0,06 |
| FGE 2º año | 72±22(N=7)    | 53±25 (n=14)      | 0,10 |
| FGE 3º año | 67,7±21(N=6)  | 53±26(n=9)        | 0,18 |

## Resultados: Proteinuria (g/24 h) post-trasplante



|                    | Eculizumab (n=11) | No Eculizumab | p    |
|--------------------|-------------------|---------------|------|
| Proteinuria alta   | 0,3±0,30(n=8)     | 0,7±0,4(n=3)  | 0,16 |
| Proteinuria 1 año  | 0,4±0,8(n=8)      | 0,7±1,1(n=5)  | 0,59 |
| Proteinuria 2º año | 0,3±0,4(n=7)      | 0,2±0,2(n=6)  | 0,66 |
| Proteinuria 3º año | 0,4±0,5(n=6)      | 0,4±0,3(n=8)  | 0,79 |

# Resultados : LDH (U/L) postrasplante



|            | Eculizumab    | No Eculizumab | p    |
|------------|---------------|---------------|------|
| LDH alta   | 449±256(n=11) | 557±347(n=25) | 0,28 |
| LDH 1 año  | 283±109(n=8)  | 367±99(n=6)   | 0,16 |
| LDH 2º año | 284±94(n=7)   | 420±245(n=6)  | 0,20 |
| LDH 3º año | 261±107(n=6)  | 446±159(n=9)  | 0,06 |

# Resultados: Hematocrito (%)



|            | Eculizumab  | No Eculizumab | p     |
|------------|-------------|---------------|-------|
| Hto alta   | 37±5(n=10)  | 30±4,6(n=28)  | 0,001 |
| Hto 1 año  | 42±5,2(n=8) | 37±4,2(n=8)   | 0,05  |
| Hto 2º año | 41±5,7(n=7) | 37±5,5(n=7)   | 0,19  |
| Hto 3º año | 42±5,1(n=6) | 38±3,3(n=7)   | 0,12  |

## Resultados: Plaquetas(x1000)

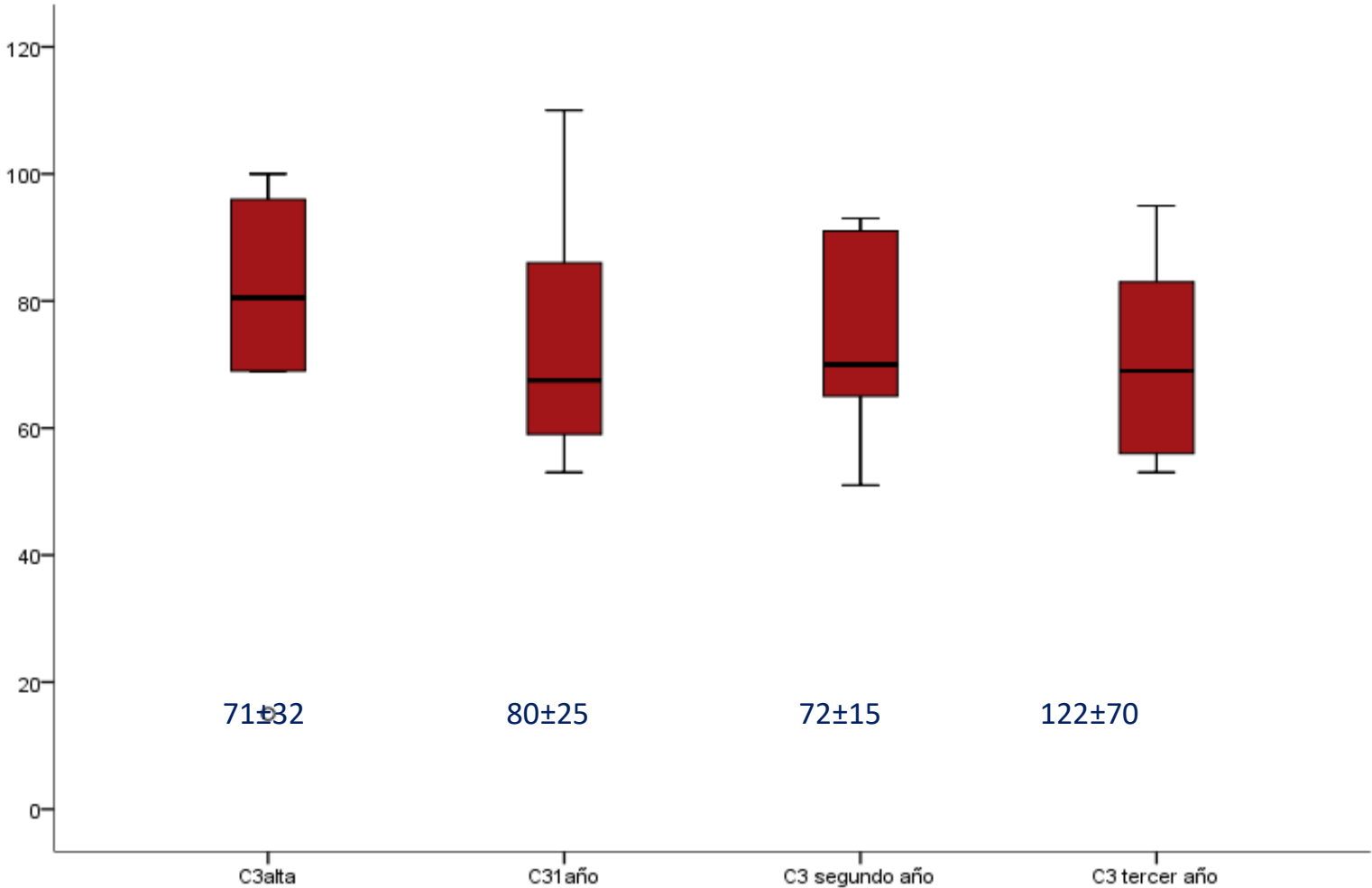
|                  | Eculizumab   | No Eculizumab | p    |
|------------------|--------------|---------------|------|
| Plaquetas alta   | 174±71(n=11) | 207±72(n=28)  | 0,30 |
| Plaquetas 1 año  | 202±63(n=8)  | 198±58(n=8)   | 0,90 |
| Plaquetas 2º año | 196±61(n=7)  | 209±30(n=7)   | 0,60 |
| Plaquetas 3º año | 172±13(n=6)  | 204±28(n=7)   | 0,02 |

## Resultados: Haptoglobina g/dl



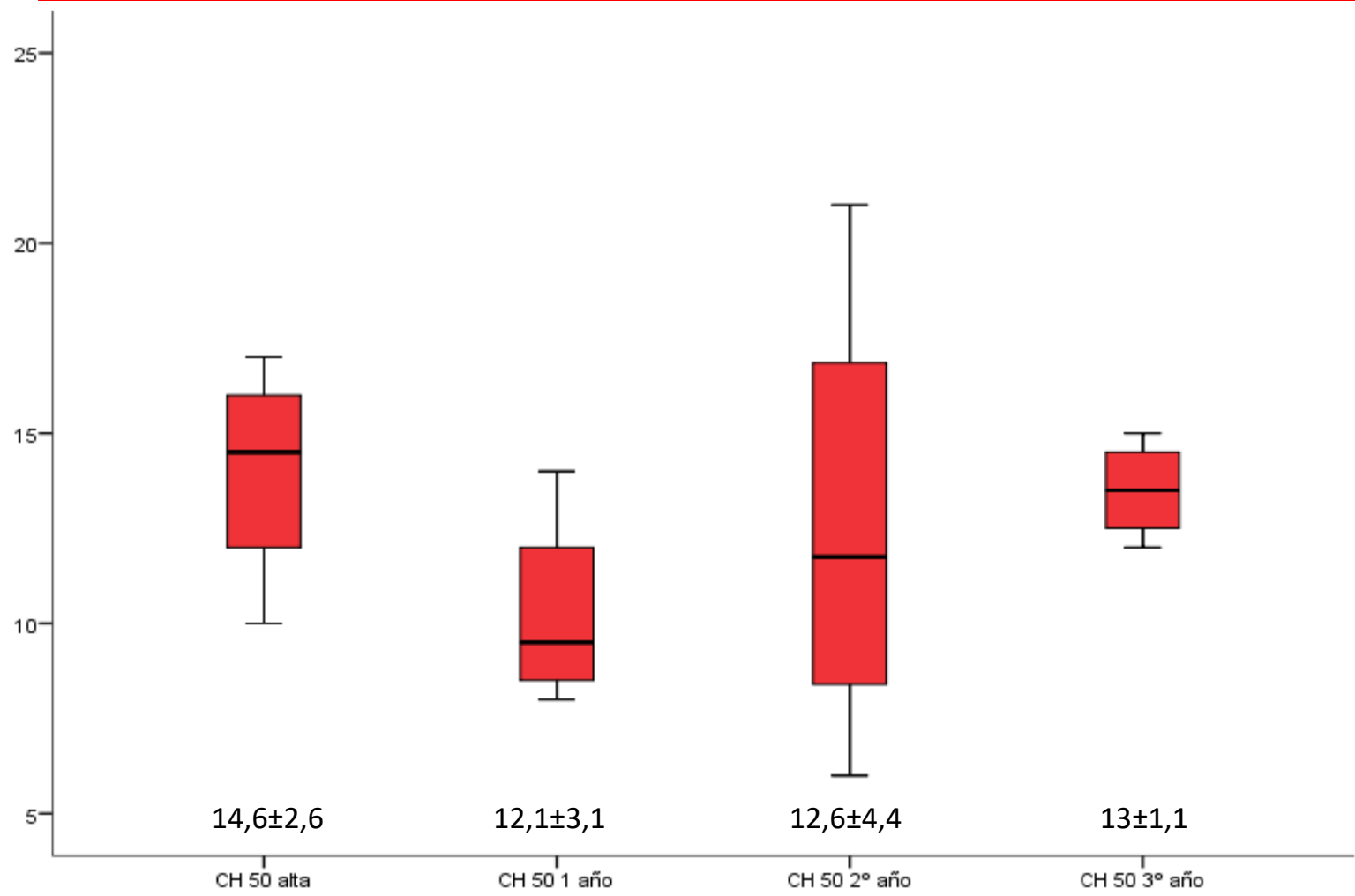
|                     | Eculizumab     | No Eculizumab | p    |
|---------------------|----------------|---------------|------|
| Haptoglobina alta   | 128±117 (n=10) | 100±126(n=6)  | 0,66 |
| Haptoglobina 1 año  | 108±82(n=8)    | 71±56(n=2)    | 0,50 |
| Haptoglobina 2º año | 81±70 (n=7)    | 99±14(n=3)    | 0,73 |
| Haptoglobina 3º año | 100±94(n=6)    | 85±90(n=6)    | 0,79 |

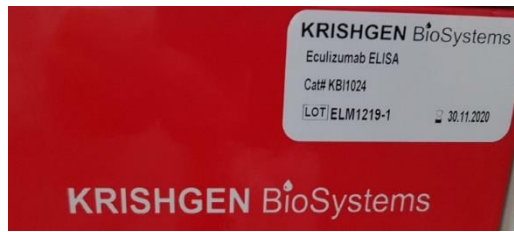
# Resultados (Eculizumab): C3 (mg/dl)





# Resultados (Eculizumab).CH50(UA/ml)

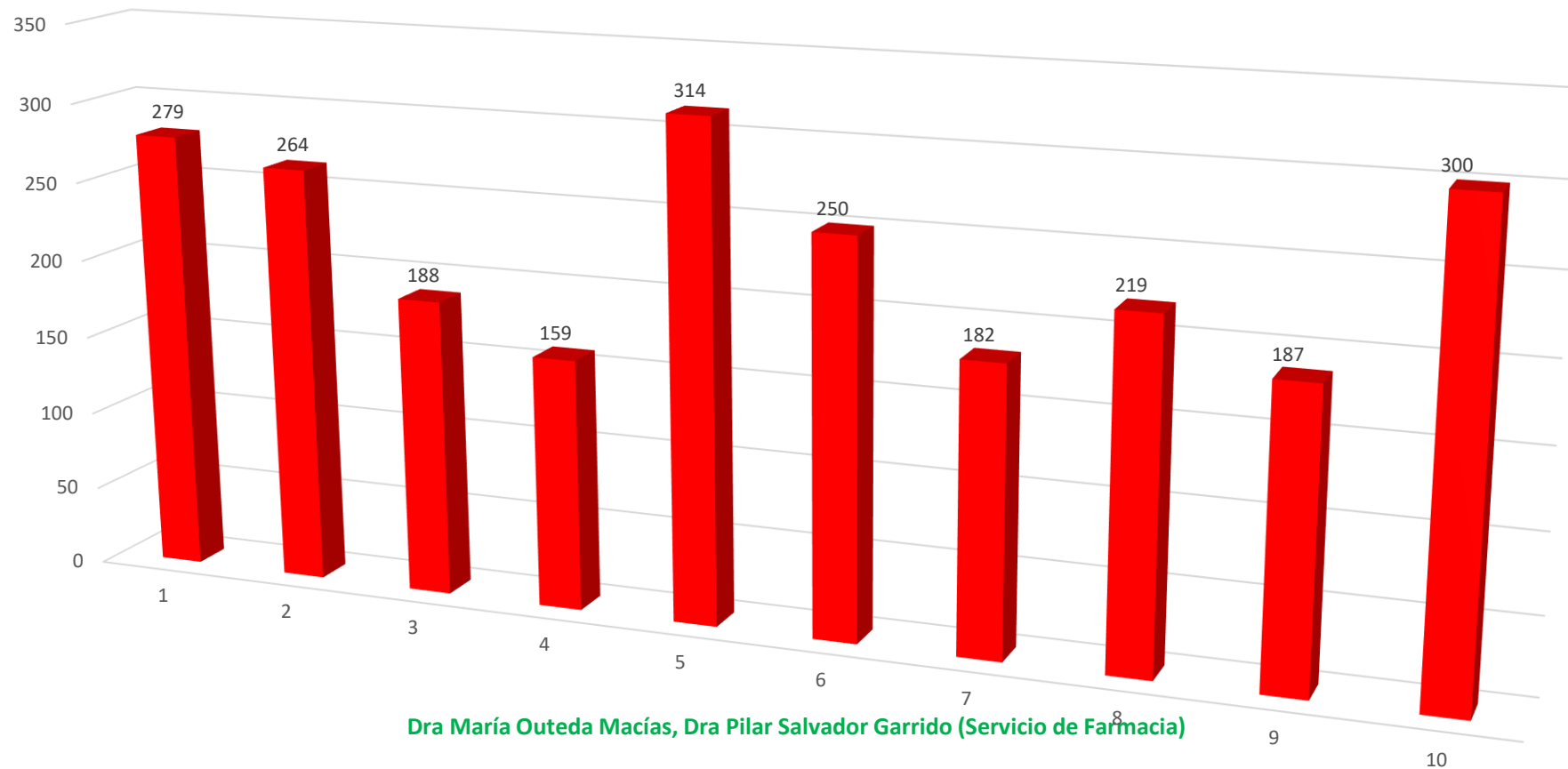




# Resultados: Niveles de Eculizumab

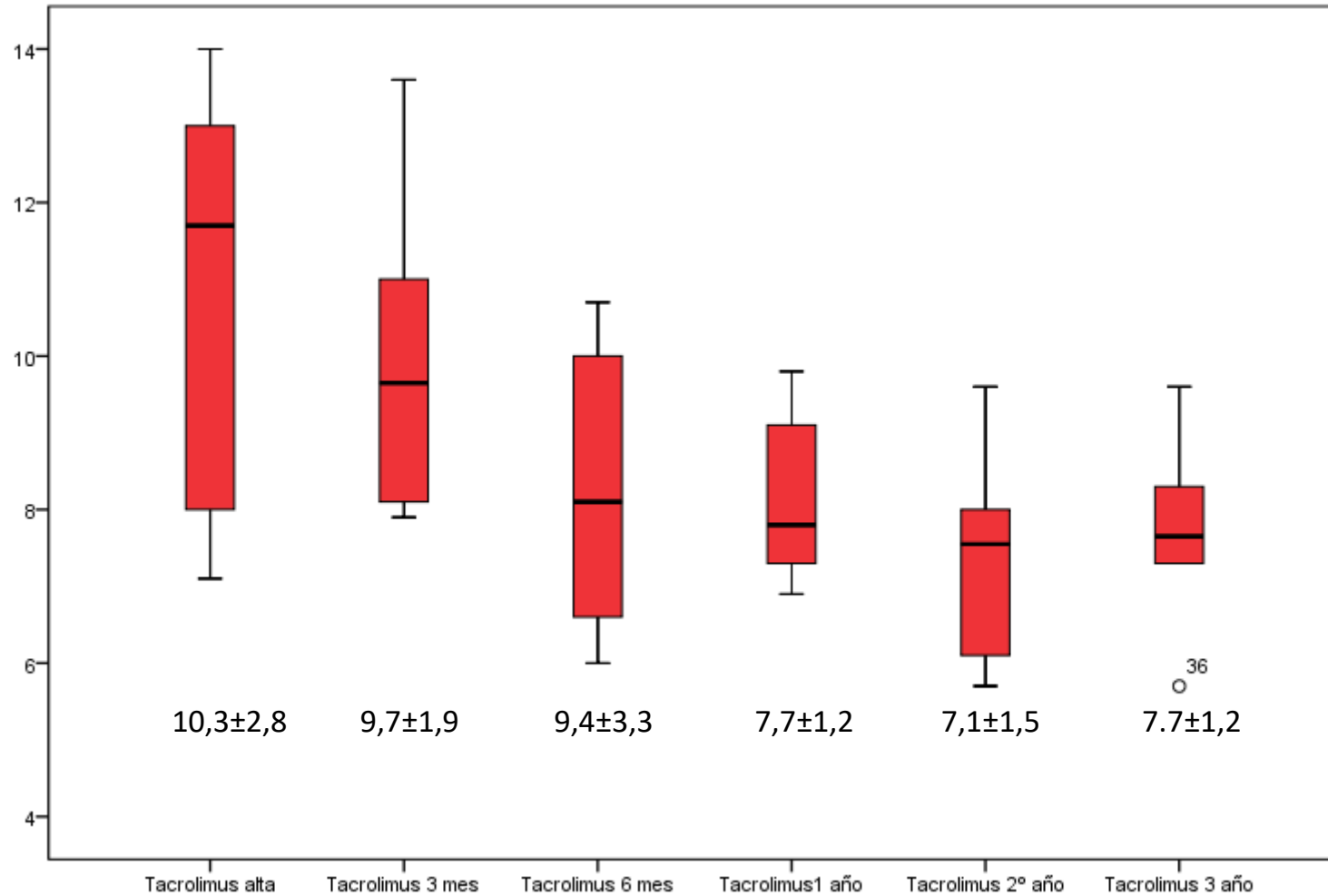


Media  $234 \pm 54$  (159 – 314) a los  $29 \pm 14$  (6 – 42) meses

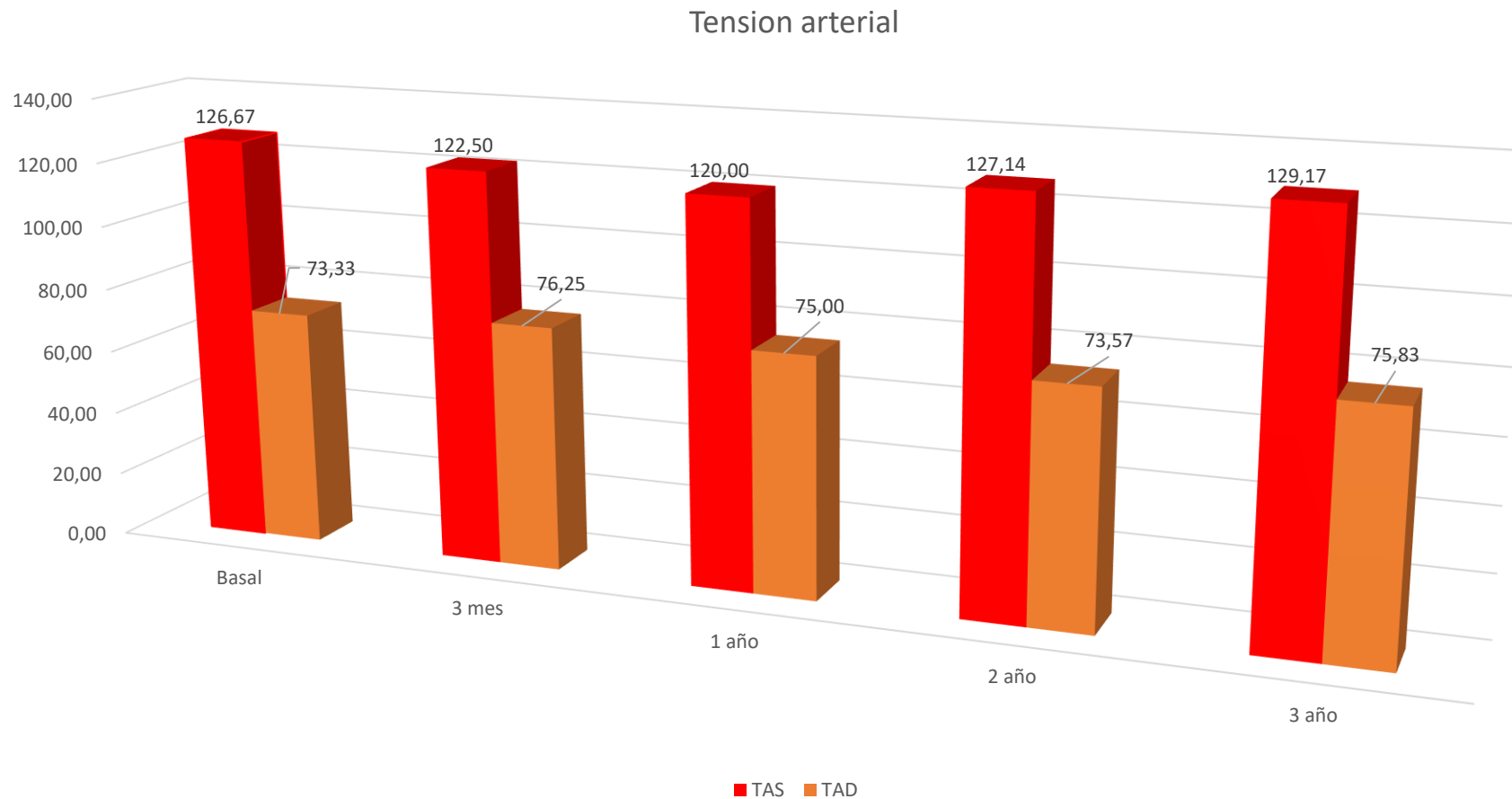


Dra María Outeda Macías, Dra Pilar Salvador Garrido (Servicio de Farmacia)

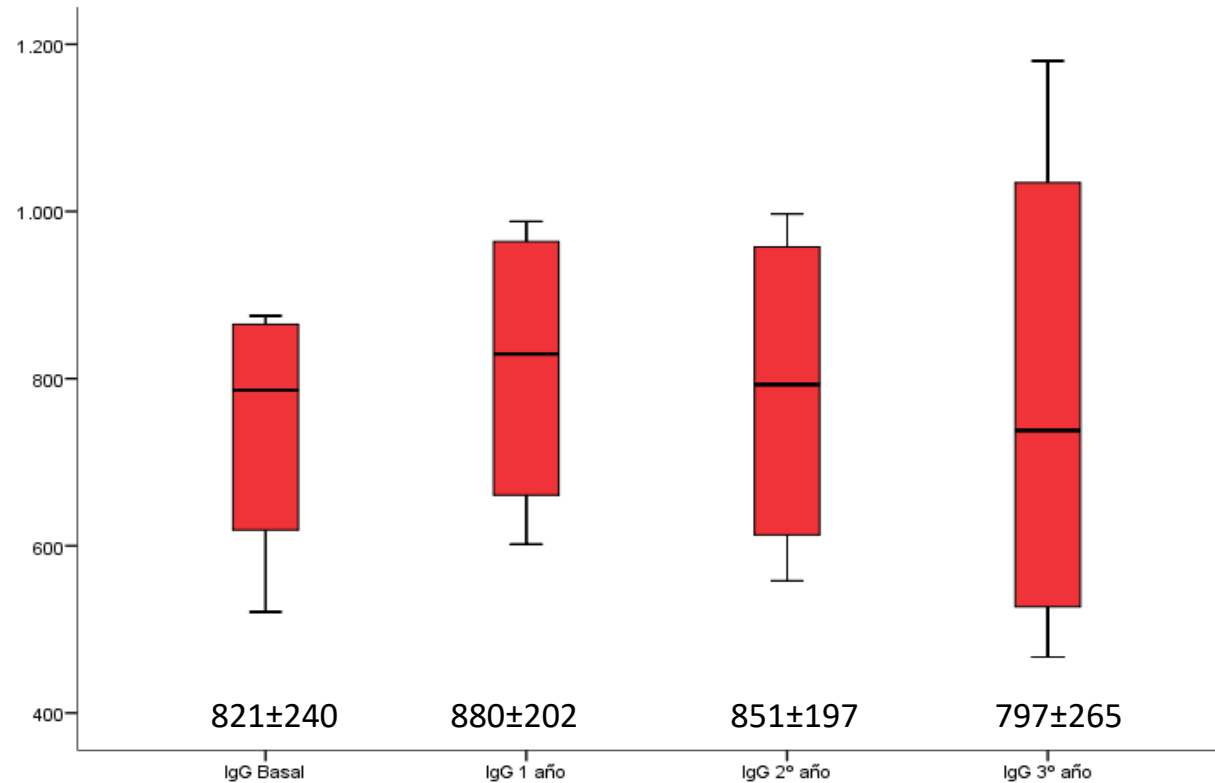
# Resultados (Eculizumab). Niveles tacrolimus (ng/ml)



# Resultados (Eculizumab). Tensión arterial(mmHg)



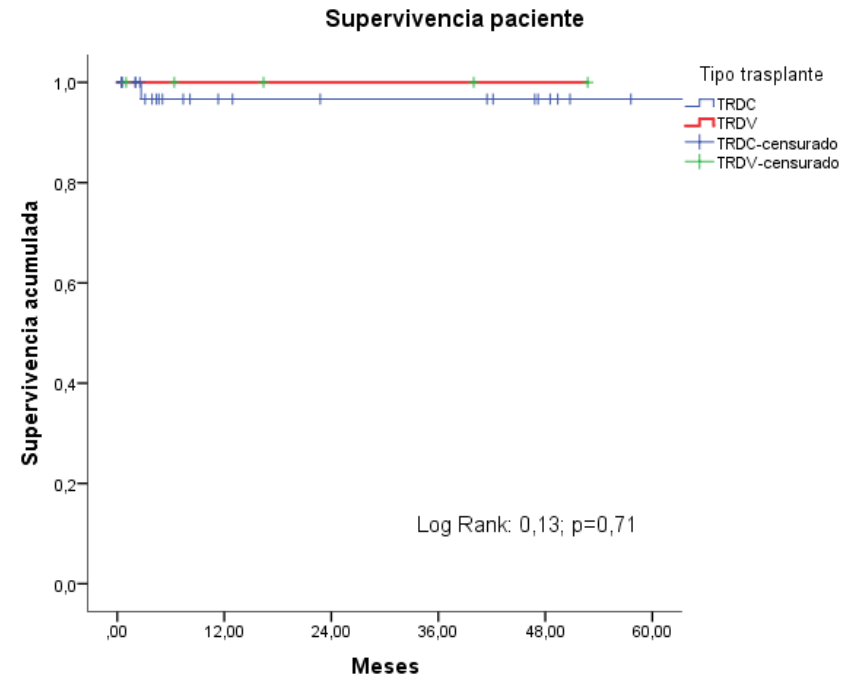
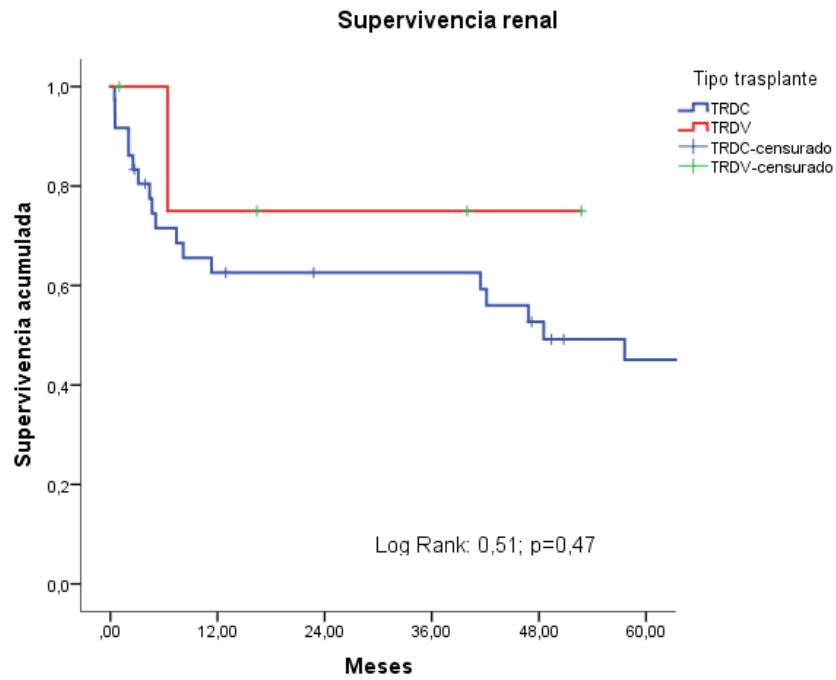
# Resultados (Eculizumab): IgG (mg/dl)



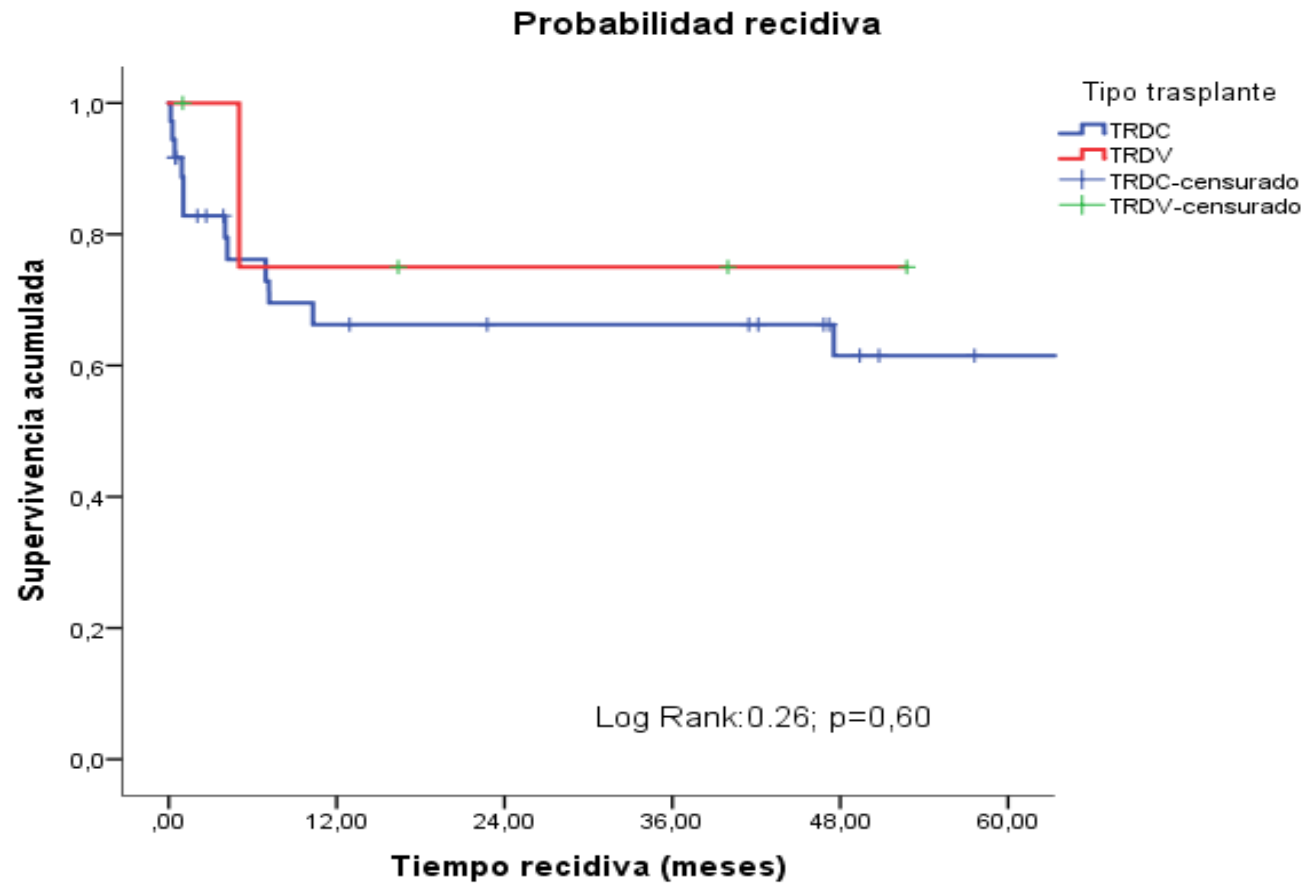
# SHUa Donante vivo

|   | Tipo trasplante | N  | Media   | Desviación estándar | p   |
|---|-----------------|----|---------|---------------------|-----|
| edad receptor                           | TRDC            | 38 | 36,87   | 12,609              | ,09 |
|   | TRDV            | 6  | 47,25   | 20,131              |     |
| Tiempo desde diagnostico hasta diálisis | TRDC            | 38 | 7,32    | 21,783              | ,74 |
|   | TRDV            | 6  | 5,50    | 7,369               |     |
| Edad del donante                        | TRDC            | 37 | 40,68   | 15,202              | ,21 |
|   | TRDV            | 6  | 56,17   | 9,948               |     |
| Incompatibilidades                      | TRDC            | 37 | 3,41    | 1,257               | ,90 |
|   | TRDV            | 6  | 3,33    | 2,066               |     |
| PRA máximo                              | TRDC            | 38 | 15,63   | 29,708              | ,91 |
|   | TRDV            | 6  | 14,17   | 33,253              |     |
| Tiempo de isquemia fría                 | TRDC            | 35 | 20,0711 | 5,57731             | ,00 |
|   | TRDV            | 6  | 1,6400  | ,74445              |     |
| Nº trasplantes                          | TRDC            | 37 | 1,38    | ,721                | ,88 |
|   | TRDV            | 6  | 1,33    | ,516                |     |
| Tiempode Shua hasta TR                  | TRDC            | 36 | 76,9398 | 66,32258            | ,65 |
|   | TRDV            | 6  | 90,9333 | 100,08904           |     |
| Duracion hasta entrada en diálisis      | TRDC            | 36 | 22,0704 | 43,36257            | ,47 |
|   | TRDV            | 5  | 7,8267  | 11,70115            |     |
| Tiempo desde diagnostico a TR           | TRDC            | 36 | 76,9398 | 66,32258            | ,65 |
|   | TRDV            | 6  | 90,9333 | 100,08904           |     |
| Meses diálisis                          | TRDC            | 38 | 58,7400 | 62,00000            | ,42 |
|   | TRDV            | 5  | 85,0000 | 117,00000           |     |

# SHUa Donante vivo



# SHU a Donante vivo





## SHUa Donante vivo

| Variable          | D. Fallecido | D. Vivo  | p     |
|-------------------|--------------|----------|-------|
| Función retrasada | 18/36(50%)   | 0/6(0%)  | 0,035 |
| Rechazo agudo     | 12/36(33,3%) | 0/6(0%)  | 0,29  |
| Infección CMV     | 5/36(13,9%)  | 2/6(33%) | 0,19  |
| Infección BK      | 0/4          | 1/6(16%) | -     |

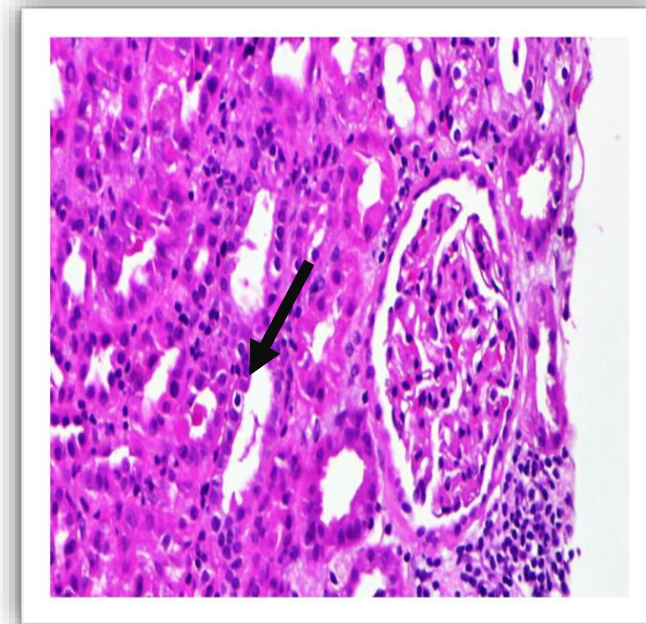
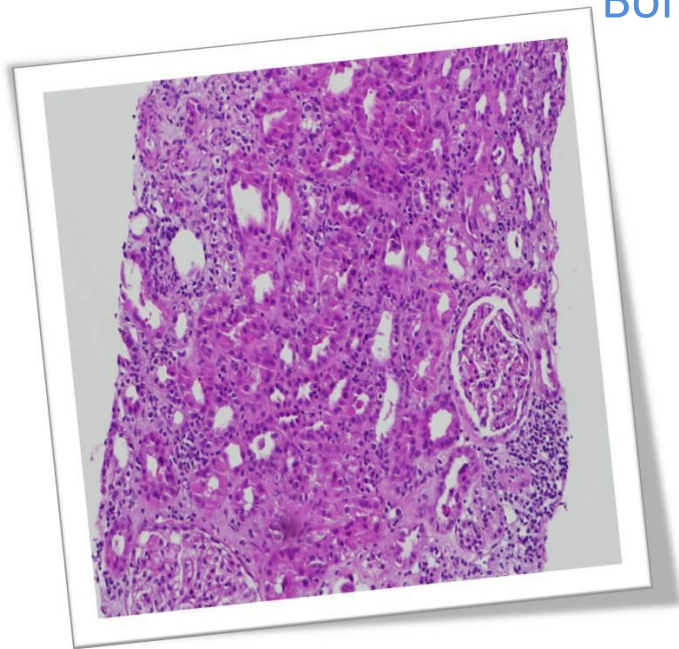
# SHUa Donante vivo

|       | Tipo trasplante    | N  | Media | Desviación estándar | p   |
|-------|--------------------|----|-------|---------------------|-----|
| FGE1m | TRDF <sup>*a</sup> | 22 | 44,99 | 20,40               |     |
|       | TRDV <sup>**</sup> | 5  | 58,64 | 20,45               | ,18 |
| FGE1A | TRDF <sup>*a</sup> | 19 | 57,85 | 21,78               |     |
|       | TRDV <sup>**</sup> | 4  | 67,35 | 20,49               | ,43 |
| FGE2A | TRDF <sup>*a</sup> | 18 | 56,94 | 26,12               |     |
|       | TRDV <sup>**</sup> | 3  | 73,90 | 18,02               | ,29 |
| FGE3A | TRDF <sup>*a</sup> | 13 | 56,30 | 25,26               |     |
|       | TRDV <sup>**</sup> | 2  | 74,00 | 21,92               | ,36 |
| FGE4A | TRDF <sup>*a</sup> | 3  | 57,20 | 36,47               |     |
|       | TRDV <sup>**</sup> | 2  | 63,40 | 20,60               | ,84 |

a. \*TRDF: Trasplante renal donante fallecido, \*\*TRDV: Trasplante renal donante vivo

# Biopsias de protocolo

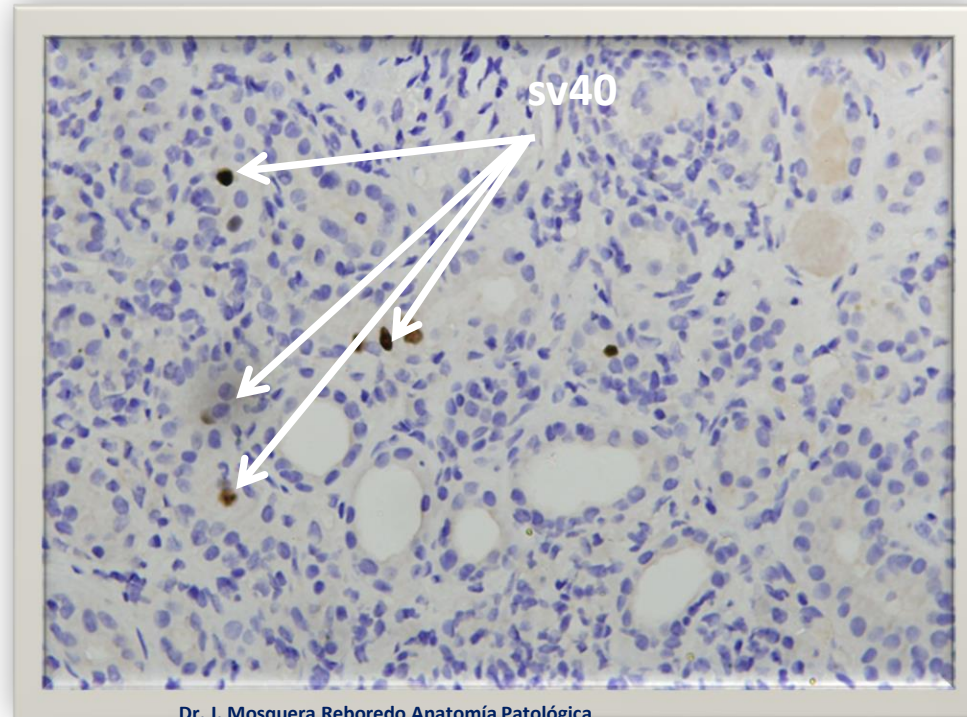
- Biopsia basal (10º día). Paciente 3. R.  
Borderline



Dr. J. Mosquera Reboredo Anatomía Patológica

# Biopsias de protocolo

## Biopsia 6º mes Paciente 1. Nefropatía BK clase A



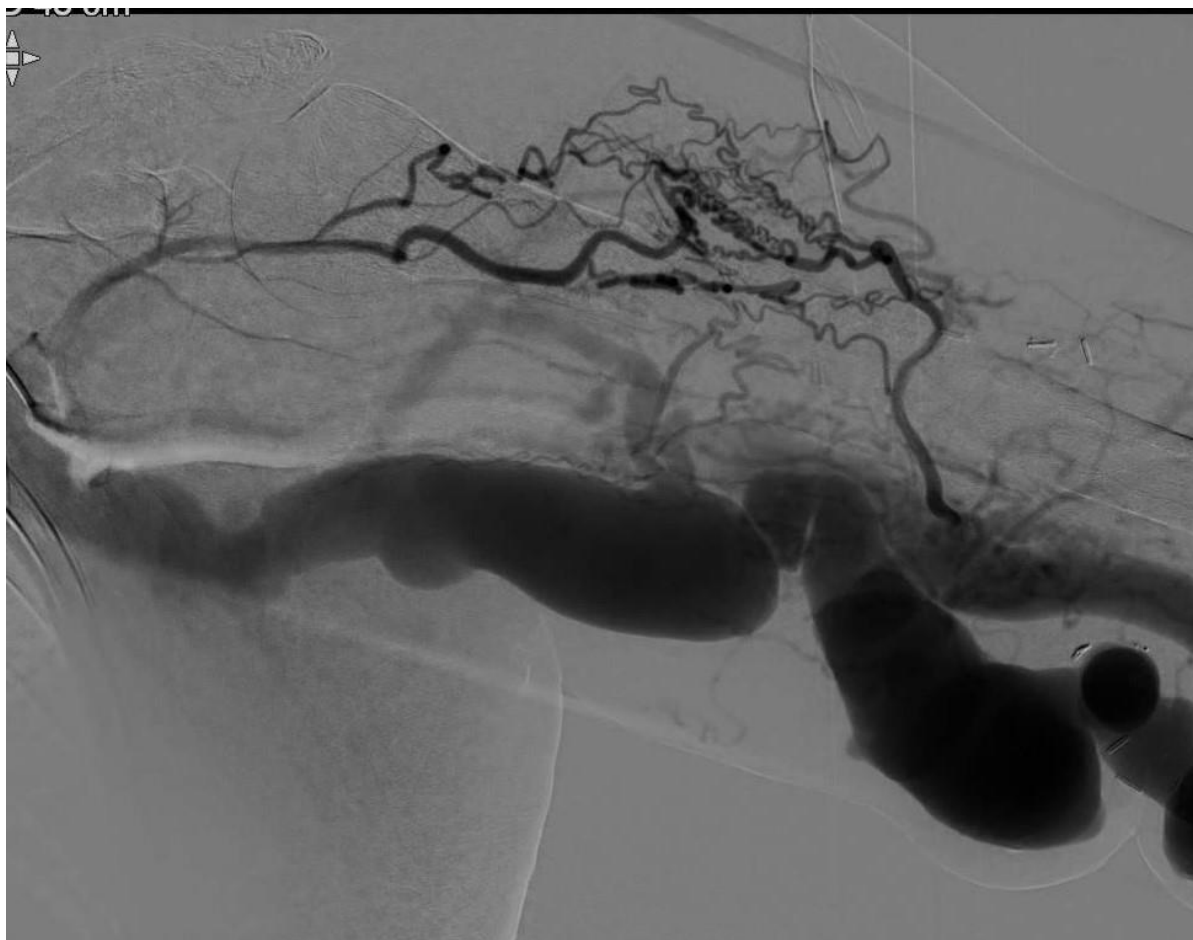
## Biopsias indicación

---

- Una paciente presentó rechazo agudo 2 A al 4º año
  - Atrofia tubular y fibrosis intersticial 4%
  - Hialinosis arterilar
  - No evidencia de Recidiva aguda o crónica
  - No respuesta a esteroides
  - Respuesta parcial a timoglobulina
  - Pérdida función renal y reinclusión en HD a los 5 años postrasplante
- 
- A 2 pacientes se les realizó una biopsia por deterioro renal y proteinuria si evidencia de recidiva, rechazo o infección. Mantienen función renal estable 1,4 mg/dl y proteinuria 0,2 g/24 h

# Edema ipsilateral FAVI hasta cuello

Arteria humera izquierda aneurismática en todo su recorrido. Vena cefálica también aneurismática, con hiperaflujo. Estenosis corta significativa en tronco innominado venoso izquierdo con presencia de abundante circulación colateral. Vena cava superior permeable. Significativo retraso en la tinción de las arterias de brazo y mano, lo que sugiere fenómeno de robo.

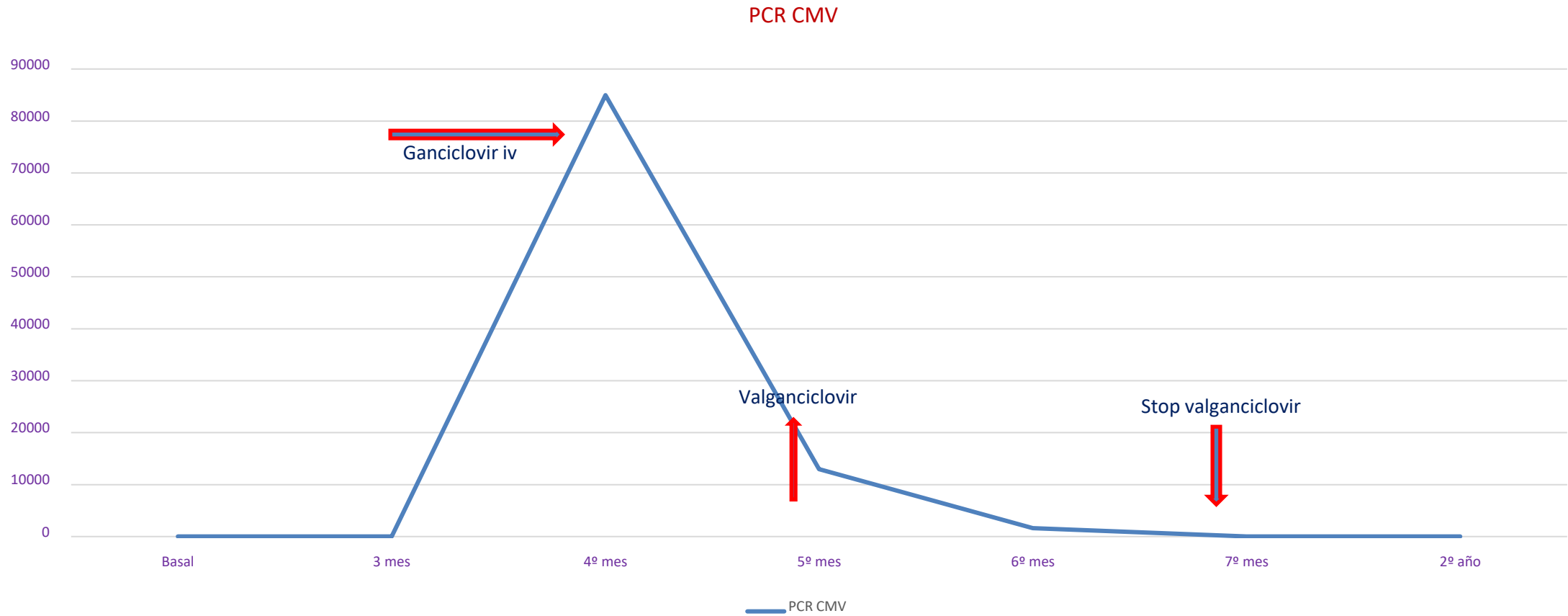


# Linfocele

Colección en el tejido celular subcutáneo de la pared abdominal anteroinferior izquierda de 1,6 x 4 cm. La colección intraabdominal se extiende desde inmediatamente caudal al riñón nativo izquierdo hasta la pelvis

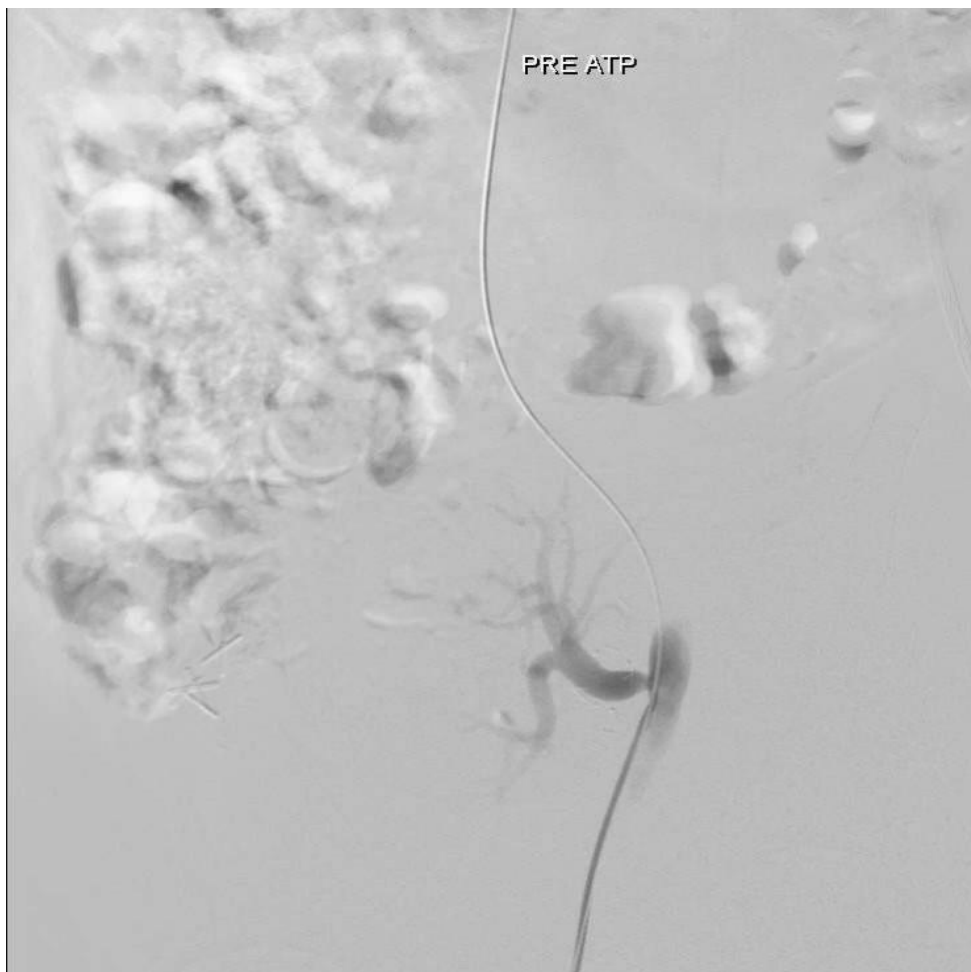


# Enfermedad CMV. Síndrome viral





# Angioplastia



## Complicaciones infecciosas

---

|                       | CMV     | BK       | ITUS   |
|-----------------------|---------|----------|--------|
| Profilaxis Eculizumab | 1 (9%)  | 1 (9,1%) | 4(36%) |
| No profilaxis         | 6( 18%) | -        | 7(25%) |
| p                     | ns      | ns       | ns     |

# Trasplantados o LE con SHUa en CHUAC



|                       | Estado  | cPRA (TR o en LE) | Meses LE |
|-----------------------|---------|-------------------|----------|
| 1.Hombre TP           | TRDV    | 93                | 100      |
| 2.Mujer               | TRDF    | 0                 | 128      |
| 3.Hombre              | TRDF    | 0                 | 9        |
| 4.Mujer               | TRDV    | 0                 | 0        |
| 5.Mujer (PATHI) TP(2) | TRDF    | 98                | 144      |
| 6 Hombre              | TRDF    | 0                 | 43       |
| 7.Hombre (DES HLA) TP | TRDV    | 96                | 284      |
| 8. Hombre(DES ABO)    | TRDV    | 0                 | 12       |
| 9. Hombre/DES ABO)    | TRDV    | 0                 | 10       |
| 10.Hombre TP          | TRDF    | 23                | 144      |
| 11.Mujer TP           | TRDF/LE | 100               | 108      |
| Mujer TP              | LE      | 100               | 24       |
| Mujer TP              | LE      | 100               | 136      |
| Hombre TP(2)          | LE      | 90                | 36       |

7/14 altamente sensibilizados , 2 incompatibles ABO. 8/14 retrasplantes

TP (Trasplante previo). PATHI (programa nacional para pacientes hiperinmunizados). cPRA Grado de sensibilización  
 TR Trasplantado. LE Lista de espera. DES HLA Desensibilizado HLA. DES ABO Desensibilizado ABO

## MANEJO SHU<sub>a</sub> HIPERSENSIBILIZADOS LE

|              | Estado | cPRA (TR o en LE) | Meses LE | Manejo                 |
|--------------|--------|-------------------|----------|------------------------|
| Mujer TP (2) | LE     | 100               | 108      | PATHI. DV portador     |
| Mujer TP (1) | LE     | 100               | 24       | Pre PATHI. No DV       |
| Mujer TP(1)  | LE     | 100               | 136      | Pre PATHI. No DV       |
| Hombre TP(2) | LE     | 90                | 36       | L E Local. DV portador |

Probabilidades :Lista de espera local (0,9%)

PATHI. 8 % al año

Desensibilización HLA en PATHI o no PATHI?. No datos

Implifidase ?. No datos

# CONCLUSIONES

---



- Eculizumab ha cambiado el pronóstico del SHUa post-trasplante renal mejorando notablemente la supervivencia renal y la calidad de vida del paciente.
- No encontramos recurrencia asociada al uso de Eculizumab
- Se observa mejor función renal en pacientes con Eculizumab
- No se evidencian mayor nº de complicaciones asociadas al uso de Eculizumab, tras tres años de seguimiento.
- Se necesita una monitorización específica e individual basada en parámetros clínicos, analíticos y farmacocinéticos .

## CONCLUSIONES

---

- El trasplante renal de donante vivo en pacientes con SHUa con Eculizumab es seguro, aunque es obligatorio el cribado de mutaciones en el donante, cuando se trata de donante relacionado.
- La retirada de eculizumab en trasplante renal no está definida, así como el ajuste de dosis.
- Importante incidencia de hipersensibilizados en LE. Necesidad de establecer estrategias para acceso a Trasplante
- Resulta necesario el diseño de nuevas estrategias para tratar de disminuir el alto coste derivado de su utilización.