

Infección por Polyoma virus en un paciente con trasplante renal. A propósito de un caso.

BK virus infection in kidney transplantation. A case report.

Loza Munarriz Reyner ¹, Miyahira Arakaki Juan ², Cok García Jaime ³.

RESUMEN

La nefropatía por polyoma virus (NVBK) está siendo reconocida como causa importante de falla del injerto, usualmente confundido con rechazo agudo. A la fecha, no se han reportado casos en el Perú. Se presenta el caso de un niño trasplantado, 17 años de edad, quien presentó elevación persistente de la creatinina sérica en el primer mes postrasplante. Fue tratado como rechazo agudo. Al no presentar mejoría se realizó biopsia renal que mostró marcado daño del epitelio tubular con necrosis parcial y desprendimiento hacia la luz tubular y la presencia de células atípicas con escaso citoplasma e inclusiones intranucleares basofílicas, hallazgos compatibles con infección por virus BK. No se evidenció signos de rechazo. Además, en el papanicolao de orina, se encontró *Decoy cells*. La carga viral de virus BK fue elevada en sangre y en orina. Se suspendió el tratamiento con mofetil micofenolato, se redujo la dosis de tacrolimus y se inició el tratamiento con leflunomide 40 mg/día. Seis meses después la función renal del paciente se estabilizó, pero sin mejoría completa quedando con una depuración de creatinina de 30 ml/min/1,73 m² SC. (*Rev Med Hered 2008;19:123-127*)

PALABRAS CLAVE: Trasplante renal, virus polyoma, niño.

SUMMARY

Nephropathy polyoma virus (NVBK) is being recognized as a major cause of graft failure, usually confused with acute rejection. To date, no cases have been reported in Peru. We report a case of a child transplant, 17 years old, who presented persistent elevation of serum creatinine in the first month after transplantation. He was treated as acute rejection. Renal biopsy was made. It showed marked tubular epithelial damage with necrosis and partial detachment toward luminal space and presence of atypical cells with little cytoplasm and inclusions intranucleares basophilic, findings consistent with BK virus infection. It was not found signs of rejection. In addition, papanicolao in urine was found Decoy cells. Viral load of BK virus in blood and urine was high. It was discontinued therapy with mycophenolate mofetil, was reduced dose of tacrolimus and began treatment with leflunomide 40 mg/day. Six months after the kidney function of the patient was stabilized, he was staying with creatinine clearance of 30 ml/min/1.73 m² SC. (*Rev Med Hered 2008;19:123-127*)

KEY WORDS: Renal transplantation, polyoma virus infection, child.

¹Departamento de Pediatría, Servicio de Nefrología pediátrica, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

²Departamento de Medicina, Servicio de Nefrología. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Peru.

³Departamento de Patología. Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú.

INTRODUCCION

El poliovirus humano BK (VBK) miembro de la familia *Poliomaviridae*, es endémico en el mundo con una seroprevalencia de alrededor de 80%. La infección ocurre en la niñez y después de su ingreso al organismo, el virus permanece en estado latente principalmente en el tracto urinario (1).

La infección es usualmente asintomática, pero el deterioro de la inmunidad celular puede reactivarlo y producir daño tisular (2). El hallazgo patológico más importante es la nefritis túbulo intersticial causado por el virus que conduce a falla del injerto y la necesidad de terapia de diálisis (3-5).

Los pacientes con trasplante renal reciben medicación inmunosupresora a largo plazo para evitar el rechazo; esto lo hacen susceptibles de desarrollar infecciones y neoplasias; en este contexto y con la introducción de nuevos esquemas terapéuticos con drogas inmunosupresoras de tercera generación, la infección por VBK ha cobrado importancia en los últimos años (6,7).

En la comunicación se reporta el primer caso de infección por VBK en un adolescente con trasplante renal en el Perú.

Caso clínico

Varón de 17 años de edad, con insuficiencia renal crónica terminal (IRct) desde hace un año. Ocho meses después de iniciada la terapia de hemodiálisis crónica, el paciente fue sometido a trasplante renal con donante vivo relacionado.

En el periodo post trasplante inmediato recibió terapia de inducción con tимо globulina 2mg/kg/dosis y metilprednisolona 1mg/kg. La diuresis en las primeras 24 horas fue de 1200 cc; sin embargo, la mejoría de la función renal fue lenta, siendo dado de alta a los diez días, con terapia con tacrolimus 13 mg/día y mofetil micofenolato (MMF) 1,5 mg/día; la depuración de creatinina era 69 ml/min/1,73m² SC, creatinina sérica en 1,5 mg/dl y proteinuria en 24 h en 441 mg.

A las dos semanas del trasplante, la creatinina sérica aumentó a 3 mg/dl, siendo tratado como rechazo agudo leve, recibiendo tres pulsos de metilprednisolona de 1gr, 0,5 gr y 0,5 gr, respectivamente.

El paciente fue evaluado por primera vez en nuestro

hospital en el 39° día del trasplante; su tratamiento inmunosupresor era tacrolimus 12 mg/día, MMF 1 gr/día y prednisona 20 mg/día. Las manifestaciones clínicas eran cefalea, náuseas, temblor en extremidades, agitación y poliuria de hasta 6 litros diarios, sobrepeso, taquicardia y presión arterial normal. Los exámenes auxiliares mostraron anemia leve, creatinina sérica 2,3 mg/dl y proteinuria 1,37 gr/24 horas. La serología para citomegalovirus (CMV) y Epstein Barr, fue negativa. El nivel sérico de tacrolimus fue 9,5 ng/ml.

El ecodoppler mostró un índice de resistencia de hasta 0,63 el cual no correlacionaba con los niveles de creatinina sérica. La gammagrafía renal no mostró patrón obstructivo.

A pesar de mantener una dosis adecuada de inmunosupresores, la creatinina sérica del paciente se incrementó, llegando hasta 4 mg/dl al octavo mes postrasplante. Por esta razón, se le realizó biopsia renal percutánea, la cual mostró marcado daño a nivel del epitelio tubular con necrosis parcial y desprendimiento hacia a la luz tubular; algunas células mostraron vacuolización única que comprometía toda su estructura; se observó abundantes cambios citopáticos e infiltrado linfocítico con disposición nodular y en otras áreas infiltración linfocítica difusa a nivel intersticial; gran cantidad de células atípicas con escaso citoplasma e inclusiones intranucleares basofílicas con un patrón característico de daño tubular intersticial e inclusiones citoplasmáticas típicas; no había compromiso vascular y no se evidenció signos de rechazo y algunos glomérulos estaban íntegros (Figura N° 1A-1B). Estos hallazgos fueron interpretados compatibles con infección por VBK. Además, se encontró en el papanicolao de orina, las imágenes típicas descritas como *Decoy cells* (Figura N°2).

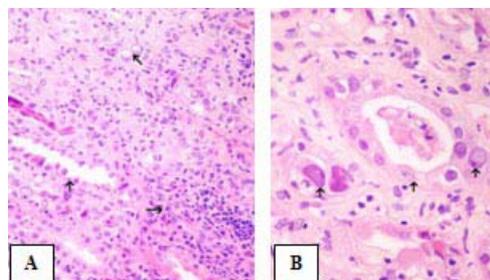


Figura N° 1. A: Daño del epitelio tubular con necrosis parcial y desprendimiento hacia a la luz tubular; células con vacuolización única; cambios citopáticos e infiltrado linfocítico con disposición nodular (Flechas). B: Células atípicas con escaso citoplasma e inclusiones intranucleares basofílicas y células con inclusiones citoplasmáticas típicas (Flechas).

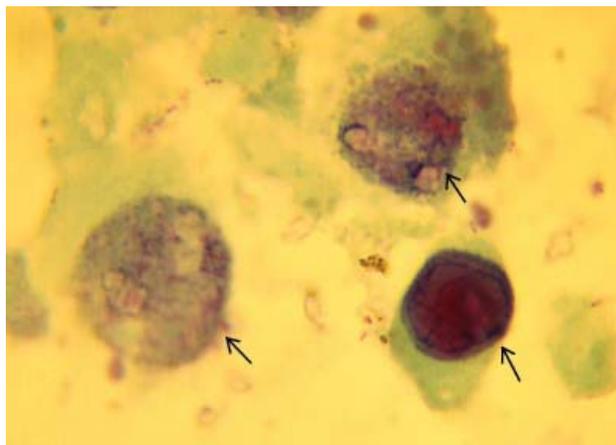


Figura N°2. Papanicolao de orina, muestra *Decoy cells* (Flechas).

La carga viral de poliovirus en orina fue $1,9 \times 10^8$ DNA/copias/ml (rango 500 copias a $1,0 \times 10^{10}$ copias/ml) y en plasma, 91 700 DNA copias/ml (rango 500 copias/ml a $1,0 \times 10^{10}$ copias/ml)(LAB Virar cor. Usa).

Se redujo la dosis de tacrolimus a 4 mg diarios y la prednisona a 10 mg/día y se suspendió MMF. Se inició leflunomida con una dosis de carga de 100 mg/día y luego 40 mg diarios, como dosis de mantenimiento.

Al tercer mes de tratamiento, se observó mejoría clínica. Sin embargo, la creatinina sérica era 3,5mg/dl y la depuración de creatinina 31 ml/min/1,73 m² SC. No se encontró células atípicas con inclusiones citoplasmáticas en el papanicolao de orina.

A los seis meses de tratamiento, la carga viral en orina fue $3,0 \times 10^6$ DNA/copias/ml y en plasma fue indetectable (LAB Virar cor. Usa).

DISCUSIÓN

Recientemente el virus BK de la familia poliovirus y con predilección por el tracto urinario ha sido reconocido como agente causante de disfunción o pérdida del injerto renal (8,9,10).

Los virus BK (VBK) y JC (VJC) fueron descubiertos en 1971 y nombrados con las iniciales de los pacientes: el VBK se encontró en la orina de un paciente con trasplante renal que cursaba con estenosis ureteral (11) y el VJC en el cerebro de un paciente con leucoencefalopatía multifocal progresiva (12).

Esta infección es usualmente asintomática pero con

el deterioro del sistema celular inmune el virus puede reactivarse y conducir a daño de tejidos (2,5,7). El problema suele presentarse entre los 2 y 60 meses después del trasplante y se caracteriza por elevación de las concentraciones de creatinina sérica, que imitan a una necrosis tubular aguda o rechazo (5,13,14). Muchos pacientes son tratados como rechazo agudo, tal como fue con nuestro paciente (3).

La clave en el diagnóstico es la identificación de las inclusiones del virus BK en las células tubulares renales y en las células epiteliales glomerulares, en la biopsia del injerto (5). Se han descrito cinco patrones de cuerpos de inclusión, todos ellos característicos (15); sin embargo, a veces el diagnóstico puede ser difícil por las similitudes entre los hallazgos histopatológicos de la nefropatía asociada a VBK y el rechazo agudo (16).

El virus puede ser detectado usando el método de papanicolao mediante la identificación de las células transicionales infectadas en la orina (*Decoy Cells*), pero su capacidad para predecir enfermedad clínica es limitada, ya que su asociación con nefropatía por virus BK solo es de 28% (8,17).

El análisis con reacción en cadena de polimerasa (PCR) parece tener una alta especificidad para la detección de VBK y usualmente no detecta infección viral latente (4).

La nefritis intersticial debido a la BK virus todavía no ha sido descrita en los receptores de injertos de corazón y de hígado, y es rara en pacientes con otros tipos de inmunodeficiencia (5). Esto sugeriría que existen algunos factores que favorecen solo la reactivación local del virus.

Los factores de riesgo para la infección descritos incluyen aspectos inherentes al donante, al receptor, al injerto y al tipo de inmunosupresión (7). Se mencionan como factores de riesgo inherentes al donante: la infección por citomegalovirus, la ausencia de HLA-C7, así como donante fallecido *versus* donante vivo. La seropositividad para VBK ha sido implicada con el desarrollo de viruria, viremia y nefritis en pacientes trasplantados adultos y niños (7,18,19).

Los factores de riesgo asociados al receptor incluyen: mayor edad, sexo masculino, infección por CMV, diabetes mellitus, seronegatividad del receptor para VBK, ausencia de HLA-C7 y raza caucásica. Entre los factores relacionados al injerto se señalan, factores

de riesgo asociados: el daño procedente de la obtención del órgano, el tiempo de isquemia fría y la función retardada del injerto (7).

Frecuentemente se señala como factor de riesgo de infección por VBK al tipo de inmunosupresión, en especial a la terapia de mantenimiento con la combinación tacrolimus - mofetil micofenolato y a la terapia antilinfocítica. Brennan y col (20), en su estudio encontraron que la intensidad de la inmunosupresión más que el tipo de inmunosupresión es lo que confiere el mayor riesgo de adquirir infección por VBK; sin embargo, los valores más elevados de viruria se encontraron con la combinación tacrolimus - mofetil micofenolato, y los más bajos con ciclosporina - mofetil micofenolato.

La infección es difícil de tratar y produce falla del injerto hasta el 45-50% de los pacientes afectados (5,21). Por esta razón se ha insistido en la necesidad de nuevas estrategias diagnósticas que permitan identificar el problema en etapas más tempranas.

El tratamiento de la NVBK tiene dos estrategias: la reducción de la inmunosupresión con el fin de restaurar la inmunidad antiviral y el tratamiento antiviral específico (22).

Se ha utilizado cidofovir un análogo de la citosina inhibidor de la síntesis de DNA viral con resultados favorables en niños y adultos, pero esta droga tiene el inconveniente de ser nefrotóxico (7).

Estudios recientes con leflunomida una droga que inhibe la replicación del polyoma virus *in vitro* a través de su metabolito activo A771726, que inhibe la síntesis de pirimidina, han mostrado resultados favorables (23,24). Los principales efectos colaterales fueron: leucopenia, erupción cutánea y pérdida de cabello. Se requiere tratamiento prolongado por más de seis meses y mantener un nivel sérico mínimo de 40 µg/ml.

Otras alternativas terapéuticas con resultados alentadores son el uso de inmunoglobulina intravenosa y de quinolonas (gatifloxacina y ciprofloxacina)(7).

En vista que a pesar del tratamiento la tasa de pérdida del injerto en los pacientes con nefropatía por VBK es alta, es importante la detección temprana de la infección por VBK, para ello es recomendable realizar un screening periódico de búsqueda de replicación de virus BK en los pacientes con trasplante renal, con determinación

de viruria (células de señuelo por citología, microscopía electrónica o PCR cuantitativa) o con viremia.

Correspondencia

Dr. Reyner Loza Munárriz
Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Nacional Cayetano Heredia Hospital Av. Honorio Delgado s/n, San Martín de Porras, Lima, Peru
Teléfono: 3825906 Fax: 3825906
Correo electrónico: reyfe@hotmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bonaventura R, Vasquez A, Exeni A, Rivero K, Freire MC. Infección por virus BK en paciente pediátrico trasplante renal. Revista Argentina de Microbiología 2005; 37: 153-155.
2. Pavlakis M, Haririan A, Klassen DK. BK virus infection after non-renal transplantation. Adv Exp Med Biol 2006; 577:185-9.
3. Matlosz B, Durlík M. Polyoma virus BK nephropathy in kidney allograft recipients. Przegl Epidemiol 2006; 60(1):133-40.
4. Arias LF, Alvarez T, Gonzalez L, et al. BK virus in kidney allografts: a search for histologic evidence of the infection. Nefrología 2004; 24:480-5
5. Randhawa PS, Demetris AJ. Nephropathy due to polyomavirus type BK. NEJM 2000; 342: 1361-1363.
6. Nিকেleit V, Mihatsch MJ. Polyomavirus nephropathy: pathogenesis, morphological and clinical aspects Verh Dtsch Ges Pathol 2004; 88:69-84.
7. Medeiros M, Alberú J, Garcia GR, Fuentes Y, Velásquez L. Virus polioma en trasplante renal. Nefrología 2008; 28: 203-211.
8. Binet I, Nিকেleit V, Hirsch HH, et al. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. Transplantation 1999; 67 (6): 918-22.
9. Lin PL, Vats AN, Green M. BK virus infection in renal transplant recipients. Pediatr Transplant 2001; 5 (6): 398-405.
10. Mylonakis E, Goes N, Rubin RH, Cosimi AB, Colvin RB, Fishman JA. BK virus in solid organ transplant recipients: an emerging syndrome. Transplantation 2001; 72 (10): 1587-92.
11. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (BK) isolated from urine after renal transplantation. Lancet 1971; 1 (7712): 1253-7.
12. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. Lancet 1971; 1 (7712): 1257-60.

13. Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, et al. Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 1999; 67:103-9.
14. Drachenberg CB, Hirsch HH, Ramos E, Papadimitriou JC. Polyomavirus disease in renal transplantation: review of pathological findings and diagnostic methods *Hum Pathol* 2005; 36:1245-55.
15. Nickeleit V, Singh HK, Mihatsch MJ. Latent and productive polyomavirus infections of renal allograft: morphological, clinical and pathophysiologic aspects. *Adv Exp Med Biol* 2006; 577:190-200.
16. Vats A, Randhawa PS, Shapiro R. Diagnosis and treatment of BK virus-associated transplant nephropathy. *Adv Exp Med Biol* 2006; 577:213-27.
17. Herrera GA, Veeramachaneni R, Turbat-Herrera EA. Electron microscopy in the diagnosis of BK-polyoma Virus infection in the transplanted kidney. *Ultrastruct Pathol* 2005; 29:469-74.
18. Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, et al. Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia. *Am J Transplant* 2005; 5(9): 2213-21.
19. Ginevri F, De Santis R, Comoli P, et al. Polyomavirus BK infection in pediatric kidney-allograft recipients: a single-center analysis of incidence, risk factors, and novel therapeutic approaches. *Transplantation* 2003; 75 (8): 1266-70.
20. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 2005; 5 (3): 582-94.
21. Schwartz SE, Twining LM. BK virus infection in kidney transplantation: a case for early intervention. *Prog Transplant* 2006; 16:133-7.
22. Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. *Kidney Int* 2006; 69 (4): 655-62.
23. Williams JW, Javaid B, Kadambi PV, et al. Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy. *N Engl J Med* 2005; 352 (11): 1157-8.
24. Josephson MA, Javaid B, Kadambi PV, Meehan SM, Williams JW. Leflunomide in solid organ transplantation and polyoma virus infection. *Adv Exp Med Biol* 2006; 577: 255-65.

Recibido: 09/06/08

Aceptado para publicación: 23/09/08