

NEFROPATÍA POR VIRUS BK EN PACIENTE TRASPLANTADO RENAL. PRIMER CASO DIAGNOSTICADO EN BAHIA BLANCA.

BK VIRUS NEPHROPATHY IN A KIDNEY TRANSPLANT PATIENT.
FIRST CASE DIAGNOSED IN BAHÍA BLANCA.

PABLO LESPI ***, ARIEL SUAREZ **, PABLO MELE *

**Instituto del Corazón. Hospital Privado del Sur. **Laboratorios IACA. Consultorios Privados.
Bahía Blanca. Argentina*

Resumen: Se presenta el caso de un paciente de 65 años de edad, que desarrolla una nefropatía por virus BK, 10 meses posteriores al trasplante renal con donante vivo no relacionado. Se discuten los factores de riesgo para adquirir esta entidad, el diagnóstico, así como las escasas herramientas terapéuticas con las cuales contamos en la actualidad para el tratamiento de esta enfermedad intercurrente relativamente nueva.

Palabras claves: nefropatía por virus BK, trasplante renal

Abstract: We report the case of a 65 year-old male patient, who received a renal transplant from a non-related live donor and, after 10 months, developed a BK virus nephropathy. In this work we discuss risk factors and diagnosis, as

well as the few therapeutics tools available to treat this relatively new intercurrent disease.

Key words: BK virus nephropathy, kidney transplant

INTRODUCCION

El poliomavirus BK ha emergido en la década del '90 como causa de falla del injerto en pacientes trasplantados renales (1,2). Está emparentado con otro poliomavirus (JC virus) que causa leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes inmunocomprometidos, fundamentalmente portadores de VIH (3,4). Si bien no se conocen los factores de riesgo para contraer esta enfermedad, la mayoría de los pacientes están bajo tratamiento con tacrolimus o micofenolato como drogas inmunosupresoras (6).

La replicación viral en el injerto se ha correlacionado con la detección del ADN del virus en plasma, y esto con progresión a nefropatía. La viruria la presentan el 30% de los trasplantados, mientras que la nefropatía la desarrollan tan sólo el 5%, con una probabilidad de pérdida del riñón del 50%, dependiendo de la gravedad del compromiso parenquimatoso renal (7).

Correspondencia:

Dr. Pablo Mele.

E-mail: pmele@intramed.net

Recibido: 2 de diciembre de 2010

Aceptado: 18 de marzo de 2010

La mayoría de los casos se diagnostican a los 11 meses de trasplantados y es excepcional luego de los 2 años (8).

CASO CLINICO

Paciente de 65 años de edad, portador de enfermedad renal crónica terminal en hemodiálisis, que se trasplantó con donante vivo no relacionado. Presentó función inmediata del injerto, medicándose desde el postrasplante inmediato con timoglobulina, metilprednisolona y micofenolato de mofetil (luego rotado a micofenolato sódico por intolerancia digestiva).

Presentó buena evolución inicial con poliuria. A los 10 días del posoperatorio, se suspende la inducción con antilinfocitarios, comenzando tratamiento con tacrolimus, como inmunosupresor de base. Se mantuvo hipertenso de manera casi constante, debiéndose proceder a triple medicación.

No habiendo normalizado la creatinina sérica (1,6 mg/dl), a los 13 días postrasplante se realiza biopsia renal cuyos resultados revelaron necrosis tubular aguda sin signos de rechazo agudo.

Medicación al alta: Tacrolimus 5 mg por día, micofenolato sódico 1440 mg por día, esteroides, carvedilol 25 mg por día, amlodipina 5 mg por día, trimetoprima-sulfametoxazol tres veces por semana, valganciclovir 900 mg por día

Laboratorio a los 15 días del postrasplante: HTC: 33 %; Hemoglobina: 10.7g/dL; Leucocitos: 6200 mm³; Plaquetas: 343000 mm³; Glucemia: 133 mg/dL; urea: 62 mg/dl; Creatinina: 1.6 mg/dl; Sodio: 133 mEq/l; Potasio: 4.7 mEq/l; nivel de tacrolimus en sangre: 10.5 ng/ml

Persistió estable en su función renal. A los seis meses de la cirugía, el laboratorio mostraba: HCT: 39%; Leucocitos: 4900 mm³; Plaquetas: 391 mm³; Glucemia: 109 mg/dL; Urea: 47 mg/dl; Creatinina: 1.7 mg/dl; Calcemia: 11.4 mg/dL; Fosfatemia: 4.8; Colesterol: 304 mg/dl; HDL-C: 66 U/L; Triglicéridos: 255 mg/dL; Proteinuria: negativa; Peso corporal: 89 Kg; PS/PD: 120/75 mmHg. Se inició tratamiento con rapamicina, por intolerancia al micofenolato.

Siete meses posteriores al trasplante, y dado que mostraba aumento de la creatinina, se realizó biopsia renal, que mostró rechazo celular. Se trató con pulsos de esteroides, mejorando el cuadro. Responde con caída de creatinina a 2,0 mg/dl. Se realiza cambios en el esquema inmunosupresor. Queda medicado con rapamicina, micofenolato y esteroides.

A los 9 meses del trasplante, y al mes de retirado el inhibidor de calcineurina (tacrolimus), se observa aumento de la creatinina por lo que se decide nueva biopsia, (Figura

1 y 2) que muestra hasta 8 glomérulos con histoarquitectura conservada. El epitelio tubular presenta células con megacariosis e hiper cromatismo nuclear asociado a la presencia de infiltrados inflamatorios linfoplasmocitarios intersticiales que migran a través de los túbulos.

Sector vascular normal. inmunofluorescencia negativa: compatible con infección por virus BK. Ecografía renal y ecodoppler renal: normal. Se realizó PCR en tiempo real de virus BK en plasma y orina que fue fuertemente positivo. Se redujo dosis de MMF por una semana hasta su suspensión, disminuyendo el esteroide a 6 mg por día, así como la rapamicina a 4 mg por día.

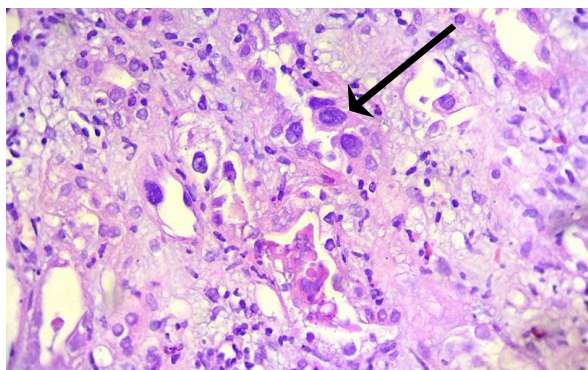


Figura 1

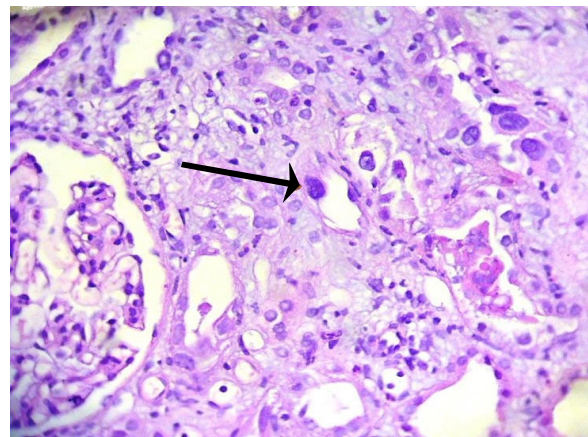


Figura 2

En ambas imágenes se observa la megacariosis propia de la inclusión viral por virus BK (flechas). Los núcleos grandes son virus infectando las células tubulares.

CONCLUSIONES

El virus BK es un poliomavirus humano asociado a viruria, viremia, ulceraciones ureterales, estenosis ureteral, cistitis hemorrágica (casi exclusivo del trasplante de stem cells hematopoyéticas) y, la más temida de las complicaciones, la nefropatía por virus BK (9). Esta última raramente se la observa en trasplantes no renales, sugiriendo que existen condiciones propias del trasplante renal que predisponen a esta enfermedad (manipulación durante el acto quirúrgico, perfusión del órgano durante la procuración y el implante).

La forma de presentación de la nefropatía es por un aumento de los niveles de creatinina en sangre, similar a lo que sucede en el contexto del rechazo agudo. Es por eso que se debe tener un alto nivel de sospecha ya que los tratamientos son distintos (en el rechazo se deben realizar dosis alta de esteroides mientras que el tratamiento de BK es mediante reducción de la inmunosupresión) (10).

Las formas de diagnóstico de esta complicación postrasplante renal son: examen de orina buscando las decoy cells (Figura 3), células uroepiteliales cargadas de virus (prueba altamente sensible pero con un bajo valor predictivo positivo), amplificación de ADN del virus mediante PCR en sangre y orina (Figura 4) (11) y la visualización del virus directamente en el injerto renal ante una biopsia (12). (Figuras antes descriptas).

La PCR en sangre positiva se correlaciona con riesgo alto de nefropatía asociada al virus.

Los principales factores de riesgo demostrados de nefropatía por virus BK son el número de mismatches (incompatibilidades en el número de antígenos), pulsos de esteroides como terapéutica del rechazo y tratamiento de mantenimiento con tacrolimus y micofenolato. Este último esquema de tratamiento es el más utilizado en la actualidad por los distintos grupos de trasplante, siendo el factor de riesgo que con más frecuencia aparece en las distintas publicaciones (13).

El tratamiento que más se acepta de esta complicación es la reducción de la inmunosupresión global en un intento por restaurar parcialmente la capacidad inmunológica del paciente (14).

Existen tratamientos alternativos con drogas tales como la leflunomida, el cidofovir, la ciprofloxacina, pero sólo contamos con reportes aislados de estos últimos que obligan a ser cautos con sus indicaciones (15).

Si bien el pronóstico está determinado por el grado de compromiso de la función renal así como la magnitud de la

lesión histopatológica, la pérdida del injerto se puede observar en el 50% de los casos, entre los 6 y 60 meses posteriores al diagnóstico.

Recientemente se ha incorporado un estudio de laboratorio muy útil para el seguimiento de pacientes portadores de esta complicación, que es la carga viral. Cabe aclarar que contamos con dicho estudio en nuestra ciudad, en el laboratorio donde trabaja uno de los autores.

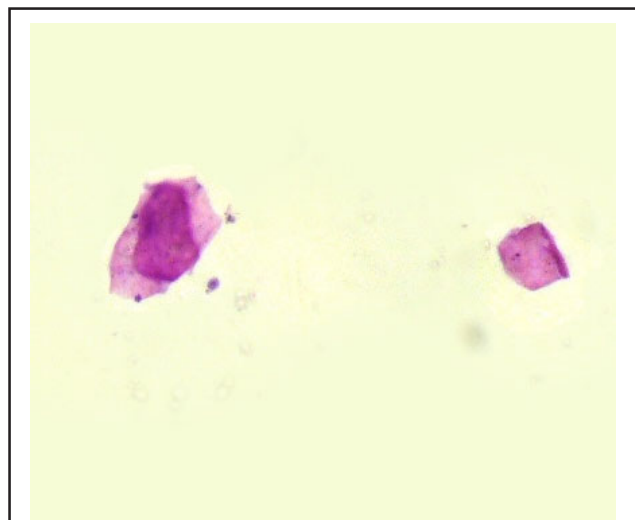


Figura 3
PAP en orina mostrando las "decoy cells".

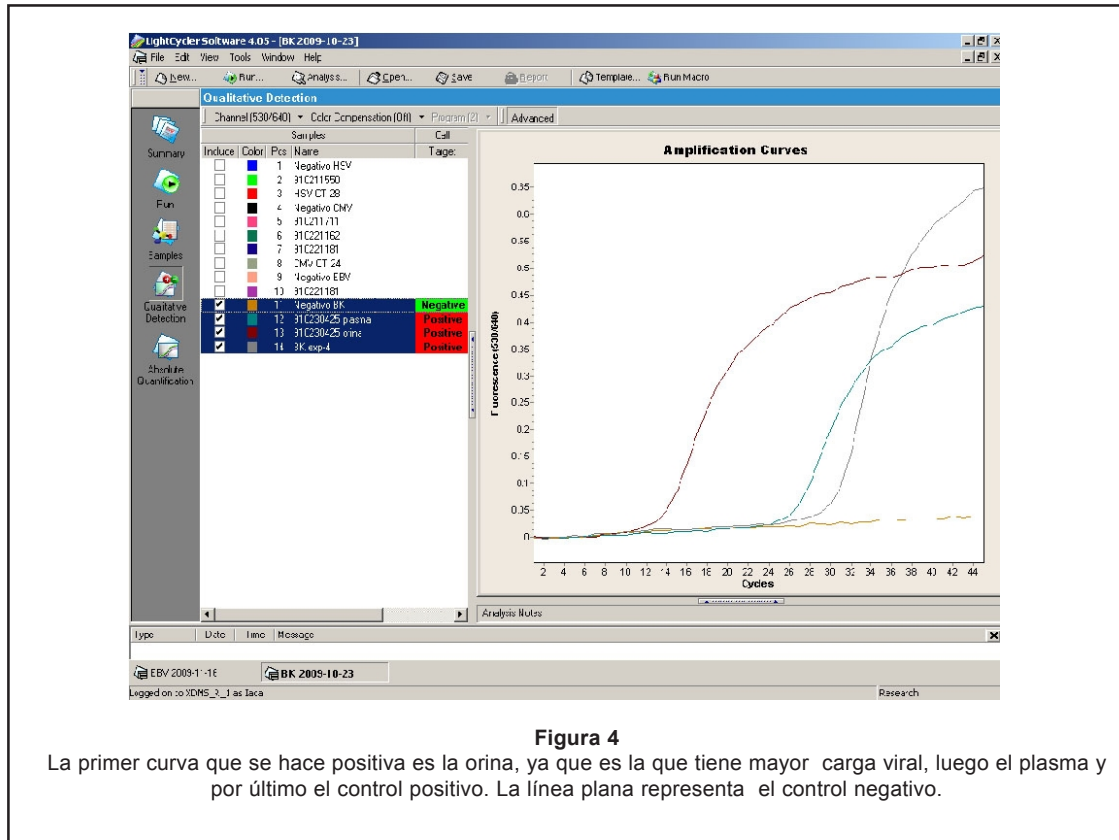


Figura 4

La primer curva que se hace positiva es la orina, ya que es la que tiene mayor carga viral, luego el plasma y por último el control positivo. La línea plana representa el control negativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-51.
2. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002;347:488-96.
3. Fishman JA. BK virus Nephropathy- polyomavirus adding Insult to Injury. *N Engl J Med* 2002; 347:527-30.
4. Fishman JA Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2007; 357:2601-14.
5. San Juan Garrido R, Aguado R, Diaz-Pedroche C A Review of Critical Periods for Opportunistic Infection in the New Transplantation Era. *Transplantation* 2006;82:1457-62.
6. Prince O, Savic S, Michael Dickenmann M, et al. Risk factors for polyoma virus nephropathy *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1024-33.
7. Arias LF, Alvarez T, González J, et al Virus BK en injertos renales: evidencia histológica de la infección. *Nefrología* 2004; Vol XXIV N° 5: 480-5
8. Stefan S, Michael M, Adrian E, et al Transient allograft dysfunction from immune reconstitution in a patient with polyoma BK-virus-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2386-90.
9. Egli A, Binggeli S, Sohrab Bodaghi S, et al. Cytomegalovirus and polyomavirus BK posttransplant Nephrol Dial Transplant 2007; 22 [Suppl 8]: 72-82.
10. Mengel M, Magali Marwedel M, Radermacher J, et al Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1190-6.
11. Pang X, Doucette K, Leblanc B, et al Monitoring of Polyomavirus BK Virus Viruria and Viremia in Renal Allograft Recipients by Use of a Quantitative Real-Time PCR Assay: One-Year Prospective Study. *J of Clin Microb* 2007; Vol 45 N° 11: 3568-73.
12. Kotton CN and Fishman JA. Viral Infection in the Renal Transplant Recipient. *J Am Soc Nephrol* 2005; 6:1758-74.
13. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC Clinical Course of Polyoma Virus Nephropathy in 67 Renal Transplant Patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2145-51.
14. Bohl DL, Brennan DC BK .Virus Nephropathy and Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*2007; 2:S36-46.
15. BJORANG I O, TVEITAN I H, MIDTVEDT K, et al. Case Report Treatment of polyomavirus infection with cidofovir in a renal-transplant recipient *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2023-25