

## CISTITIS POR POLIOMA VIRUS EN PACIENTE TRASPLANTADO RENAL

Dres. J. Ibáñez\*, L. Garcia Chervo\*, Z. Balbarrey\*\*, C. Sarquis\*\*\*

### INTRODUCCION

El trasplante es el tratamiento de elección en pediatría ante la progresión irreversible de la enfermedad renal<sup>1</sup>. En la última década numerosos esfuerzos fueron realizados para mejorar la supervivencia tanto de los pacientes como del injerto. La nefropatía por poliomavirus es una complicación que provoca deterioro de la función y posterior pérdida del injerto. Ha sido descrita en la última década y adquiere cada día mayor relevancia<sup>2</sup>. Esta patología, poco conocida previamente, ha sido seguramente responsable de una alta morbilidad en los pacientes trasplantados.

### Caso clínico

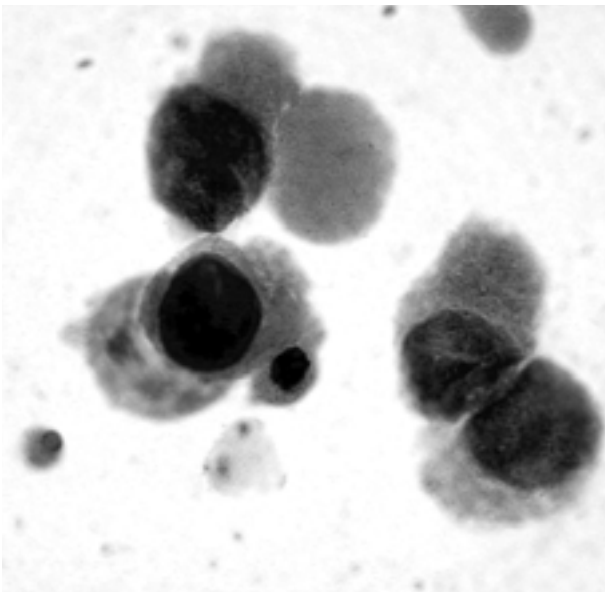
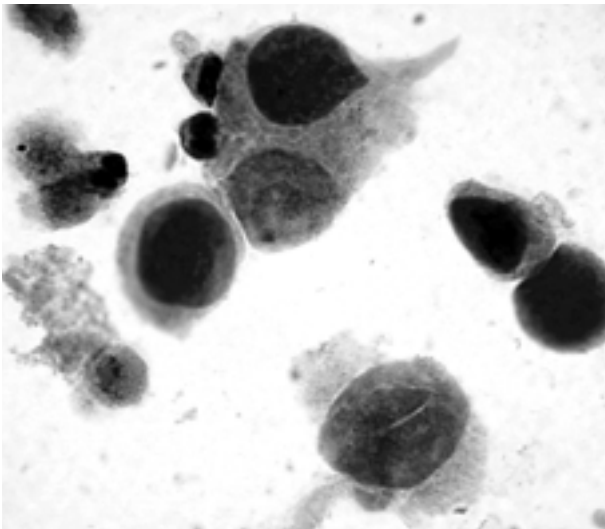
Paciente de 9 años de edad con diagnóstico de fallo renal terminal secundario a síndrome urémico hemolítico que recibió trasplante renal proveniente de un dador cadavérico 20 meses previos a su enfermedad actual. Bajo un régimen inmunosupresor de mantenimiento con Ciclosporina A (CsA), Meprednisona y Acido Micofenólico se presenta a la consulta manifestando disuria, urgencia miccional, macrohematuria, tenesmo vesical y enuresis secundaria. El examen clínico fue normal y en el análisis de la orina completa se encontró leucocituria (sin eosinofilia), piuria con pH ácido, proteinuria ++ y hematuria +++++. El cultivo de orina fue negativo para gérmenes habituales y BAAR. La ecografía

del riñón trasplantado fue de características normales, sin dilatación de la vía urinaria, y vejiga de paredes engrosadas (Figura 1). La citología urinaria fue positiva para células "decoy" (Figuras 2 y 3). La PCR para virus BK fue positiva en orina y negativa en sangre y tejido renal. La biopsia renal presentó nefropatía crónica del trasplante GII. Con diagnóstico de cistitis por virus BK se disminuyó la dosis de CsA y se reemplazó el Acido Micofenólico por Azatioprina. Los síntomas desaparecieron paulatinamente en el primer mes, se normalizó la ecografía vesical y la PCR en orina se negativizó a los 3 meses, permaneciendo en la actualidad asintomático luego de 3 años de seguimiento.



Figura 1: Ecografía vesical: engrosamiento de la pared de la vejiga.

Servicio de Nefrología\*, Anatomía Patológica\*\* e Infectología\*\*\*. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.



**Figuras 2 y 3:** Citología urinaria (HE 1000x) células con núcleo grande, hiper cromático, con aspecto homogéneo y alteración de la relación núcleo-citoplasma (decoy cells).

El poliovirus es un virus ADN miembro de la familia de los papovavirus<sup>3</sup>. Los seres humanos son los huéspedes naturales de dos de las especies más conocidas del poliovirus: el BK virus (BKV) y el JC virus (JCV). La denominación de BK y JC corresponden a las iniciales de los pacientes en quienes fueron aislados por primera vez<sup>4</sup>.

Estos virus están ampliamente distribuidos en toda la población mundial. La primoinfección, adquirida en la primera infancia, es clínicamente inaparente en individuos inmunocompetentes. En el contexto de inmunosupresión y otros factores predisponentes, el BKV y JCV pueden reactivarse y adquirir relevancia clínica.

El BKV está considerado como un patógeno principalmente de los pacientes trasplantados

de médula ósea, riñón y corazón; en tanto que el JCV es un patógeno del sistema nervioso central de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (HIV) en quienes puede causar Leucoencefalopatía progresiva multifocal<sup>4</sup>.

El BKV tiene un tamaño de 45 a 55 nm y una doble cadena de ADN que se replica en el núcleo de las células huésped. Se estima que a los 3 años de edad la mitad de los niños ya tienen anticuerpos, cifra que alcanza el 90% en la población adulta. La transmisión es posiblemente por vía respiratoria u oral-entérica y luego de la primoinfección asintomática el virus permanece latente en las células del epitelio parietal de la cápsula de Bowman, las células epiteliales de los túbulos colectores, el epitelio transicional de los cálculos renales, la pelvis renal y del tracto urinario. Su reactivación puede causar nefropatía, estenosis ureteral y cistitis hemorrágica. En los pacientes que reciben un injerto renal, el virus también puede ingresar a través del órgano trasplantado y dar lugar a una primoinfección<sup>1,3,4</sup>.

Como factores de riesgo responsables de la replicación viral se mencionan los esquemas inmunosupresores de mantenimiento, características propias del paciente y del órgano trasplantado.

La mayoría de los pacientes relacionados recibían como parte de su esquema inmunosupresor de mantenimiento Tacrolimus (TAC) y Mofetil Mifofenolato (MMF), sugiriendo que esta combinación es particularmente potente y expone a los pacientes a una sobre inmunosupresión. Sin embargo hay casos de nefropatía por BKV en pacientes que recibían otras drogas inmunosupresoras, como Ciclosporina (CsA) o Rapamicina (RAPA). Por lo tanto, parece ser que cualquiera de las drogas inmunosupresoras empleadas como terapia de mantenimiento están vinculadas a la infección por BKV<sup>4</sup>. Respecto a la Gammaglobulina Antilinfocítica (GAL) depende de la situación clínica en la que fue empleada. La administración de GAL como terapia de inducción no fue asociada significativamente a viruria, viremia o nefropatía por BKV. Por el contrario, el empleo de GAL como terapia del rechazo celular agudo corticorresistente está asociada con replicación viral en pacientes que recibían terapia de mantenimiento con TAC y MMF<sup>5</sup>. Los episodios previos de rechazo y el uso de pulsos de esteroides EV para el tratamiento de rechazo fueron asociados a mayor riesgo de viruria, viremia y nefropatía por BKV<sup>6</sup>.

Otros factores de riesgo involucrados son la seronegatividad previa al trasplante en receptores pediátricos (aunque la seropositividad no protege contra la replicación viral o viremia), la po-

bre compatibilidad entre receptor-donante y el empleo de catéteres ureterales<sup>2</sup>.

### Manifestaciones clínicas

En la mitad de los pacientes adultos trasplantados renales (TxR) a quienes se les realiza screening de orina para BKV presentan viruria asintomática, aunque puede observarse una piuria estéril. Los niveles elevados y sostenidos de replicación viral pueden provocar necrosis de las células tubulares con denudación de la membrana basal, fuga del líquido intratubular al intersticio renal y finalmente atrofia tubular y fibrosis intersticial irreversible (Nefropatía por BKV). La manifestación clínica de esta entidad es la disfunción del injerto que imita a un episodio de rechazo agudo o toxicidad por drogas<sup>7</sup>. La prevalencia de la misma en la población adulta TxR es del 1 al 8%, la mayoría casos aparecen en los primeros 6 meses posteriores al trasplante y llevan a pérdida del injerto hasta en el 60% de los pacientes.

Otra de las manifestaciones clínicas es la obstrucción ureteral debido a ulceración y estenosis de la anastomosis ureteral. Ha sido reportada en un 3% de los pacientes TxR y puede aparecer entre los 50 a 300 días posteriores al trasplante.

Por último la cistitis hemorrágica por BKV es una entidad que se observa más a menudo en pacientes trasplantados de médula ósea pero también fue descrita en receptores de un TxR con una prevalencia menor que la nefropatía. La sintomatología típica es la descrita en el caso clínico presentado y puede aparecer en cualquier momento del post trasplante. En los receptores de médula ósea, la aparición temprana y transitoria de una cistitis hemorrágica es debida generalmente a toxicidad de los agentes quimioterápicos, por el contrario, el BKV puede ser el responsable de la aparición de cuadros tardíos y de mayor duración de la enfermedad<sup>8</sup>.

### Diagnóstico

En el examen citológico de una muestra de orina, con microscopía de luz y tinción con hematoxilina-eosina (HE) pueden observarse células con núcleos grandes, hiper cromáticos, con aspecto homogéneo y alteración de la relación núcleo-citoplasma (decoy cells) compatibles con lesión citopática viral. Estas células son causadas por la activa replicación del BKV en el epitelio del tracto urinario. A menudo están presentes antes que ocurra la enfermedad, son un marcador morfológico poco específico de replicación viral pero no de enfermedad (Figuras 2 y 3)

La reacción en cadena de polimerasa (PCR) en orina para BKV es otro marcador para el diagnós-

tico de replicación viral con una alta sensibilidad (100%) y especificidad (95%). La citología urinaria y la PCR tienen un alto valor predictivo negativo (100%) y puede ser empleada como test de screening.

La PCR en plasma que indica replicación viral activa en el huesped, es altamente sensitiva (100%) y específica (88%) en receptores adultos, sin embargo, en los niños puede ser positiva debido a la infección primaria con viremia. Por lo tanto, la PCR en plasma para BKV en receptores pediátricos, puede no tener alto valor predictivo para cuantificar replicación viral.

El diagnóstico definitivo de enfermedad por BKV requiere del examen histopatológico del tejido renal. Técnicas inmunohistoquímicas, microscopía electrónica o PCR del tejido biopsiado ayudan al diagnóstico de enfermedad por BKV.

### TRATAMIENTO

No está claro si los pacientes con viremia o viruria asintomáticos requieren alguna intervención terapéutica específica. La reducción de la inmunosupresión con vigilancia estricta de la aparición de rechazo es la indicación adoptada en la mayoría de las publicaciones.

No hay una estrategia uniforme de cómo reducir la inmunosupresión, cambiando el esquema inmunosupresor de mantenimiento, reduciendo la dosis de un único fármaco o de todos los fármacos. El reemplazo del ácido micofenólico por Azatioprina y la reducción de un 30% de la dosis de CsA o el reemplazo de Tacrolimus por dosis bajas de CsA son las estrategias más empleadas.

Estas medidas pueden ser insuficientes para el control de la replicación viral en pacientes de alto riesgo o con episodios recurrentes. Se demostró que el Cidofovir tiene actividad in-vitro frente a varias cepas de poliomavirus y ha sido empleado en varios pacientes con nefropatía por BKV como terapia antiviral a una dosis de 0.25 a 0.33 mg/kg cada 2 a 3 semanas. Esta dosis es menor a la recomendada para el tratamiento de la retinitis por Citomegalovirus en pacientes con HIV, debido a su nefrotoxicidad. La eficacia de las dosis bajas de Cidofovir para reducir la viremia ha sido demostrada hasta en el 81% de los pacientes. Sin embargo, la disminución espontánea de la carga viral luego de reducir la inmunosupresión también fue demostrada en el 73% de los pacientes, cifras que no muestran diferencias estadísticamente significativas. Por ende, son necesarios estudios controlados para evaluar las indicaciones, dosis, duración de la terapia y eficacia del empleo de Cidofovir<sup>1,2</sup>.

El diagnóstico temprano de la replicación viral y la diferenciación con el rechazo celular agu-

do son de suma importancia debido a que las medidas terapéuticas a adoptar con respecto a la inmunosupresión son opuestas.

Es fundamental la vigilancia estrecha y continua en todos los pacientes trasplantados y la adecuada dosificación en forma individualizada de las drogas inmunosupresoras para evitar las infecciones oportunistas.

## REFERENCIAS

1. Accott P, Hirsch H. BK virus infection, replication and diseases in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* (2007) 22:1243-1250.
2. Hirsch H, Brennan D, Drachenberg C, Ginevri F, Gordon J, Lima-ye A, Mihatsch M, Nিকেleit V. and Trofe J. Polyomavirus-Associated Nephropathy in Renal Transplantation: Interdisciplinary Analyses and Recommendations. *Transplantation* (2005) 79:1277-1285.
3. Pahari A, Rees L. BK virus-associated renal problems. Clinical implications. *Pediatr Nephrol* (2003) 18:743-148.
4. Eash S, Manley K, Gasparovic M, Querbes W. and Atwood J. The human polyomaviruses. *Cellular and Molecular Life Sciences* (2006) 63:865-876.
5. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002; 347: 488-496.
6. Mengel M, Marwedel M, Radermacher J. Incidence of polyoma virus nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1190-1193.
7. Nিকেleit V, Hirsch H, Binet F, Gudat F. And Dalquen P. Polyomavirus infection of renal allograft recipients: from latent infection to manifest disease. *J. Am. Soc. Nephrol* (1999) 10:1080-1089.
8. Goddard A, Saha V. Late-onset hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation: a case report. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14:2735.