

Infeción por virus BK en paciente pediátrico trasplantado renal

R. BONAVENTURA^{1*}, A. VÁZQUEZ², A. EXENI², K. RIVERO¹, M.C. FREIRE¹

¹Servicio de Neurovirología, Dpto Virología, INEI, ANLIS- Dr. C. Malbrán, Av. Vélez Sarsfield 563 (1281) Capital Federal,

²Servicio de Nefrología, Hospital de Niños de San Justo, Provincia de Buenos Aires.

*Correspondencia. E-mail: rbonaventura@anlis.gov.ar

RESUMEN

El poliomavirus humano BK causa infección primaria asintomática en la niñez, estableciendo latencia principalmente en el tracto urinario. En individuos con alteración en la inmunidad celular se puede producir su reactivación desencadenando patología a nivel renal. Por estas razones es particularmente importante en la población pediátrica trasplantada renal, en la que puede producir la infección primaria cuando el paciente está inmunosuprimido. En nuestro trabajo se realizó el seguimiento de un paciente de 5 años trasplantado renal en octubre de 2003 que 45 días post-trasplante sufrió un deterioro del órgano injertado. Desde la fecha del trasplante hasta junio de 2004 se produjeron 3 episodios de alteración en la función renal, durante los cuales se analizaron muestras de sangre, orina, biopsia renal y líquido de linfocelo. Para el diagnóstico diferencial entre rechazo agudo versus causa infecciosa se emplearon técnicas de detección para los virus BK, CMV y ADV, además del estudio citológico del tejido renal. Los resultados obtenidos junto con la clínica del paciente indican un probable caso de infección por BK. La importancia de realizar el diagnóstico diferencial entre rechazo agudo y la infección por BK radica en que la conducta en cuanto a la terapia inmunosupresora es opuesta en cada caso.

Palabras clave: virus BK, trasplantado renal, nefropatía

SUMMARY

BK virus infection in a pediatric renal transplant recipient. BK Human Polyomavirus causes an asymptomatic primary infection in children, then establishing latency mainly in the urinary tract. Viral reactivation can lead to renal pathology in individuals with impaired cellular immune response. This is particularly important in pediatric transplant recipients, who can suffer a primary infection when immunosuppressed. We followed up the case of a 5 years old patient who received a renal transplant in October 2003, and presented damaged graft 45 days after the intervention. The patient suffered 3 episodes of renal function failure between October 2003 and June 2004. Blood, urine, renal biopsy and lymphocyte liquid samples were analyzed. A differential diagnosis between acute rejection and infectious causes was established by testing for BK, CMV and ADV viruses, and the cytological study of renal tissue. Laboratory findings together with clinical signs suggest the patient was infected by BK virus. As a final consideration, the great importance of differentiating between acute rejection and BK infection is emphasized, since immunosuppressant management is opposite in each case.

Key words: BK virus, renal transplant, nephropathy

El poliomavirus humano BK, miembro de la familia *Poliomaviridae*, es endémico en el mundo, presentando una seroprevalencia del 80% en adultos. La infección primaria por este virus ocurre en la infancia, teniendo su pico máximo en niños de 2 a 5 años. Luego de su ingreso al organismo, el virus permanece latente en el tracto urinario principalmente, además de linfocitos B, hígado, pulmón y cerebro. En individuos con alteración en la inmunidad celular el virus puede reactivarse. Por estas razones es particularmente importante estudiarlo en la población pediátrica trasplantada renal, en la cual puede producir la infección primaria cuando el paciente está inmunosuprimido (12, 13, 15).

Dado que entre un 10 y un 60% de los trasplantados renales presenta infección por el virus BK, y que a con-

secuencia de ésta puede producirse nefropatía del injerto en un 5% de los casos (el 45% de ellos pierde el órgano, el resto aumenta en un 150% su nivel de creatinina sérica) (2, 14, 17), es importante el diagnóstico temprano para un mejor monitoreo y tratamiento de dichos casos.

Existen factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía asociada a BK, los cuales dependen del paciente (seroestatus, edad, estado inmunológico), del órgano trasplantado (mismatch de HLA, infección latente, estado de daño/regeneración) y de las características de la cepa viral involucrada (9).

En nuestro estudio se realizó el seguimiento de un paciente pediátrico trasplantado renal en octubre de 2003, que un mes y medio post trasplante sufrió un deterioro del órgano injertado.

El caso estudiado es de un paciente de sexo masculino de 4 años y 8 meses de edad que concurrió desde Paraguay en insuficiencia renal crónica terminal secundaria a esclerosis focal y segmentaria. Inició diálisis peritoneal el 13 de agosto de 2001 y se inscribió en la lista de trasplante renal en mayo de 2003.

El trasplante renal se llevó a cabo el 9 de octubre de 2003 con riñón proveniente de donante cadavérico femenino de 24 años. La terapia inmunosupresora comenzó con Gammaglobulina durante 12 días y como mantenimiento se administró ciclosporina-micofenolato-corticoides. El órgano presentó compatibilidad A32/DR1 y mismarch DR13. Tanto la donante como el receptor eran positivos para Citomegalovirus (CMV) por lo que se administró Ganciclovir endovenoso durante 12 días y luego por vía oral 3 meses. El paciente recibió el alta médica a los 11 días post-trasplante con nivel de creatinina del 0,74mg%.

Para su seguimiento se estudiaron muestras de sangre, orina, biopsia renal y líquido de linfocele. Las técnicas utilizadas para su estudio fueron: Inmunofluorescencia para detección de antígeno precoz (Ag pp65) y tardío de CMV, urocitología y PCR en formato anidado (*nested-PCR*) específica para Adenovirus (ADV) (1), CMV (3) y BKV (fragmento amplificado correspondiente a una porción del gen que codifica para el antígeno T grande) (5).

Durante el seguimiento se produjeron tres episodios de alteración de la función renal (Tabla 1).

En el primero, ocurrido en noviembre de 2003, el paciente presentó cistitis hemorrágica con función renal normal. Se realizó en orina *nested-PCR* para CMV, BKV y ADV siendo positivas; y urocitología con células decoy positivas (células tubulares renales con inclusiones virales en el núcleo típicas de infección por Poliomavirus) (6). En sangre el Ag pp65 fue positivo.

Debido a los resultados de laboratorio, la clínica del paciente y el antecedente de CMV se decidió administrar Ganciclovir por vía endovenosa durante 14 días para luego retomar la terapia por vía oral, observándose mejora de la clínica.

En el segundo episodio, en marzo de 2004, el paciente presentó deterioro de la función renal con dilatación de la vía urinaria. El estudio de orina dio como resultado urocitología con células decoy positivas y *nested-PCR* para CMV y BKV positivo, y ADV negativo. En sangre el Ag pp65 negativizó. Se realizó biopsia renal en la que se observó rechazo de grado I por estudio citológico, Ag precoz y tardío de CMV negativos, *nested-PCR* para BKV negativo (hay que tener en cuenta que el virus BK se distribuye en forma de parches en el tejido renal) (4,7) y *nested-PCR* para CMV positiva. Se disminuyó la inmunosupresión rotando las drogas, por sospecha de infección por BK.

Finalmente, en junio de 2004 se produjo el tercer episodio, observándose alteración de la función renal y la presencia de linfocele ecográfico que se drenó quirúrgicamente dado el tamaño alcanzado. El líquido de linfocele fue analizado para gérmenes habituales por cultivo que fue negativo, y por *nested-PCR* para BKV y CMV que fueron positivas. En sangre el Ag pp65 fue negativo nuevamente, y en orina permanecieron las células decoy. Se continuó con el descenso de la inmunosupresión, mejorando el nivel de creatinina. Como dato adicional, cabe mencionar que en un control de rutina en diciembre de 2004 no se observaron células decoy en orina.

La presencia de factores de riesgo tales como la edad del paciente, la incidencia de este tipo de infección en transplantados renales y el mismatch de HLA entre el órgano recibido y el del paciente, en conjunto con el hallazgo de células decoy y del genoma viral de BKV tanto en orina como en el linfocele, las características del tejido renal analizado y la mejoría luego de la disminución en la terapia inmunosupresora, indican un caso probable de infección por BKV post-trasplante renal.

Los hallazgos de CMV se deberían a reactivación asintomática; ya que el paciente era CMV positivo previo al trasplante y la clínica no se correlaciona con la infección por este virus (no presentaba leucopenia, enfermedad pulmonar, fiebre o coriorretinitis). El episodio de cistitis hemorrágica coincidió con antigenemia positiva

Tabla 1. Evolución clínica y bioquímica de la infección por virus BK

Fecha episodio	Características clínicas	PCR			Antigenemia (Ag. pp65)	Células decoy	Interpretación clínica
		BKV	CMV	ADV			
Noviembre 2003	Cistitis hemorrágica	+(1)	+(1)	+(1)	+(5)	+	Infección activa por CMV
Marzo 2004	Deterioro de la función renal	+(1) -(2)	+(1) +(2)	-(1) NR(4)	-(5) -(2)	+	Infección activa por BK
Junio 2004	Deterioro de la función renal y linfocele	+(3)	+(3)	NR(4)	-(5)	+	Infección activa por BK

¹Orina, ²Biopsia Renal, ³Líquido de linfocele, ⁴NR: No Realizado, ⁵Sangre

para CMV, clínica compatible y mejoró con el tratamiento con Ganciclovir por lo que se considera que el agente etiológico de dicho cuadro clínico fue CMV. Por el contrario, en los dos episodios siguientes la detección de los Ag de CMV fue negativa, tanto en sangre como en biopsia renal, y el paciente ya no presentaba clínica de CMV.

El linfocele es una complicación post-trasplante renal que se produce por acumulación de linfa proveniente de los vasos linfáticos del riñón trasplantado o del receptor. Se presenta como una de las características clínicas de la nefropatía por BK y su asociación causal no se encuentra actualmente establecida (10, 12).

Determinar el diagnóstico de infección por virus BK en trasplantados renales es de suma importancia para diferenciarlo del rechazo agudo, con el que a menudo es confundido, ya que las medidas a tomar en cuanto a la inmunosupresión son opuestas en ambos casos. Si se trata de rechazo agudo se debe aumentar la terapia inmunosupresora, mientras que en la infección por BK la conducta a seguir es disminuir la inmunosupresión para que el propio sistema inmunológico pueda clarificar al virus del organismo (8, 10, 16). Por otro lado, no se dispone de una terapia antiviral para tratar esta infección, si bien en varios casos se demostró que el uso de cidofovir puede resultar efectivo (8, 19).

Según se describe en la bibliografía, es de vital importancia determinar la presencia del virus en sangre y su cuantificación para arribar a un diagnóstico de mayor certeza y establecer el pronóstico del paciente (8, 11, 18, 19). En este sentido se están realizando trabajos en nuestro laboratorio para disponer de una técnica cuantitativa al servicio de las entidades que realizan trasplantes renales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avellón A, Pérez P, Aguilar JC, Ortiz de Lejarazu R, Echeverría JE (2001) Rapid and sensitive diagnosis of human adenovirus infections by a generic polymerase chain reaction. *J. Virol. Methods* 92: 113-120.
2. Binet I, Nিকেleit V, Hirsch HH, Prince O, Dalquen P, Gudat F *et al.* (1999) Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation* 67(6): 918-922.
3. Casas I, Tenorio A, Echevarría JM, Klapper PE, Cleator GM (1997) Detection of enteroviral RNA and specific DNA of herpesviruses by multiplex genome amplification. *J. Virol. Methods* 66: 39-50.
4. Chesters PM, Heritage J, McCance DJ (1983) Persistence of DNA sequences of BK virus and JC virus in normal human tissues and in diseased tissues. *J. Infect. Dis.* 147: 676-684.
5. Fedele CG, Ciardi M, Delia S, Echevarría JM, Tenorio A (1999) Multiplex polymerase chain reaction for the simultaneous detection and typing of polyomavirus JC, BK and SV40 DNA in clinical samples. *J. Virol. Methods* 82: 137-144.
6. Fogazzi GB, Cantú M, Saglimbeni L (2001) "Decoy cells" in the urine due to polyomavirus BK infection: easily seen by phase-contrast microscopy. *Nephrol. Dial. Transplant* 16:1496-1498.
7. Heritage J, Chesters PM, McCance DJ (1981) The persistence of papovavirus BK DNA sequences in normal human renal tissue. *J. Med. Virol.* 8: 143-150.
8. Herman J, Van Ranst M, Snoeck R, Beuselinck K, Lerut E, Van Damme-Lombaerts R (2004) Polyomavirus infection in pediatric renal transplant recipients: evaluation using a quantitative real-time PCR technique. *Pediatr. Transplant.* 8(5): 485-492.
9. Hirsch HH (2003) BK virus replication and disease in solid organ transplant recipients: an update. *Curr. Opin. Organ. Transpl.* 8: 262-268.
10. Howell DN, Smith S, Butterly DW, Klassen PS, Krigman HR, Burchette JL Jr. *et al.* (1999) Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* 68: 1279-1288.
11. Limaye AP, Jerome KR, Kuhr CS, Ferrenberg J, Huang ML, Davis CL *et al.* (2001) Quantitation of BK virus load in serum for the diagnosis of BK virus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *J. Infect. Dis.* 183: 1669-1672.
12. Lin PL, Vats AN, Green M (2001) BK virus infection in renal transplant recipients. *Pediatr. Transplantation* 5: 398-405.
13. Major EO (2001) Human Polyomavirus. En: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE (Ed), *Fields Virology* (fourth edition, versión digital), Lippincott Williams & Wilkins, Estados Unidos, p. 2175-2196.
14. Nিকেleit V, Hirsch HH, Zeiler M, Gudat F, Prince O, Thiel G *et al.* (2000) BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol. Dial. Transplant.* 15: 324-332.
15. Priftakis P (2001) Studies on human polyomavirus infection in immunosuppressed patients and in patients with polyoma related tumors. Department of Oncology-Pathology, Division of Experimental Oncology, Cancer Center Karolinska, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden. Tesis doctoral.
16. Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, Shapiro R, Vivas C, Jordan M *et al.* (1999) Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 67: 103-109.
17. Randhawa PS, Anthony MD J., Demetris M.D. (2000) Nephropathy Due to Polyomavirus Type BK. *N. Engl. J. Med.* 342: 1361-1363.
18. Randhawa PS, Ho A, Shapiro R, Vats A, Swalsky P, Finkelstein S *et al.* (2004) Correlates of quantitative measurement of BK polyomavirus (BKV) DNA with clinical course of BKV infection in renal transplant patients. *J. Clin. Microbiol.* 42: 1176-1180.
19. Vats A, Shapiro R, Randhawa PS, Scantlebury V, Tuzuner A, Saxena M *et al.* (2003) Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults. *Transplantation* 75: 105-112.