

Infección por Poliomavirus en pacientes trasplantados renales del Hospital Carlos Andrade Marín, enero 2013 a diciembre 2014

¹María Belén Torres Santander, ²Manuel Guañuna, ³Nancy Garcés.

¹Médico Postgradista Becaria nivel 5 | Universidad San Francisco de Quito,
Hospital Carlos Andrade Marín.

²Médico Tratante del área de Trasplante Renal | Hospital Carlos Andrade Marín.

³Médico Tratante del área de Trasplante Renal | Hospital Carlos Andrade Marín.

Enviado: 06-05-2015 | Aceptado: 30-11-2016

Resumen

Introducción: La nefropatía del poliomavirus tipo BK, o nefropatía por VBK, se asocia a disfunción del injerto renal teniendo como factor de riesgo del donante, la presencia de virus VBK activo, infección por Citomegalovirus. La presencia de células de Decoy en orina y de virus BK en el plasma son los marcadores de la replicación del virus del polioma.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo observacional en pacientes sometidos a trasplante renal en el período: enero 2013 a diciembre 2014. Los métodos empleados para establecer el diagnóstico incluyeron la determinación de las características clínicas; el hallazgo de células de Decoy en orina; reacción en cadena de polimerasa (PCR) en sangre para detectar el virus BK; inmunohistoquímica en biopsia renal.

Resultados: De 53 pacientes con trasplante renal, cinco desarrollaron nefropatía inducida por virus del polioma humano. De ellos, cuatro tuvieron donante cadavérico y uno, donante vivo relacionado. El deterioro de la función renal se estableció 3 a 7 meses postrasplante, en pacientes que recibieron terapia inmunosupresora a base de micofenolato de mofetil o tacrolimus. De los cinco pacientes en uno se evidenció células de Decoy en orina positivo y todos tenían carga viral plasmática positiva.

Discusión: La nefropatía por Virus BK en pacientes trasplantados renales constituye una infección secundaria relacionada con el rechazo, el diagnóstico se establece con el análisis de marcadores específicos.

Palabras clave: Virus Polioma Humano, Trasplante Renal, Células de Decoy.

Abstract:

Introduction: Polyomavirus type BK (BKV) nephropathy is associated with renal transplant dysfunction, since donors carrying the VBK hold a risk factor of the concurrent cytomegalovirus infection. The presence of Decoy cells in urine and the VBK in plasma are the markers of polyoma virus replication.

Methods: Retrospective observational study focused on patients who received renal transplants in the period between January 2013 to December 2014. In order to make the diagnosis more accurate, we tested for clinical characteristics; the presence of Decoy cells in urine; polymerase chain reaction (PCR) blood test to detect the BK virus and immune histochemical test on renal biopsies.

Results: Of 53 renal transplant patients, five developed nephropathy induced by human polyoma virus. Four received transplants from cadaveric donors and one from a living donor. Renal function deterioration was seen between three to seven months after the renal transplant in those patients receiving immunosuppression with mycophenolate mofetil or tacrolimus. Of the five patients, one tested positive for decoy cells in urine, and they all tested positive for plasmatic viral load.

Discussion: The presence of BKV nephropathy in renal transplant patients is a secondary infection that might cause organ rejection. The diagnosis is made with specific biomarkers.

Keywords: Human Polyomavirus, Renal Transplant, Decoy cells.

Introducción

El virus BK pertenece a la familia Polyomaviridae, que se encuentra estructurada por 12 tipos, de los cuales tres afectan al ser humano: virus BK (VBK) (Poliomavirus hominis tipo 1), virus JC (VJC) (Poliomavirus hominis tipo 2) y virus simio 40 (SV 40). Los VBK y VJC se describieron inicialmente en 1971, aislados de dos pacientes con iniciales de su nombre: B.K. y J.C. respectivamente. Estos virus son miembros del grupo de los papovavirus, que incluye los Papiloma virus humanos¹.

El Virus BK se asocia con la nefropatía por polioma virus, la infección primaria sucede de manera subclínica en la primera década de la vida, con una prevalencia en la población adulta superior al 80%. El origen de infección es exclusivamente humana, su transmisión puede ser fecal oral, respiratoria, transplacentaria o a través de tejidos donados.

Durante la fase virémica, el virus infecta los tejidos, urotelio, tejido linfoide y cerebro, produciendo una infección lítica latente. Después de la transmisión viral natural durante la infancia, el poliovirus subsiste en el tracto urinario con reactivaciones intermitentes y niveles bajos de virus en el 5-10% de los adultos inmunocompetentes².

En individuos inmunocomprometidos la frecuencia de virus BK aumenta al 20-60% y son frecuentes mayores virurias y la aparición de células Decoy (células señuelo) en la orina³. El virus BK puede permanecer en el tracto urogenital por años, especialmente en el riñón, cuando un paciente es sometido a inmunosupresión el virus puede reactivarse y producir cistitis hemorrágica, estenosis ureteral, nefritis túbulo intersticial⁴.

La nefropatía por virus BK, en el paciente trasplantado renal induce a disfunción del injerto renal con la posible pérdida del mismo. Dentro de los factores de riesgo que se asocian a nefropatía por virus BK se han establecido en el donante: presencia de virus BK activo, infección por citomegalovirus; en el receptor incluyen: edad adulta, género masculino, diabetes mellitus, uso de inmunosupresores (3 a 4 drogas), el estado serológico negativo para virus BK, el antígeno leucocitario humano (HLA) del trasplante, el tiempo de isquemia fría y la función retardada del injerto renal⁵⁻⁶. Desafortunadamente las opciones de tratamiento el virus BK son limitadas, y la profilaxis no es efectiva⁷.

Histopatológicamente se observa como inclusiones en el parénquima renal en las células de los túbulos proximales, distales y en el epitelio urotelial. Las inclusiones son exclusivamente intranucleares y hay varios tipos morfológicos diferentes: con núcleos claros de aspecto finamente granular y apariencia en "vidrio esmerilado", con desplazamiento de la cromatina a la periferia del núcleo; una inclusión basófila o anfófila bien definida de material homogéneo ("inclusión sólida"); una inclusión eosinofílica central rodeada por un estrecho halo claro; una masa central irregular, rodeada por un espacio claro o vacío que la separa del anillo de cromatina periférica; típicas inclusiones tipo Cowdry A. Estos tipos de inclusión no representan estadios diferentes de la enfermedad ni parecen tener relación con la severidad de la infección. Estos patrones de inclusión pueden presentarse en cualquier célula⁸⁻⁹.

Materiales y métodos

El diseño utilizado para nuestro estudio fue observacional, descriptivo retrospectivo, de pacientes que fueron sometidos a trasplante renal en el Hospital Carlos Andrade Marín, área de Nefrología, en el período del 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2014. Se incluyó a los pacientes sometidos a trasplante renal de donante vivo relacionado y donante cadavérico. No se incluyeron pacientes sometidos a trasplante renal en unidades prestadoras externas. El estudio no interfirió con el seguimiento y tratamiento post trasplante renal.

Dentro de los métodos para establecer el diagnóstico incluyeron características clínicas que se producen en la infección de poliovirus, células de Decoy en orina, PCR en sangre para detectar virus BK, Inmuno histoquímica en Biopsia renal¹⁰.

Los datos estadísticos fueron analizados mediante una base de datos implementada en el área de trasplante renal, en Microsoft Office Excel.

Resultados

Durante los años 2013 y 2014 se realizaron 53 trasplantes renales, de los cuales 10 fueron de donante vivo relacionado y 43 de donante cadavérico, 31 fueron hombres y 22 mujeres, con un promedio de edad de 41 años.

La característica clínica de los pacientes cuando se determinó el diagnóstico de virus del Poliovirus humano fue deterioro de la función renal con elevación de azoados en 5 pacientes. Hubo presencia de células de Decoy en orina en un paciente (**Figura 1**), reacción en cadena de polimerasa (PCR) con biopsia renal con marcador positivo SV 40 (**Figura 2**) en 5 pacientes.



Figura 1. Biopsia Renal: células de Decoy en citología de base líquida con coloración de Papanicolaou (a) 2276 y Giemsa (b) lente 100 x. Anatomía Patológica-HCAM.

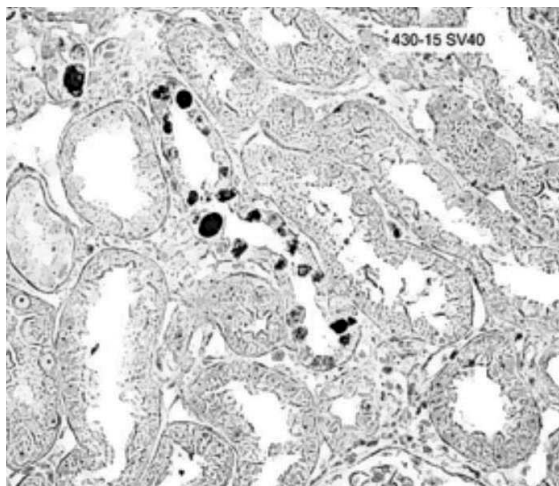
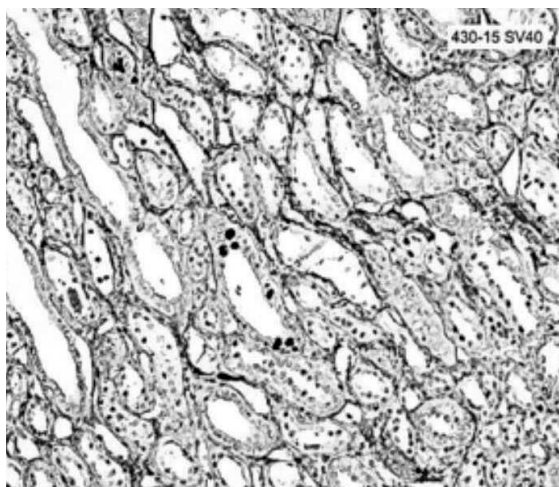


Figura 2. Biopsia Renal: marcador de inmunohistoquímica SV40 por método de inmuno peroxidasa positivo nuclear en células epiteliales tubulares. HCAM.

De los 53 pacientes trasplantados renales, 5 presentaron virus del poliovirus humano en un periodo de tiempo de 3 a 7 meses post trasplante, quienes recibían terapia inmunosupresora a base de micofenolato de mofetilo o tacrolimus. Tres pacientes recibieron tratamiento para poliomavirus a base de inmunoglobulina humana, de ellos uno falleció por complicaciones infecciosas y dos mantienen función renal elevada. Los otros dos pacientes no recibieron tratamiento con inmunoglobulina humana y su función renal ha permanecido estacionaria con valores de creatinina de 1.7 a 1.9 mg/dl.

Discusión

La importancia de establecer el diagnóstico de la infección por virus BK y la utilidad para determinar el pronóstico de la enfermedad mediante los estudios de extensión nos orienta a mantener un estricto control en los parámetros establecidos, para evitar la nefropatía inducida por virus de Poliovirus humano.

Con los test realizados mediante biología molecular y marcadores de Inmuno histoquímica podemos documentar la presencia del virus en el riñón del paciente trasplantado renal. La implementación de PCR para poliomavirus permitió evidenciar la carga viral en plasma determinando mayor sensibilidad comparando con el hallazgo del virus en orina.

Desafortunadamente no existe un tratamiento específico para la enfermedad por virus de poliovirus humano, sin embargo se asocia a un exceso de inmunosupresión por lo cual se ha implementado disminución del esquema inmunosupresor.

En estudios recientes se ha establecido el tamizaje cada 3 meses en pacientes trasplantados renales para virus BK durante los primeros dos años post-trasplante.

Discusión

La nefropatía inducida por virus de Poliovirus humano se asocia en el donante a la presencia de virus BK activo, infección por citomegalovirus, en el receptor a la edad adulta, género masculino, diabetes mellitus, uso de mayor inmunosupresión, el estado serológico negativo para virus BK, el antígeno leucocitario humano (HLA) del trasplante, el tiempo de isquemia fría y la función retardada del injerto renal, lo cual ocasiona el deterioro de la función renal, los avances en la detección y técnicas de diagnóstico nos ayudan a establecer y confirmar su positividad. Sin embargo, el pronóstico es incierto debido a la falta de un tratamiento específico.

En la infección por virus BK, el método de detección más específico fue el PCR de poliomavirus y la realización de biopsia renal, en donde se estableció mediante inmuno histoquímica el marcador SV40 el cual fue positivo en todos los casos evaluados.

Se debería establecer dentro de los protocolos post trasplante un método de seguimiento más prolongado para evaluar la posibilidad de estrategias de tratamiento y evitar la disfunción crónica del injerto.

Agradecimientos

Dra. Janeth Salazar por su colaboración en la revisión de placas histopatológicas del virus de Poliovirus humano en pacientes trasplantados renales de Hospital Carlos Andrade Marín.

Dra. Elba Salazar por su colaboración en la revisión de placas histopatológicas de células de Decoy en pacientes trasplantados renales de Hospital Carlos Andrade Marín.

Fuente de financiamiento

Los autores

Declaración de conflictos de interés

Ninguno

Abreviaturas

VBK: Virus del Poliovirus Humano

PCR: Reacción en cadena de Polimerasa

HLA: Antígeno Leucocitario Humano

SV40: Virus Simio 40

Referencias

1. Cheng XS, Bohl DL, Storch GA, et al. Inhibitory Interactions between BK and JC Virus among Kidney Transplant Recipients. *J Am Society Nephrology*. 2011;22(5):825-31.
2. Polo C, Pérez JL, Mielnichuk A, et al. Prevalence and patterns of polyomavirus urinary excretion in immunocompetent adults and children. *Clin Microbiol Infect* 2010;10:640.
3. Drachemberg CB, Hirsh HH, Ramos E, et al. Polyomavirus disease in renal transplantation: Review of Pathological findings and diagnostic methods. *Hum Pathol* 2011;36:1245
4. Hirsch HH, Randhawa P, Infectious AST. Disease Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am. J. Transplant*. 2013; 13: 179–88.
5. Sawinski deidre , Goral Simin, BK virus infection: an update on diagnosis and treatment, *Nephrol Dial Transplant* (2014) 0: 1–9
6. Hirsh HH, Brennan DC, Drachemberg CB, et al. Polyomavirus associated nephropathy in renal transplantation: Interdisciplinary analysis and recommendations. *Transplantation* 2009; 79:1277.
7. Soleymanian T, Keyvani H, Jazayeri SM, et al. Prospective study of BK virus infection and nephropathy during the first year after kidney transplantation, *Iran J Kidney Dis*. 2014 May;8(3):260.
8. Knoll GA, Humar A, Fergusson D, et al. Levofloxacin for BK virus prophylaxis following kidney transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312:2106
9. Stuyver LJ, Verbeke T, Van Loy T, et al. An antibody response to human polyomavirus 15-mer peptides is highly abundant in healthy human subjects. *Virology* 2013, 10:192.
10. Ferenczy MW, Marshall LJ, Nelson CD, et al. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* 2012, 25(3):471–506
11. Sis B, Mengel M, Haas M et al. Banff '09 meeting report: Antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am. J. Transplant*. 2010; 10: 464–71.
12. Schaub S, Hirsch HH, Dickmann M et al. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy. *Am. J. Transplant*. 2010; 10: 2615–23.
13. Hassan S, Mittal C, Amer S et al. Currently recommended BK virus (BKV) plasma viral load cutoff of $\geq 4 \log_{10}/\text{mL}$ underestimates the diagnosis of BKV-associated nephropathy: A single transplant center experience. *Transpl. Infect. Dis*. 2014; 16: 55–60.
14. Menter T, Mayr M, Schaub S, et al. Pathology of resolving polyomavirus-associated nephropathy. *Am. J. Transplant*. 2013; 13: 1474–83.
15. Elfadawy N, Flechner SM, Liu X et al. The impact of surveillance and rapid reduction in immunosuppression to control BK virus-related graft injury in kidney transplantation. *Transpl. Int*. 2013; 26: 822–32.
16. Masutani Kosuke, Current problems in screening, diagnosis and treatment of polyomavirus BK nephropathy. *Nephrology* 19, Suppl. 3 (2014) 11–16.
17. Remund KF, Best M, Egan JJ. Infections relevant to lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 94–100
18. Wiseman AC. Polyomavirus Nephropathy: a current perspective and clinical considerations. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 131–142
19. Hirsch HH, Randhawa P, and The AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 179–188 Kuppachi S, Thomas B, Kokko KE. BK virus in the kidney transplant patient. *Am J Med Sci* 2013; 345: 482–488
20. Trofe-Clark J, Sparkes T, Gentile C et al. BK virus genotype variance and discordant BK viremia PCR assay results. *Am J Transplant* 2013; 13: 1112–111321. Randhawa P, Kant J, Shapiro R et al. Impact of genomic sequence variability on quantitative PCR assays for diagnosis of polyomavirus BK infection. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 4072–4076
22. Schachtner T, Muller K, Stein M et al. BKV specific immunity kinetics: a predictor of recovery from polyomavirus BK associated nephropathy. *Am J Transplant* 2011; 11: 2443–2452
23. Trydzenskaya H, Sattler A, Muller K et al. Novel approach for improved assessment of phenotypic and functional characteristics of BKV specific T cell immunity. *Transplantation* 2011; 92: 1269–1277.