

## Infección simultánea del injerto renal por virus BK y CMV: reporte de casos

*Simultaneous infection of the renal graft by BK virus and CMV: case report*

Luis Roberto León<sup>1</sup>, María Fernanda Toniolo<sup>2</sup>, Olga Elena Guardia<sup>3</sup>, Lorena Tana<sup>4</sup>, Javier Walther<sup>5</sup>

### ABSTRACT

Cytomegalovirus (CMV) and BK polyoma virus (BKV) coinfection is a severe and uncommon complication, manifested as tubulointerstitial nephritis in kidney grafts. Viral reactivations (CMV/BKV) cause renal dysfunction and are mainly related to the intensity of immunosuppression. We present 2 cases of renal transplant patients with CMV/BKV coinfection documented in renal biopsy. The gold standard for diagnosis is the identification of specific BKV/CMV inclusions by immunohistochemistry on histopathology.

**KEYWORDS:** Coinfección, Citomegalovirus, BK virus, tubulointerstitial nephritis

### RESUMEN

La coinfección por citomegalovirus (CMV) y polioma virus BK (BKV) es una complicación severa y poco común, manifestada como una nefritis tubulointerstitial en injertos renales. Las reactivaciones virales (CMV/BKV) causan disfunción renal principalmente relacionadas a la intensidad de la inmunosupresión. Se presentan 2 casos de pacientes trasplantados renales con coinfección CMV/BKV documentadas en biopsia renal. El Gold Standard

para el diagnóstico consiste en la identificación de inclusiones específicas BKV/CMV por inmunohistoquímica en la histopatología.

**PALABRAS CLAVE:** Coinfección, Citomegalovirus, virus BK, Nefritis tubulointerstitial

### INTRODUCCIÓN

La reactivación por virus CMV y BK en receptores de injertos renales constituyen una causa importante de disfunción renal y su coinfección esta descrita en la literatura. Se vincula principalmente, entre otros factores, a la intensidad de la inmunosupresión, siendo su principal expresión histopatológica la nefritis túbulo intersticial (NTI).

### OBJETIVO

Presentación de 2 casos clínicos de pacientes trasplantados renales con coinfección por CMV y BK documentado en biopsia renal.

### CASO 1

Paciente de 61 años, masculino, etiología de su enfermedad renal crónica (ERC): poliquistosis renal, con historia de 12 meses de hemodiálisis y posterior trasplante

*Correspondencia:*  
IDr Luis Roberto Leon  
ORCID:  
0000-0001-6058-2514  
lleon@intramed.net

*Financiamiento:*  
Ninguno.

*Conflicto de intereses:*  
Ninguno que declarar.

Recibido: 01-6-2021  
Corregido: 27-07-2021  
Aceptado: 05-08-2022

- 1) Unidad de Trasplante Renal, Instituto de Trasplante y Alta Complejidad (ITAC)-Diaverum, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
- 2) Servicio de Anatomía Patológica, Instituto de Trasplante y Alta Complejidad (ITAC)-Diaverum
- 3) Unidad de Trasplante Renal Instituto de Trasplante y Alta Complejidad (ITAC)-Diaverum
- 4) Unidad de Trasplante Renal Instituto de Trasplante y Alta Complejidad (ITAC)-Diaverum
- 5) Unidad de Trasplante Renal Instituto de Trasplante y Alta Complejidad (ITAC)-Diaverum

renal con Donante cadavérico (DC). Donante de 67 años, femenina, causa de muerte ACV hemorrágico, tiempo de isquemia fría (TIF) 19 horas, serología pre-trasplante CMV D+ R+.

Inducción con timoglobulina e inmunosupresión de mantenimiento: belatacept, micofenolato sódico y metilprednisona (MTP) (**Tabla 1**).

**Tabla 1:** Características basales de receptor y donante.

<b>CASO</b>	<b>1</b>
<b>EDAD</b>	<b>61</b>
<b>SEXO</b>	<b>M</b>
<b>ETIOLOGIA</b>	<b>PKD</b>
<b>TIPO DE DIALISIS</b>	<b>HD</b>
<b>FECHA TRASPLANTE</b>	<b>07/02/2018</b>
<b>TIPO DE TRASPLATE</b>	<b>DC</b>
<b>HIPERSENSIBILIZADO</b>	<b>NO</b>
<b>CARACT DONANTE</b>	
<b>EDAD</b>	<b>67</b>
<b>SEXO</b>	<b>F</b>
<b>CAUSA DE MUERTE</b>	<b>ACV HEMORRAGICO</b>
<b>TIF</b>	<b>19</b>
<b>SEROLOGIA D</b>	<b>CMV (+) EB (+) VHZ (+) TOXO (+) CHAGAS (-)</b>
<b>SEROLOGIA R</b>	<b>CMV (+) EB (+) VHZ (+) TOXO (+) CHAGAS (-)</b>
<b>INDUCCION</b>	<b>TIMOGLOBULINA</b>
<b>MANTENIMIENTO</b>	<b>BELATACEPT/MICOFENOLATO SODICO/MTP</b>

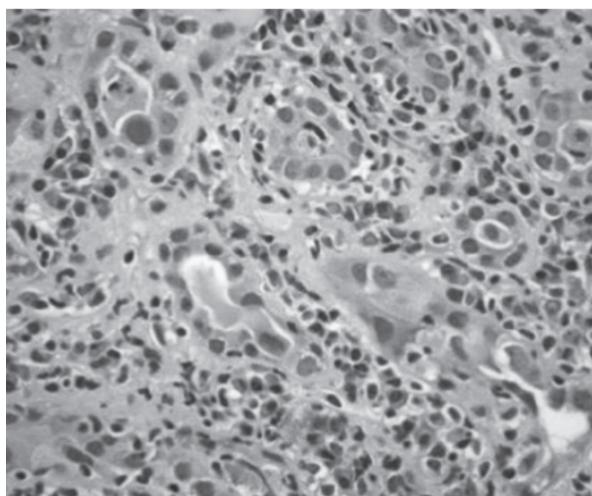
Profilaxis con nistatina, ganciclovir, trimetropina sulfametoxazol (TMP/SMZ) e isoniacida. Evolucionó favorablemente y a los 30 días del trasplante presenta valores de Cr<sub>1</sub> 1,5mg/dl. Durante el 2 mes de trasplante el paciente intercorre con síndrome febril, astenia, adinamia, úlceras dolorosas en mucosa yugal y lingual asociadas a neutropenia y anemia. Se solicitó PCR CMV (carga viral) (Elitech MGB-Abbott rt 2000-Rango de cuantificación 20 copias/mL a 100.000.000 copias/mL): 11.840 copias, PCR BK (Real Time PCR (Elitech MGB-Abbott rt 2000- Rango de cuantificación 100-6.250.000 copias/ml) 71.506 copias, PCR parvovirus y PCR EBarr no detectables. Inició inmediatamente tratamiento con valganciclovir y se rotó la inmunosupresión a sirolimus, meprednisona y leflunomide. Es importante aclarar que, en nuestro centro, la estrategia de prevención antiCMV se realiza con valganciclovir, hasta 6 meses post trasplante. Las determinaciones de virus BK PCR en sangre están protocolizadas al 3º, 6º, 9º, 12º y 18 mes post trasplante, como así también posterior al tratamiento anti-rechazo.

En el contexto del cuadro viral el paciente presentó disfunción renal con aumento de creatinemia (2,2mg/dl) indicándose la biopsia del

injerto renal.

La biopsia renal incluyó corteza y médula externa renal: ocho glomérulos, dos de los cuales aparecían globalmente esclerosados. Los glomérulos no presentaban alteraciones morfológicas evidentes. Los túbulos exhibían alteraciones a nivel del epitelio de revestimiento: inclusiones intranucleares, hipertrofia nuclear y núcleos rodeados por halo claro (**Fig. 1**).

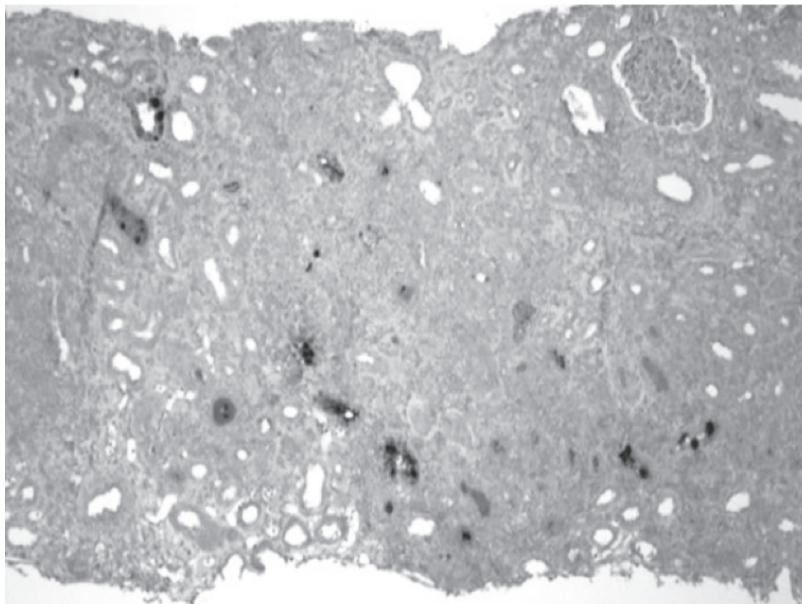
**Figura 1:** Nefropatía por Virus Bk (BKPyv). H



La fibrosis intersticial/atrofia tubular fue de 20% asociada a infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, plasmocitos y escasos polimorfonucleares (i1 según la clasificación de Banff). Se constataron imágenes de tubulitis (t1). La tinción para C4d fue negativa. Los estudios

de Inmunohistoquímica (Citomegalovirus: Monoclonal Antibody (M0854), DAKO, BK virus: SV 40 (Simian Virus 40) PAb416, Biocare Medical Company) comprobaron la presencia de CMV y BKV (**Fig.2**)

**Figura 2:** Hematoxilina y Eosina (H&E) y SV 40 mediante técnicas de Inmunohistoquímica



*Tanto la Figura 1 como la 2 reflejan cambios degenerativos a nivel del epitelio tubular, con discontinuidad del mismo y consecuente lisis celular con formación de cilindros celulares. Existe hipertrofia celular evidente, y en ocasiones pueden identificarse inclusiones intranucleares y núcleos con cromatina densa. El SV40 marca positividad para los núcleos infectados por el virus BK.*

La inmunofluorescencia fue negativa para Inmunoglobulinas (Ig) y derivados del complemento. La microscopía electrónica mostró la presencia de inclusiones virales compatibles con CMV y BKV.

#### **EVOLUCION CASO 1:**

PCR CMV no reactiva (2 determinaciones) postratamiento por 21 días con valganciclovir. PCRBK (carga viral) no reactiva al 6º mes post tratamiento con Inmunoglobulina en altas dosis previa reducción de la inmunosupresión El paciente mantiene creatininas estables(2mg/dl) y en la biopsia de control del 1º año presenta: Nefropatía BK E 1 (SV40 15% /IHQ CMV negativo) (9 glomérulos 2 con esclerosis global, Intersticio inflamatorio plasmocitario dispuesto en parches. Inclusiones en núcleos de células tubulares en

vidrio esmerilado. Sin tubulitis ni capilaritis IFTA 35%. Arterias con proliferación miointimal leve y arteriolas con hialinosis moderada. C4d negativo). El paciente evolucionó con deterioro de la función renal (Cr<sub>s</sub> 4mg/dl) y actualmente está en plan de 2º trasplante.

#### **CASO 2**

Paciente femenina de 38 años; etiología de su ERC: desconocida, hemodializó por 3 años y posteriormente se trasplantó con DC. Hipersensibilizada por embarazos y transfusiones previas al trasplante. Donante de 56 años, masculino, causa de muerte ACV isquémico, TIF 20hs. Serología CMV D+ R+. Inducción con timoglobulina e Inmunoglobulinas en altas dosis y mantenimiento con tacrolimus, micofenolato sódico y metilprednisona (**Tabla 2**).

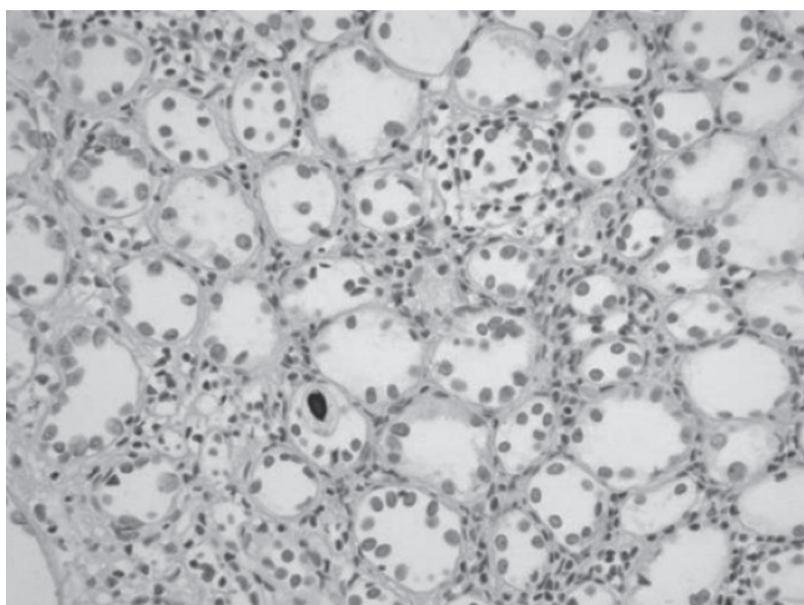
**Tabla 2:** Características basales del receptor y donante.

<b>CASO</b>	<b>2</b>
<b>EDAD</b>	<b>38</b>
<b>SEXO</b>	<b>F</b>
<b>ETIOLOGIA</b>	<b>DESCONOCIDA</b>
<b>TIPO DE DIALISIS</b>	<b>HD</b>
<b>FECHA TRASPLANTE</b>	<b>09/01/2019</b>
<b>TIPO DE TRASPLANTE</b>	<b>DC</b>
<b>HIPERSENSIBILIZADO</b>	<b>SI</b>
<b>CARACT DONANTE</b>	
<b>EDAD</b>	<b>56</b>
<b>SEXO</b>	<b>M</b>
<b>CAUSA DE MUERTE</b>	<b>ACV ISQUEMICO</b>
<b>TIF</b>	<b>20</b>
<b>SEROLOGIA D</b>	<b>CMV (+) EB (+) VHZ (+) TOXO (+) CHAGAS (-)</b>
<b>SEROLOGIA R</b>	<b>CMV (+) EB (+) VHZ (+) TOXO (+) CHAGAS (-)</b>
<b>INDUCCION</b>	<b>TIMOGLOBULINA/IVIG</b>
<b>MANTENIMIENTO</b>	<b>TACROLIMUS/MICOFENOLATO SODICO/MTP</b>

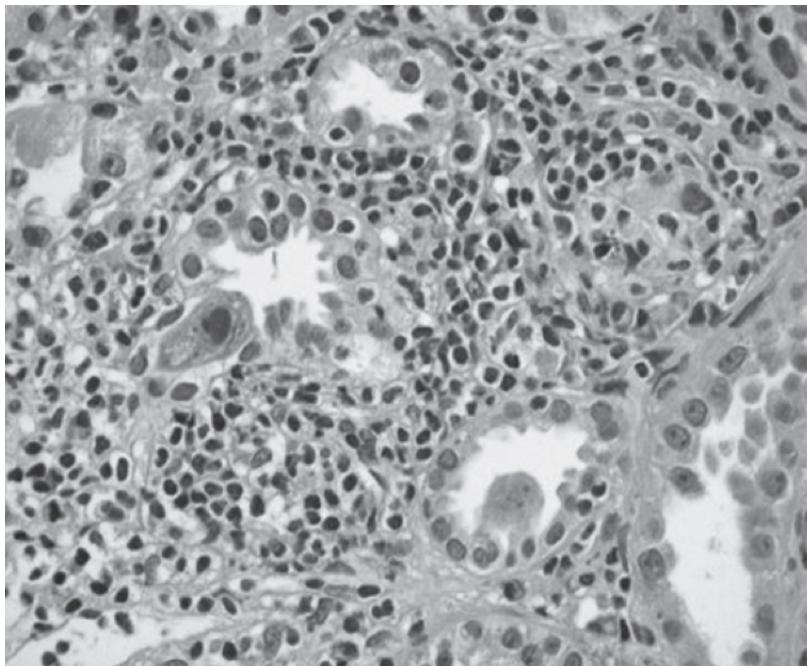
Evolucionó con función retardada del injerto con requerimiento dialítico, motivo por el cual se indicó biopsia del injerto. Diagnóstico: rechazo mixto. Inició tratamiento con plasmaféresis e inmunoglobulinas en altas dosis y se asoció al tratamiento belatacept en cuádruple esquema inmunosupresor. La paciente recuperó función renal (creatinina 3mg/dl). Intercurrió a los 90 días del trasplante con úlceras orales y síndrome febril. Ante la sospecha de enfermedad por CMV confirmada por PCRCMV (54.281 copias) recibió tratamiento con valganciclovir, suspendiendo el micofenolato sódico. La determinación de PCRCMV fue no reactiva a los 60 días. Al

reincorporarse nuevamente micofenolato sódico en bajas dosis (360mg/día), presentó reinfección por CMV asociada a PCRKBK (carga viral) 12.000 copias (NR<100copias) y disfunción renal. Se indicó nueva biopsia del injerto: la misma estaba constituida por corteza renal con diez glomérulos, cuatro en oblea. Los restantes glomérulos mostraban caracteres morfológicos habituales. Los túbulos presentaban lesiones a nivel del epitelio: inclusiones intranucleares (algunas en vidrio esmerilado), hipertrofia nuclear y núcleos con aspecto de ojo de lechuga (**Fig. 3 y 4**).

**Figura 3:** La inmunohistoquímica es positiva, como se evidencia en esta imagen.



**Figura 4:** Las células muestran una inclusión nuclear característica rodeada por un halo claro (“ojo de lechuza”).



Algunas células presentaban amplio citoplasma, claro con inclusiones. La fibrosis intersticial/atrofia tubular fue de 40% asociada a infiltrado inflamatorio predominantemente plasmocitario (il según la clasificación de Banff). La tinción para C4d fue negativa. Los estudios de Inmunohistoquímica comprobaron la presencia de CMV y BKV (**Fig. 2 y 3**). La inmunofluorescencia fue negativa para Ig y derivados del complemento. La microscopía electrónica mostró la presencia de inclusiones virales compatibles con CMV y BKV. Se suspendió micofenolato sódico y belatacept rotando el tratamiento inmunosupresor a tacrolimus, metilprednisona y leflunomide.

#### EVOLUCION CASO 2:

La paciente evolucionó con carga viral CMV no reactiva posterior al tratamiento con valganciclovir por 21 días y PCRBK no reactiva a los 6 meses del diagnóstico, debido a la reducción de la inmunosupresión. Sin embargo, presentó posteriormente deterioro de su función renal con valores de  $Cr_s$  5,1 mg/dl (con biopsia renal compatible con rechazo crónico activo 1 A, IFTA 40%, C4d negativo y nefropatía BK estadio II) indicándose 3 pulsos de 500 mg de metilprednisolona con descenso de valores de  $Cr_s$  a 2,3 mg/dl. En los 2 años subsiguientes deterioró su función renal y reingresó a hemodiálisis.

#### DISCUSIÓN

Las reactivaciones virales representan una de las mayores causas de morbimortalidad en pacientes inmunocomprometidos <sup>(1)</sup>. La coinfección de virus CMV y BK, demostrada en biopsias de injertos renales, ha sido reportada como una rara y severa complicación cuya principal expresión histopatológica es la nefritis túbulo intersticial <sup>(2)</sup>.

Se demostró que la reactivación del virus CMV amplifica la viremia BKV por el efecto inmunomodulador del primero así como por la producción de citoquinas supresoras. Inversamente, la reactivación del CMV podría ocurrir posterior a la viremia por BKV debido a efectos permisivos del virus <sup>(5-6)</sup>.

Asimismo, no se conoce claramente el impacto de esta asociación sobre injerto renal. Anuppm y col <sup>(3)</sup> evaluaron la supervivencia de pacientes en 37 biopsias renales (2006-2010) con cambios citopáticos, clasificándolas en 3 grupos: 17 con CMV, 12 con BK y 8 asociados CMV/BK, todas con confirmación previa serológica (PCR en sangre y orina). La conclusión fue una baja supervivencia a los 5 años, sin diferencias significativas cuando se compararon esos 3 grupos con rechazo agudo y sobrevida del injerto o paciente. Blázquez Navarro y col <sup>(4)</sup> en 3715 muestras de suero de 540 pacientes trasplantados pudieron aseverar una relación estadísticamente significativa entre la asociación BK/CMV y una caída media de 11.7ml/

min/1.73m<sup>2</sup> de filtrado glomerular a los 12 meses post trasplante, aun con cargas virales moderadas-bajas.

El hallazgo de una coinfección viral en una biopsia de injerto renal es inusual y representa el “Gold Standard” para el diagnóstico. La nefritis túbulo intersticial representa el patrón histopatológico más común en estas infecciones virales y sólo se confirma demostrando la replicación viral en el parénquima renal, así como fue demostrado en los 2 casos descritos. Desde la histología se sabe que los cambios citopáticos en tejido renal en la infección por CMV y BK difieren en su morfología y tropismo celular, de tal manera que para el diagnóstico de nefropatía por virus BK (NBKV) se recomienda, de acuerdo con la clasificación de Banff, obtener 2 muestras de biopsia con parénquima medular para aumentar la sensibilidad de la detección.<sup>(7)</sup> El BKV sólo afecta a las células del epitelio renal: epitelio tubular y menos comúnmente a los podocitos parietales. Se caracteriza por injuria tubular aguda, inflamación intersticial, tubulitis y efecto citopático. Las inclusiones son intranucleares exclusivamente en células tubulares renales proximales, distales y en epitelio urotelial y tienen varios patrones morfológicos. El diagnóstico se debe confirmar con inmunohistoquímica positiva para el antígeno T-largo SV40 y/o hibridización in situ para secuencias genéticas del virus<sup>(2-7)</sup>.

La infección por CMV renal se presenta con cambios citopáticos tubulares frecuentemente como nefritis tubulointersticial (NTI). Los cambios citopáticos causados por CMV en el riñón son muy focales y se observan en el citoplasma y el núcleo de las células epiteliales tubulares. Las células infectadas por CMV se agrandan, el núcleo contiene una inclusión central que está rodeada por un halo que da la apariencia de ojo de búho<sup>(11)</sup>. A diferencia del virus BK, puede afectar las células endoteliales con patrón de glomerulonefritis, microangiopatía trombótica o vasculitis<sup>(2)</sup>. La afectación de glomerulos y arterias más grandes en ausencia de enfermedad tubulointersticial es rara (<1%). Rane y col, mediante un estudio retrospectivo de 2900 biopsias, en un período de 10 años, solo reveló 10 casos de infección por CMV: 7 con NTI, 1 con glomerulitis, 2 asociados<sup>(8)</sup>. La inmunohistoquímica para CMV confirma el diagnóstico.

El principal diagnóstico diferencial en la

nefropatía por poliovirus es el infiltrado túbulo intersticial por rechazo celular mediado por células T<sup>(9)</sup> y es indistinguible uno de otro. A pesar de que el tratamiento es opuesto, en un 21 % de los casos se superponen<sup>(10)</sup>. La PCR BKV y la marcación con SV40 ayudan al diagnóstico<sup>(7-12)</sup>.

Aunque sabemos que la reactivación serológica BK/CMV es posible en el contexto de un trasplante renal, la coinfección viral expresada en el tejido renal, como se demuestra en los casos presentados, es excepcional. El principal factor de riesgo está vinculado a la inmunosupresión recibida. Los dos pacientes recibieron inducción con policlonales y en el caso 2, una mayor carga debido al tratamiento por rechazo humoral agudo. La serología CMV IgG fue D+/R+, representando un riesgo intermedio para infección por CMV temprano. Curiosamente, la mayor incidencia de viremia BK se observa en pacientes con dicho riesgo (D+/R+ y D-/R+)<sup>(13)</sup>.

Las medidas de prevención para el VBK son escasas y con beneficio incierto, a diferencia de los protocolos de profilaxis anti CMV. La determinación viral protocolizada para virus BK (viruria o viremia) es fundamental durante los 2 años post trasplante, deterioro de función renal o posterior a tratamiento anti-rechazo a fin de intervenir antes que se produzca la lesión renal.

Si un paciente presenta coinfección, ante la decisión de una biopsia renal se aconseja solicitar a los nefropatólogos la búsqueda de esta asociación ya que impacta negativamente en la supervivencia del injerto aun con cargas bajas o moderadas.

Con respecto a las medidas terapéuticas, considerando que se trata de una coinfección viral, además del tratamiento antiviral específico antiCMV (ganciclovir, valganciclovir, CMVIVIG, foscarnet (en CMV resistente)), se indica como primera medida, reducir la inmunosupresión. Como estrategia terapéutica: Disminución de ICN como tacrolimus (o bien sustitución por ciclosporina o m Tor), reducción o suspensión de los derivados del ácido micofenólico. La efectividad de las drogas como leflunomide (x micofenolato), IVIG en aquellos pacientes con BKV que no responden a la reducción de la inmunosupresión y leflunomide o en cargas virales elevadas (15.000 a 2 millones de copias/ml), no cuentan con estudios prospectivos, controlados y aleatorizados<sup>(14-15)</sup>.

La disfunción y daño renal fue progresivo en los casos presentados (como está descrito en la

mayoría de los casos reportados en la literatura), a pesar de las medidas de prevención y terapéuticas utilizadas, así como la disminución y posterior negativización de las cargas virales.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Alangaden G.J, Rama T, Gruber S, et al. ., 2006]. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006; 20: 401–409
- 2) Moktefi A; Kofman T; Sakhi H; Matignon M; Grimbert P. Simultaneous cytomegalovirus glomerulitis and BK virus nephropathy leading to kidney allograft loss, *Pathology* 2019; 51(6):641-643
- 3) Anupppa K; Shashi K; Dharmendra B; Vinita A; RK Sharma; Narayan P, et al. . Outcome of renal transplant recipients with cytomegalovirus and BK polyomavirus co-infection nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018; 29(1):101-106.
- 4) Blazquez-Navarro A; Dang-Heine C; Wittenbrink N; Bauer C; Wolk K; Sabat R; Babel N; et al. . BKV, CMV, and EBV Interactions and their Effect on Graft Function One Year Post-Renal Transplantation: Results from a Large Multi-Centre Study. *EBio Medicine* 2018; 34: 113-121
- 5) Toyoda M, Puliya DP, Amet N, et al. . Coinfection of polyomavirus-BK and cytomegalovirus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2005 ;80(2):198-205.
- 6) Kristoffersen AK, Johnsen JI, Seternes OM, et al. . The human polyomavirus BK T antigen induces gene expression in human cytomegalovirus. *Virus Res* 1997; 52(1): 61–71.
- 7) Fructuoso A. Infección por virus BK en el trasplante renal: actualización. *Nefrología Sup Ext* 2018; 9(2): 17-27
- 8) Rane S, Nada R, Minz M, et al. Spectrum of cytomegalovirus-induced renal pathology in renal allograft recipients. *Transpl Proc* 2012; 44:713-6.
- 9) Charles Jennette J. *Renal transplantation pathology. Pathology of the kidney*. 7th ed. Philadelphia, United States: Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 1321-460
- 10) Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Chaudhry MR, et al. . Histological evolution of BK virus –associated nephropathy: importance of integrating clinical and pathological finding. *Am j Transplant* 2017: 17:2078-91
- 11) Ulrich W, Schleder MP, Buxbaum P, Stummvoll H, Rockenschaub S, Kovarik J, et al. . La identificación histopatológica de células infectadas por CMV en biopsias de aloinjertos renales humanos. Una evaluación de 100 biopsias de trasplantes mediante hibridación in situ. *Pathol Res Pract*. 1986; 181: 739–45.
- 12) Loupy M., Haas K, Solez L, Racusen D, Glotz D, Seron, et al. . The Banff 2015 kidney meeting report: Current challenges in rejection classification and prospects for adopting molecular pathology. *Am J Transplant* 17 (2017), pp. 28-41
- 13) Jacobi J, Prignitz A, Büttner M, et al. . BK viremia and polyomavirus nephropathy in 352 kidney transplants; risk factors and potential role of mTOR inhibition. *BMC Nephrol* 2013; 14: 207.
- 14) Burgos D, Jironda C., Martin M, Gonzalez-Molina M, Hernández D, Nefropatía asociada a infección por polioma virus BK. *Nefrología* 2010; 30(6): 613-7
- 15) Tariq S, Vu D., NAraghy, Min D. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Persistent BK Viremia and BK Virus Nephropathy in Renal Transplant Recipients. *Clinical Transplants* 2014, Chapter 13