

- **INFECCIÓN POR VIRUS BK**

Ana I. Sánchez Fructuoso
Hospital Clínico San Carlos Madrid

VIRUS BK

- La infección primaria suele ocurrir en la primera década de la vida
- Generalmente cursa con clínica respiratoria siendo muy raro la cistitis aguda
- No está clara la vía de transmisión
- Se estima que ~ 75% de la población adulta está latentemente infectada por el virus BK
- El virus tiene tropismo por las células tubulares y células epiteliales de transición en las que se queda en estado de latencia produciéndose la reactivación en pacientes inmunosuprimidos.
- Infección: nefropatía (Tx renal), cistitis hemorrágica (Tx MO) e incluso enfermedad diseminada (SIDA)

VIRUS BK

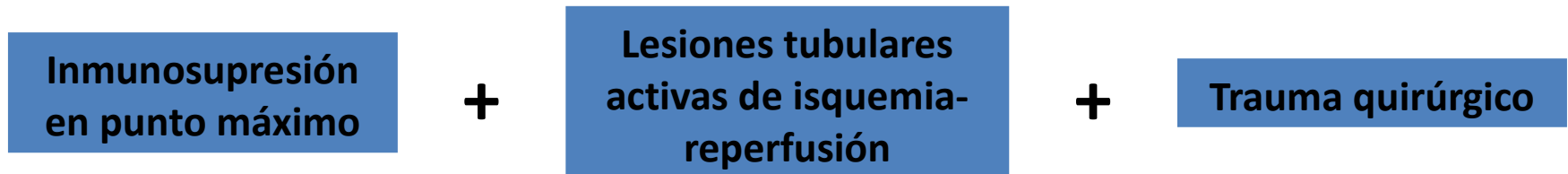
- Se han identificado 4 genotipos distintos, siendo el más frecuente el genotipo I.
- No relación genotipo con agresividad.
- El mayor problema está en los ensayos de detección para los genotipos raros, ya que la mayoría están basados para el genotipo I.
- Las IGIV tienen anticuerpos neutralizantes contra los cuatro genotipos, pero en diferentes cantidades (p ej mayor para genotipo Ia que para Ib2)

EPIDEMIOLOGÍA

- Reactivación: inicialmente aparición de células decoy y/o viruria que precede a la viremia en una mediana de 4 semanas.
- Las células decoy son células uroepiteliales infectadas por virus . Pueden utilizarse como método de cribado para PVAN, pero su valor predictivo positivo es débil (~10%) .
- Posteriormente viremia, que precede a la nefropatía por una mediana de 8 semanas.
- Viremia mejor valor predictivo positivo para nefropatía que la viruria, especialmente si la carga viral es superior a 10.000 copias / mL,
- 50% de viremia detectable ocurre en los primeros 2 meses y el 95% en los primeros 2 años después del trasplante.
- Esta precocidad para la reactivación puede estar relacionado con inmunosupresión intensa, lesión tubular e inflamación subsiguiente que caracterizan el período post-trasplante inmediato .

Factores ambientales e inicio de nefropatía

- Inmediato post- trasplante = "tormenta perfecta"



- Microscópico Electrónico: necrosis tubular extensa, incluso de las células no infectadas.
- ¿La lesión tubular puede desencadenar nefritis mediada por BK o es al contrario?
- Modelos en ratones el daño isquémico o químico promueve replicación
- Isquemia reperfusion $\rightarrow \uparrow$ $TNF\alpha$, $TGF\beta$ \rightarrow replicación viral

FACTORES DE RIESGO

- Intensidad de la inmunosupresión
 - Uso y dosificación de tacrolimus y / o micofenolato mofetil
 - Inducción de globulina antitimocítica
 - Tratamiento antirechazo
- Factores relacionados con el receptor (edad avanzada, sexo masculino)
- Factores relacionados con el donante (compatibilidad HLA y positividad BK)
- Factores asociados con lesión renal (tiempo de isquemia fría, retraso de la función del injerto y colocación del stent ureteral).

Tubular lumen

Distal tubular
cells

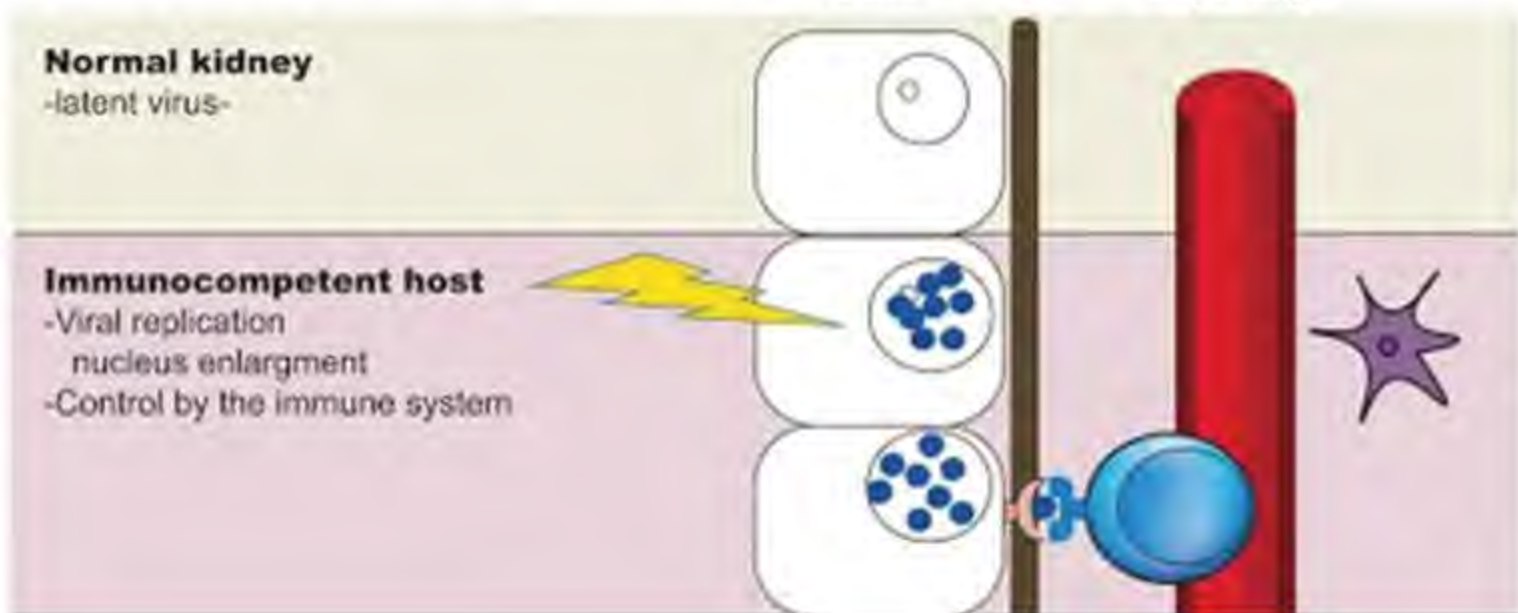
Peritubular
capillary

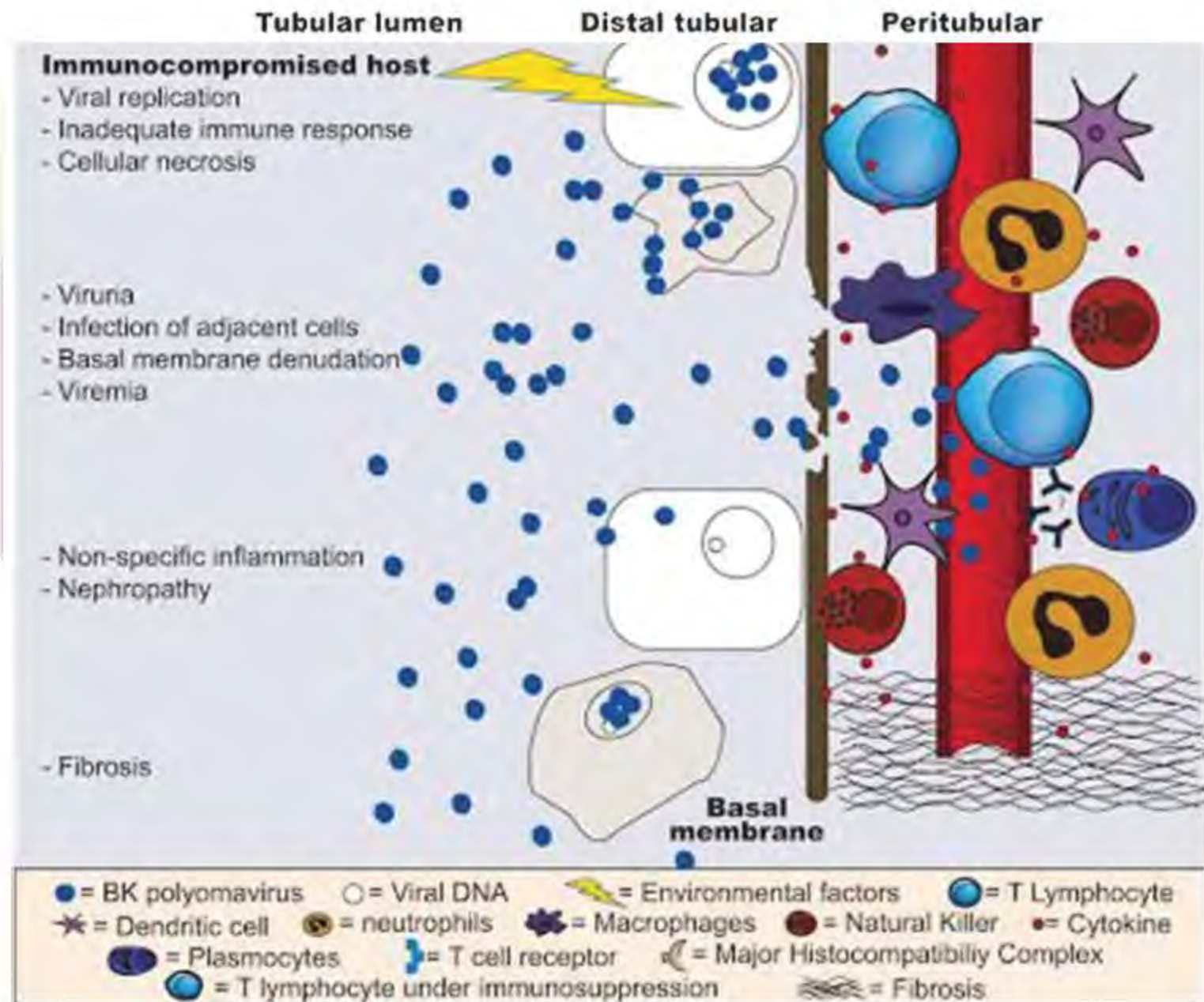
Normal kidney

-latent virus-

Immunocompetent host

-Viral replication
nucleus enlargement
-Control by the immune system





INFECCIÓN BK EN OTROS TRASPLANTES

- Cistitis hemorrágica (sobre todo Tx MO, ojo ciclofosfamida)
- Nefropatía (pulmón, corazón)
- También:
 - Pulmón
 - Ojos
 - Cerebro
 - Retina
 - Vasos
- Patricia Muñoz (Clin Infect Dis 2005):
 - Tx Renal Viruria: 26.5%, Viremia: 12.2%
 - Tx Cardíaco Viruria: 25.5%, Viremia: 7%

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Nefro-Urológicas

- Nefropatía
- Cistitis hemorrágica
- Uropatía obstructiva

Respiratorio

- Infección tracto respiratorio superior
- Neumonía

SNC

- Meningoencefalitis
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (no claramente confirmado)

Retinitis

Vasculitis

Úlceras intestinales y sangrado

Pancitopenia, síndrome hemagofagocítico

Tumores uroteliales

CASO CLÍNICO

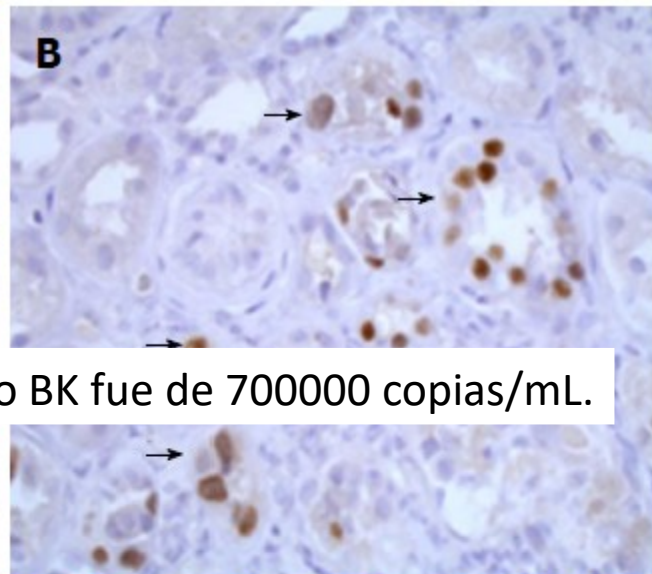
- 30 años trasplante alogénico de médula ósea
- Seis meses después del trasplante desarrolló trastorno linfoproliferativo tras el trasplante (virus de Epstein Barr asociado a linfoma difuso de células B grandes de la amígdala derecha) → amigdalectomía, radiación localizada y un ciclo de CHOP (seguido de dos tratamientos con rituximab).
- Dos años después del trasplante desarrolló enfermedad de injerto contra huésped que requirió el inicio de tacrolimus.
- Tras 10 m stop tacrolimus por deterioro función renal e inicio sirolimus 3m que fue reemplazado por micofenolato de mofetil debido a que la enfermedad de injerto contra huésped no estaba mejorando.

CASO CLÍNICO

- Crs 0,8 mg/dl pretrasplante → 1,2 mg/dl antes del inicio del tacrolimus → 2,0 mg/dl con tacrolimus (niveles entre 2 y 3 ng/ml) → stop tacrolimus.
- A pesar de la interrupción del tacrolimus, la función renal del paciente siguió deteriorándose: cuatro años después del trasplante 3,15 mg/dl (tasa de filtración glomerular estimada por la ecuación CKD-EPI de 25 mL/min por 1,73 m²).
- Sedimento orina anodino
- Ratio proteínas/creatinina orina 0,6 g/g.
- Ecografía renal normal
- ANAs, ANCA, serología y complemento normales.

Inclusiones
virales

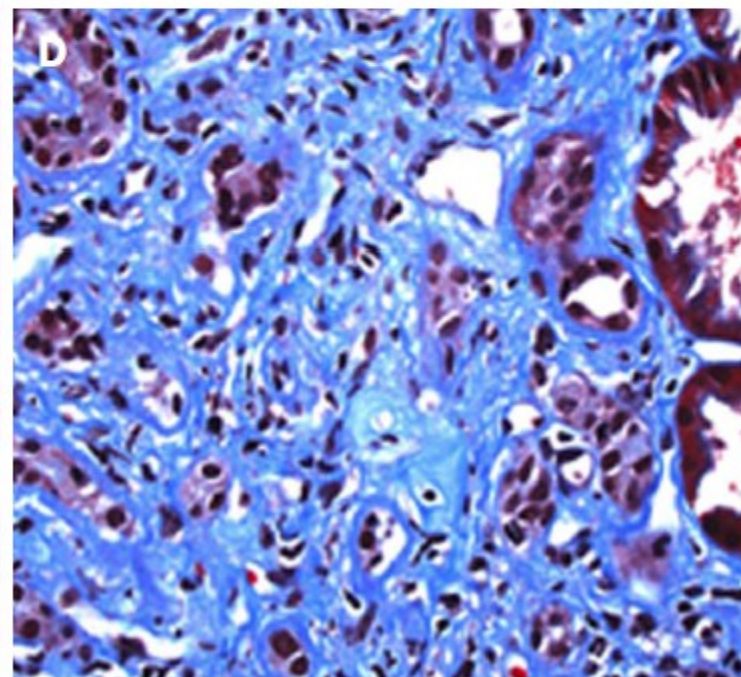
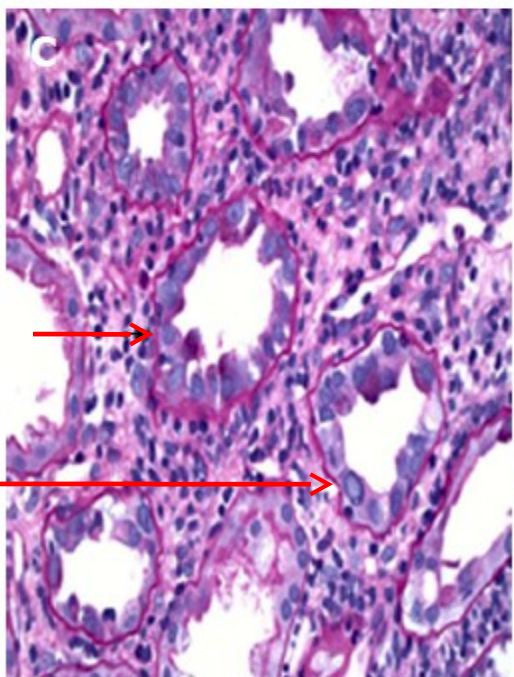
Descamación
celular



La carga viral del suero BK fue de 700000 copias/mL.

Tubulitis

Inclusiones
virales



FIAT

EXPERIENCIA HCSC

PROTOCOLO ACTUAL DE DETECCIÓN

- Citologías en orina:
 - cada 2 semanas primeros 3 meses
 - Mensual 3-6 mes
 - Cada 3 meses >6m
- Viruria en 3º , 6º y 12º mes
- Si viruria positiva → viremia
- Viruria + → reducción IS y/o cambio imTOR
- Viremia + → cambio imTOR si no respuesta o efectos secundarios CsA

Mammalian target of rapamycin signal inhibitors could play a role in the treatment of BK polyomavirus nephritis in renal allograft recipients

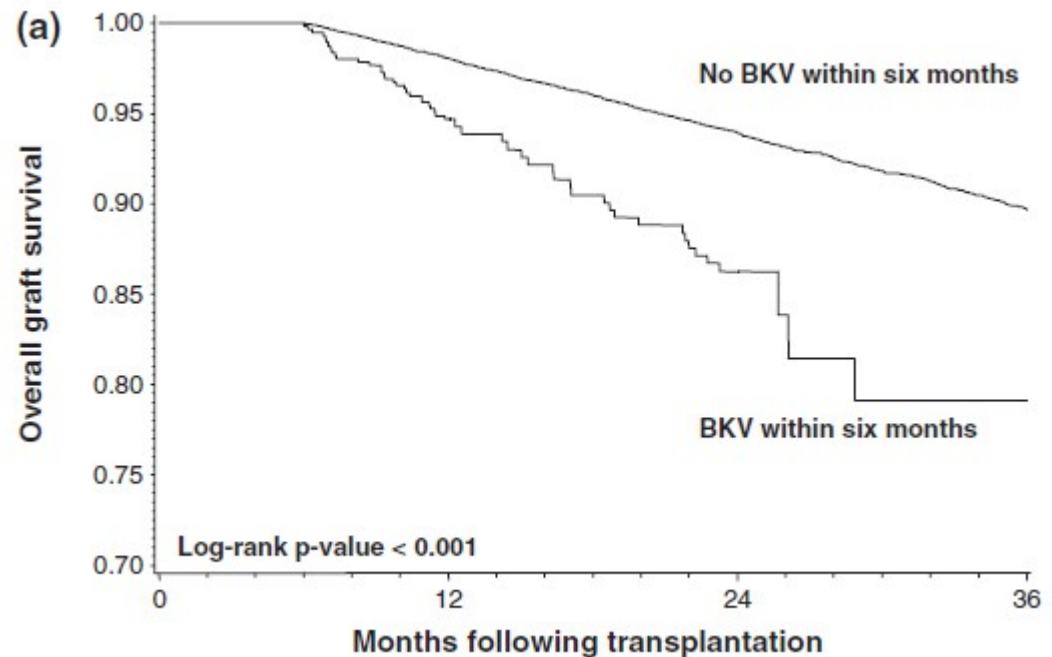
A.I. Sánchez Fructuoso¹, N. Galvo¹, I. Pérez-Flores¹, R. Valero¹, B. Rodríguez-Sánchez^{2,3}, D. García de Viedma^{2,3}, P. Muñoz^{2,3}, A. Barrientos¹

Results. We report our series of 15 renal transplant patients who underwent surgery between September 2004 and March 2010 and who developed BKV infection. The first 8 patients were treated with reduction of immunosuppression; 7 of these patients received cidofovir and 6 received intravenous immunoglobulin. The remaining 7 renal transplant recipients received mammalian target of rapamycin inhibitors (imTOR). In this group, we observed faster and more efficacious BKV clearance in plasma and urine and a steady improvement in allograft function, with no episodes of acute allograft rejection during follow-up. The polymerase chain reaction assay for BKV in urine became positive in 2 patients in whom imTOR were stopped due to severe side effects.

Treatment for BK virus: incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States

Jesse D. Schold,^{1,2} Shezhad Rehman,¹ Liise K. Kayler,³ Joseph Magliocca,³ Titte R. Srinivas⁴ and Herwig-Ulf Meier-Kriesche¹

- SRTR base, 2004-2006
- “Tratamiento para nefropatía BK” (6m, anualmente)
- 34.937 TR
- Frecuencia:
 - 6 meses: 1.6%
 - 12 meses: 2.6%



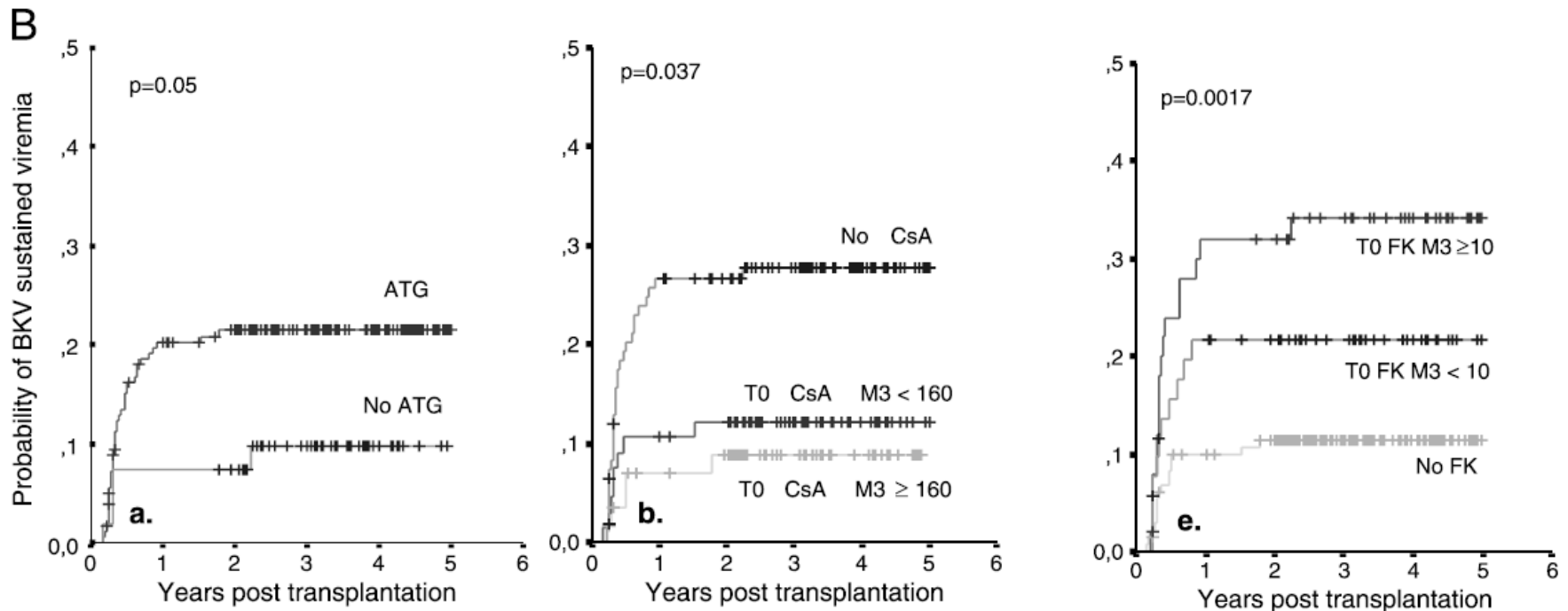
Treatment for BK virus: incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States

Jesse D. Schold,^{1,2} Shezhad Rehman,¹ Liise K. Kayler,³ Joseph Magliocca,³ Titte R. Srinivas⁴ and Herwig-Ulf Meier-Kriesche¹

Variable	Nivel referencia	Nivel	OR
Edad receptor	18-34 a	0-11	1.96 (1.33-2.89)
		12-17	1.48 (1.03-2.13)
Edad donante	36-54	>=65	1.88 (1.35-2.61)
Causa IRCT	No diabetes	Diabetes	0.73 (0.61-0.87)
Sexo receptor	Mujer	Hombre	1.62 (1.40-1.88)
Sexo donante	Mujer	Hombre	0.88 (0.77-1.00)
Raza receptor	Caucásico	Afroamericano	1.16 (0.97-1.38)
		Otra	0.60 (0.48-0.76)
Mismatch	0	5-6	1.36(1.07-1.73)
Inducción	IL-2 RB	Timoglobulina	1.23 (1.03-1.45)
Inmunosupresión	CsA	SRL	0.70 (0.47-1.03)
		FK	1.35 (1.04-1.74)
Antiproliferativo	MMF	No	0.82 (0.66-1.02)
		AZA	0.95 (0.50-1.81)

Risk Factors for BK Virus Infection in the Era of Therapeutic Drug Monitoring

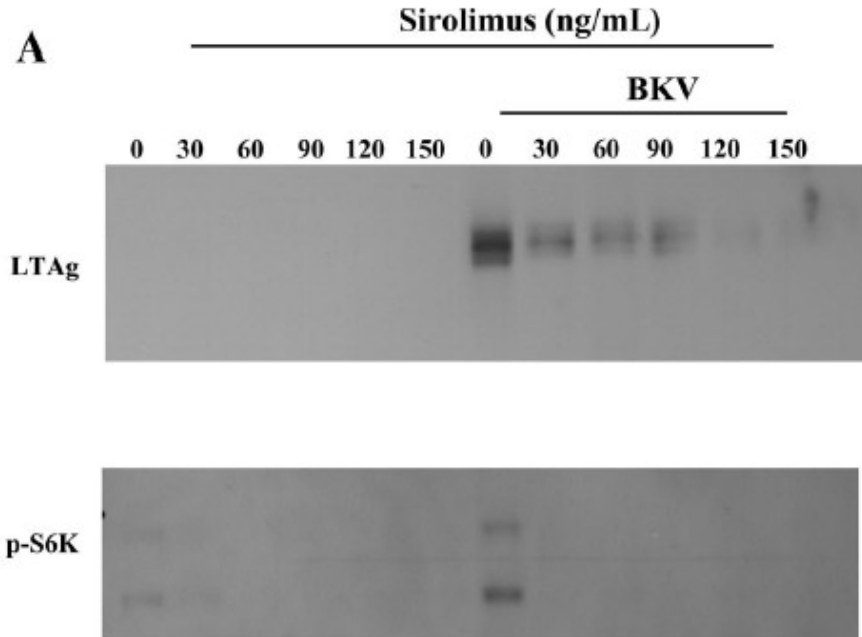
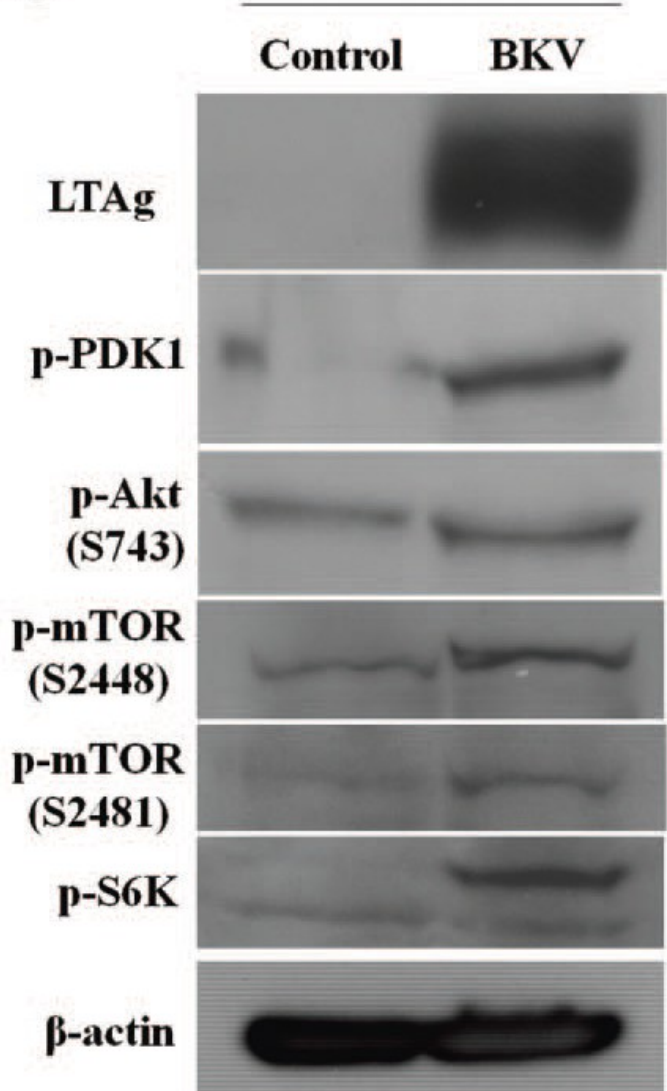
Claire Borni-Duval, Sophie Caillard, Jérôme Ollagne, Peggy Perrin, Laura Braun-Parvez, Françoise Heibel, and Bruno Moulin



Anti-BK Virus Mechanisms of Sirolimus and Leflunomide Alone and in Combination: Toward a New Therapy for BK Virus Infection

C Abdelhamid Liacini,^{1,3} Mark E. Seamone,¹ Daniel A. Muruve,^{1,2} and Lee Anne Tibbles^{1,2,3,4}

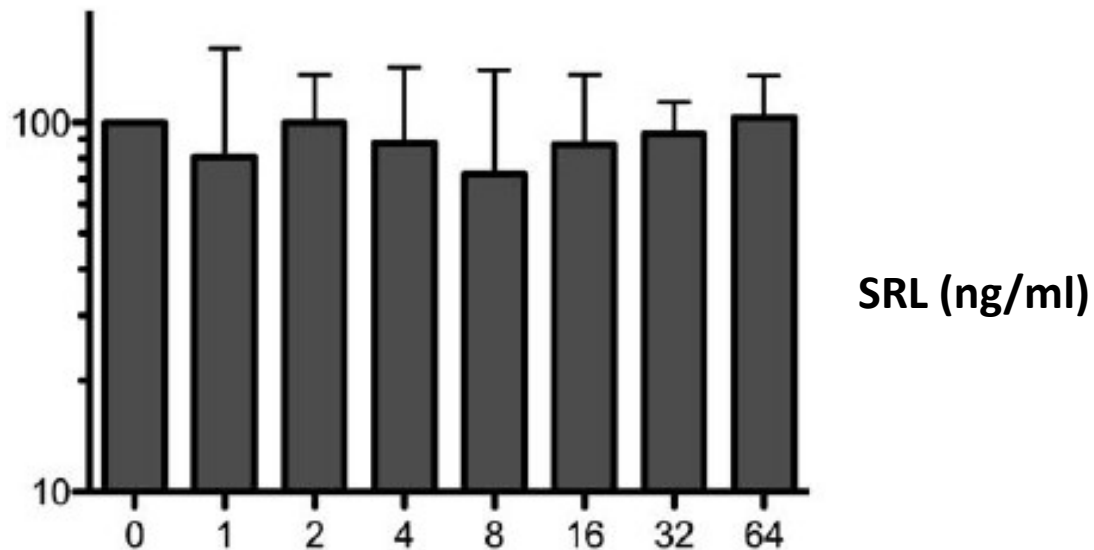
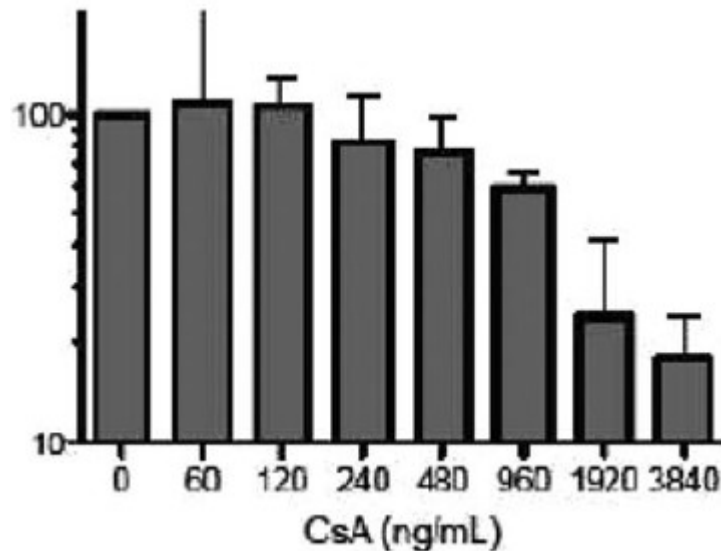
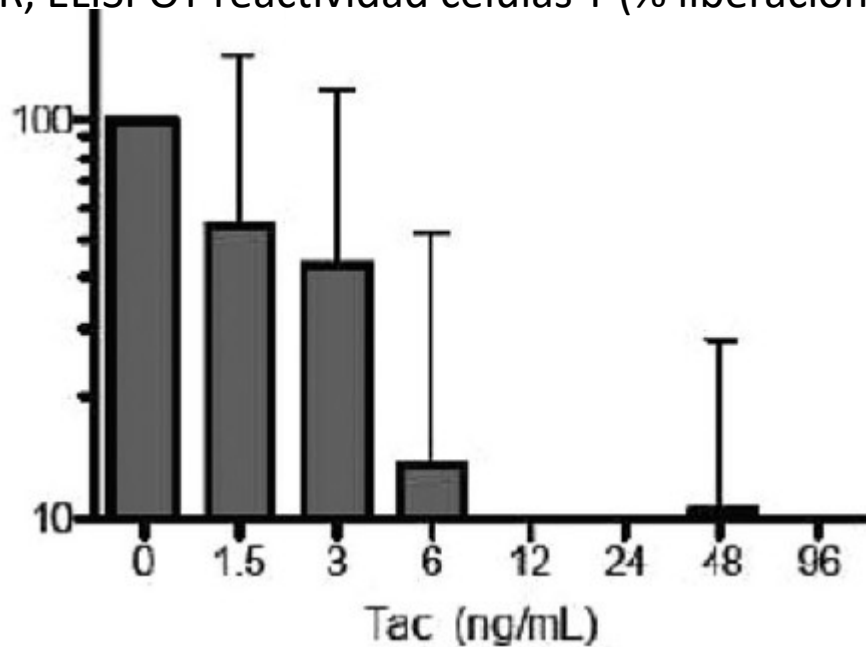
(*Transplantation* 2010;90: 1450–1457)



Celulas tubulares renales normales e infectadas
Expresión genética

Ag BKV-LT

TR, ELISPOT reactividad células T (% liberación IFNg)



Incidence and outcome of BK polyomavirus infection in a multicenter randomized controlled trial with renal transplant patients receiving cyclosporine-, mycophenolate sodium-, or everolimus-based low-dose immunosuppressive therapy

Randomización 6 m

CsA vs MPS $p=0.004$

CsA vs EVE $p=0.03$

CsA vs MPS $p=0.03$

Incidence and outcome of BK polyomavirus infection in a multicenter randomized controlled trial with renal transplant patients receiving cyclosporine-, mycophenolate sodium-, or everolimus-based low-dose immunosuppressive therapy

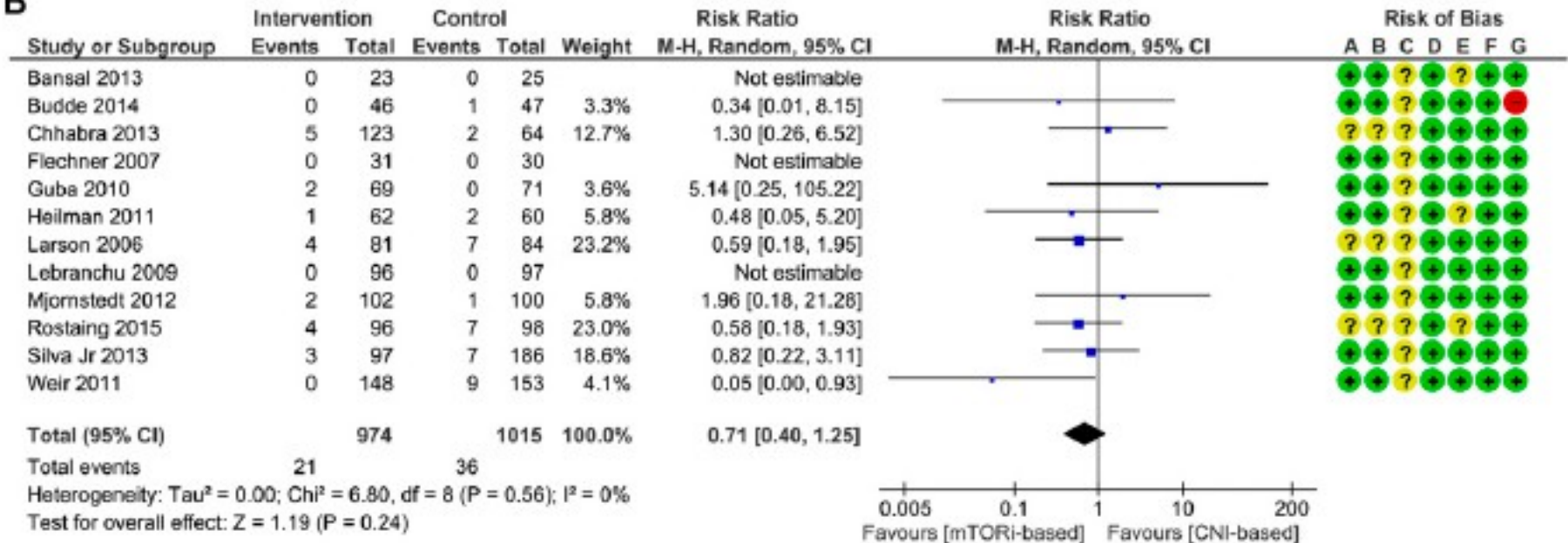
- Eve vs RAPA
 - Diferentes distribuciones tisulares y subcelulares
 - \neq transportadores tisulares
 - \neq enzimas metabolizantes
 - ¿Triple terapia vs doble terapia puede enmascarar su efecto?

CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor–Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials

Samir G. Mallat,* Bassem Y. Taniot,* Houssam S. Itani,† Tamara Lotfi,‡ Ciaran McMullan,§ Steven Gabardi,§ Elie A. Akli,¶ and Jamil R. Azzi§

mTOR vs ICN

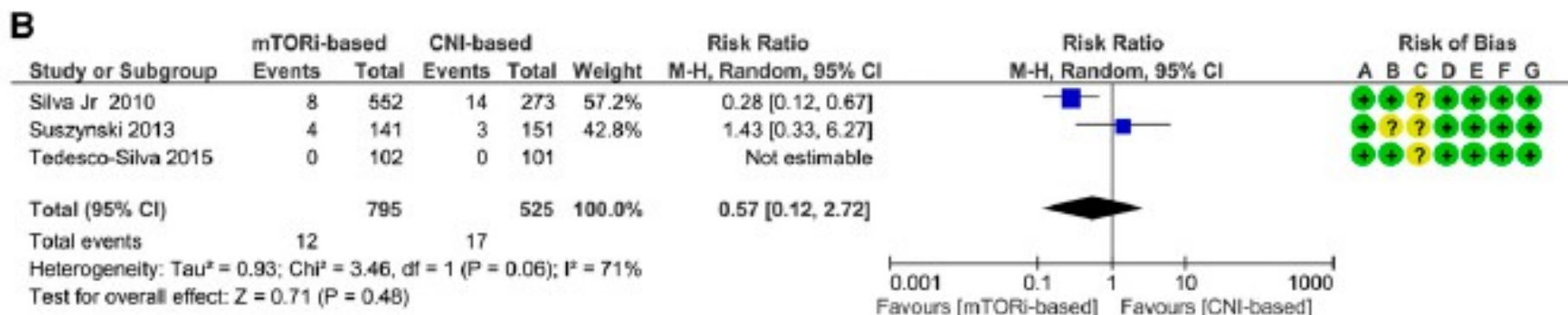
B



CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor–Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials

Samir G. Mallat,* Bassem Y. Taniou,* Houssam S. Itani,† Tamara Lotfi,‡ Ciaran McMullan,§ Steven Gabardi,§ Elie A. Akli,¶ and Jamil R. Azzi§

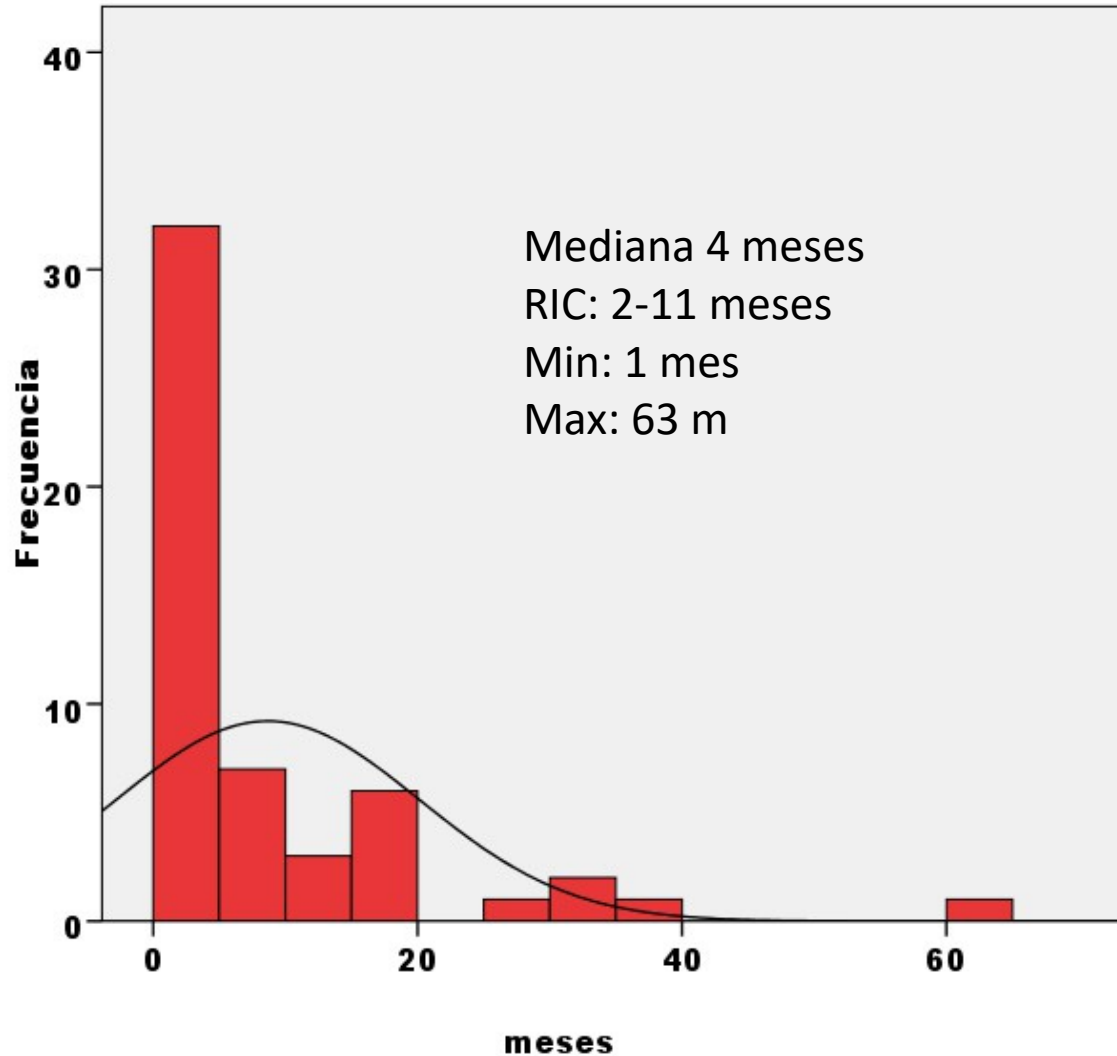
mTOR + ICN reducido vs ICN a plena dosis



EXPERIENCIA HCSC

417 TR entre 2009-2015 funcionantes durante al menos 3 meses

DIAGNÓSTICO



INFECCION BK

TIPO DE DONANTE

%

INFECCION BK EDAD DONANTE

%

INFECCION BK

TIPO DE DONANTE Y DGF

- ASISTOLIA
- M. ENCEFALICA ≥ 60
a

INDUCCIÓN CON TIMOGLOBULINA

RECHAZO TRATADO CON TIMOGLOBULINA

ANÁLISIS MULTIVARIADO

	OR	IC 95%	p
Timoglob. rechazo	2,56	1,15-5,72	0,02
Timoglob. inducción	2,07	0,97-4,45	0,06
Diabetes pre-TR	1,95	1,02-3,73	0,04
Edad Donante			0,01
Edad Donante <20	3,15	0,97-10,46	0,06
Edad Donante >60	2,73	1,31-5,70	0,01
Edad Receptor <40	2,10	1,07-4,13	0,03

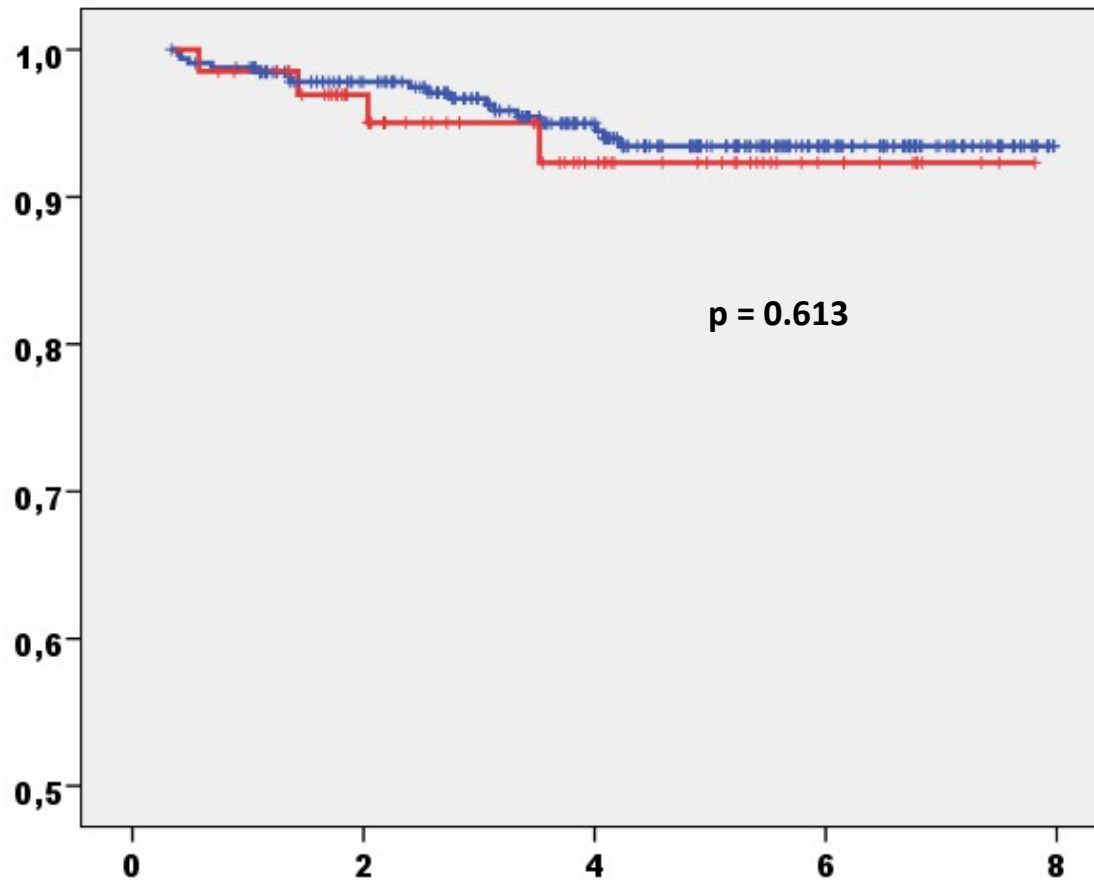
Ajustado por tiempo en diálisis, infección CMV, DGF, sexo, tiempo isquemia

Evolución de viremia de BK según manejo

Reducción de IS

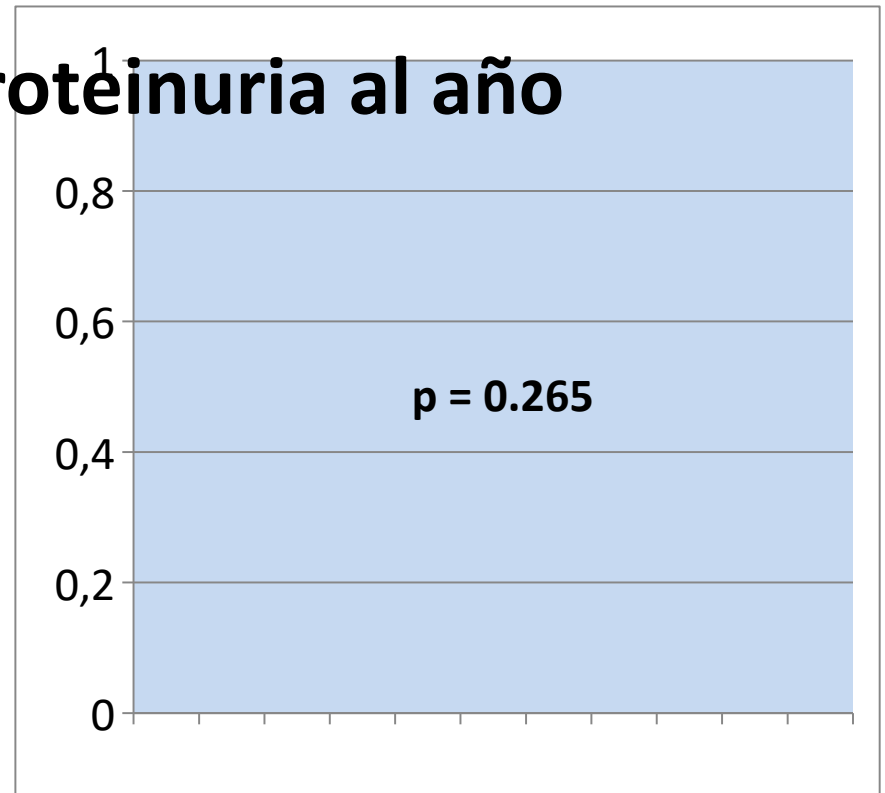
EVOLUCIÓN VIREMIAS

Supervivencia del injerto según IBK



Función renal y proteinuria al año

p = 0.419



- IBK
- No IBK



INMUNIDAD CELULAR E INFECCION POR POLIOMAVIRUS BK EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL

*Isabel Pérez Flores , Beatriz Rodríguez Cubillo , M^a Angeles
Moreno de la Higuera , Virginia López de la Manzanara , Amir
Shabaka Fernández , Ana Isabel Sánchez Fructuoso.
Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*



IV congreso
de la Sociedad
Española
de Trasplante

del 6 al 8 de mayo 2016



Santander

Factores de riesgo de IBK Univariable

	RR	IC 95%	P
Rechazo agudo	1.09	0.98-1.17	0.138
Diabetes Mellitus	1.77	0.89-3.54	0.098
Retrasplante	1.10	0.94-1.29	0.143
T en diálisis >2 a	2.43	1.30-4.52	0.004
Timoglobulina	3.46	1.50-7.93	0.002
Pulsos de MPN	1.06	0.96-1.17	0.261
CMV	1.08	0.98-1.18	0.131
ITU grave*	4.19	1.93-9.10	0.000
LT CD4 <200/mcL	1.93	0.96-3.86	0.060
LT CD8 <200/mcL	2.36	1.17-4.74	0.014

* Bacteriemia y/o sepsis

Factores de riesgo de IBK. Multivariable

	RR	IC 95%	P
Diabetes Mellitus	2.26	0.77-6.57	0.135
LT CD8 <200/mcL	2.95	1.15-7.51	0.023
ITU grave*	3.28	1.27-8.44	0.014

* Bacteriemia y/o sepsis



Factores de riesgo de ITU grave

p = 0.018

p = 0.048

CONCLUSIONES

- La prevalencia de IBK se ha incrementado en los últimos años en la población trasplantada renal.
- Con un manejo adecuado de la inmunosupresión y la conversión precoz a imTOR puede no influir negativamente en los resultados.

Conclusiones

- Los principales factores de riesgo de desarrollo de viremia por BK en nuestra Unidad fueron la presencia de infección urinaria grave y un recuento de CD8+ <200/mcl, ambos reflejo de un estado de