

# **Sobreinmunosupresión e infecciones oportunistas en pediatría**

Grupo pediátrico

Mireia Aguirre

Angel Alonso

Julia Fijo

Santiago Mendizábal

Anna Vila

Ramón Vilalta

El objetivo de la presente revisión es describir cuales son los **patógenos más frecuentes en el contexto pediátrico**, como es la historia natural y la evolución con tratamiento de estas infecciones y cual es la actitud preventiva que podemos adoptar.

El hecho de **no poder medir el grado de inmunosupresión** que administramos a nuestros pacientes pediátricos cuando reciben un trasplante renal conlleva la aparición de infecciones oportunistas que condicionan la supervivencia tanto del paciente como del injerto.

Se pretende analizar la situación de las infecciones oportunistas en la **era de la monitorización de los inmunosupresores**, en la que estamos ahora , mientras esperamos la futura **era de monitorización de la inmunosupresión**.

## **Las infecciones oportunistas comentadas y discutidas han sido las siguientes:**

- Nefropatía por virus BK
- EBV
- CMV
- Enfermedad por parvovirus B19
- Pneumocystis jirovecii
- Gripe
- Infección urinaria
- Fiebre de origen desconocido.

Los factores que condicionan la evolución de la infección discutidos han sido los siguientes:

- Influencia de los tratamientos y niveles IS.
- Papel de los polimorfismos genéticos.
- Monitorización de la inmunosupresión
- Biomarcadores asociados a la evaluación del riesgo de rechazo.

# Nefropatía por virus BK

- La viremia por BK con PCR positiva es frecuente en el trasplante renal pediátrico (15-25%), siendo la **replicación generalmente precoz durante el primer año post-trasplante.**
- Los factores predisponentes a la viremia por BK son la **edad menor del receptor y la donación de cadáver.**
- La incidencia de nefropatía BK es de un 5-10 % de los pacientes que tuvieron viremia BK positiva y que fueron biopsiados. En ellos se pueden evidenciar los diversos grados de la nefropatía.
- La actitud terapéutica consiste en la **disminución de la inmunosupresión**, consiguiéndose la eliminación de la viremia en la mayoría de los casos. Están aceptados como pasos sucesivos la disminución del anticalcineurínico , la supresión del micofenolato y la adición de un imTOR (sirolimus, everolimus).
- **No hay estudios suficientes en población pediátrica que permitan asegurar la eficacia del tratamiento con gammaglobulinas, cidofovir, leflunomida o**

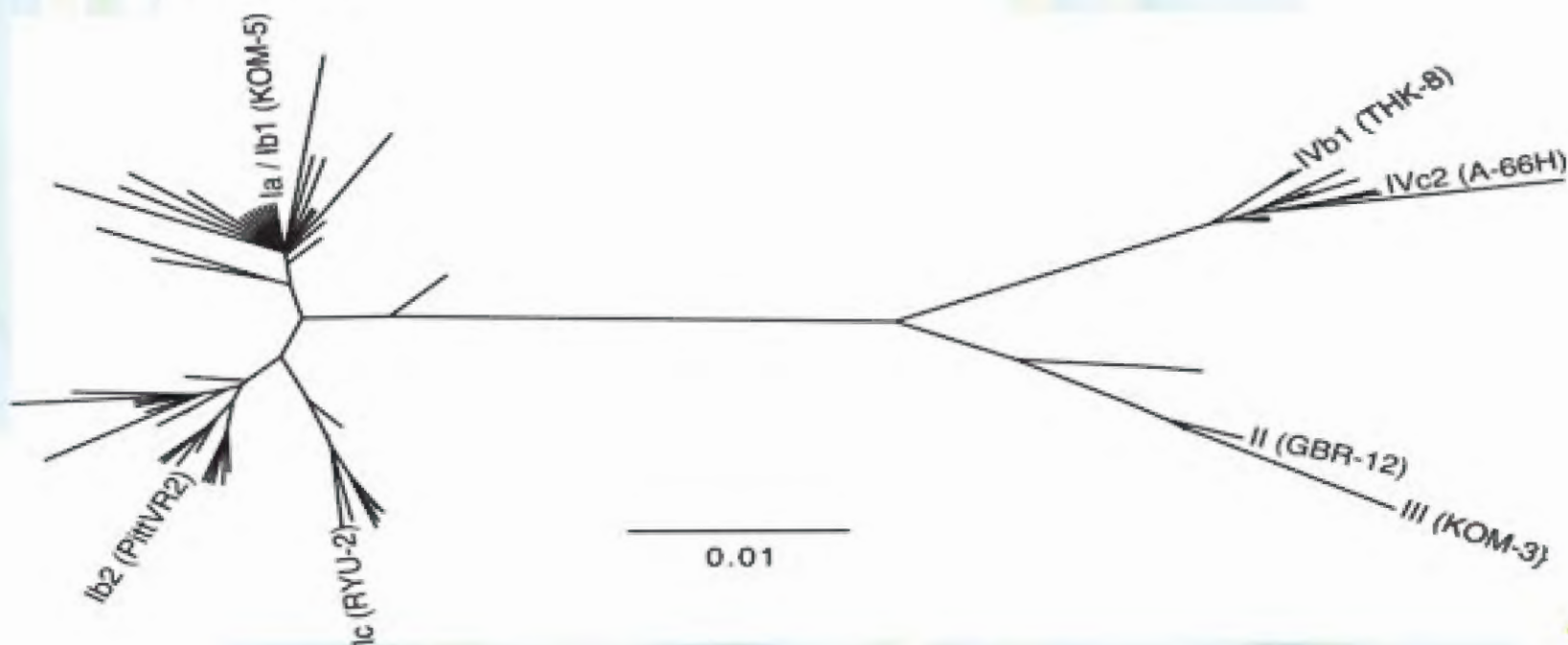
- La respuesta celular adaptativa del sistema inmunológico del receptor es crítica para la evolución de la viremia BK. La aparición de LT CD8+ y CD4+ específicos frente a BK determinan el aclaramiento de la viremia.
- **La medición de la respuesta celular específica frente a BK mediante técnica de interferón-gamma-ELISPOT se relaciona con la evolución de la viremia.** La caracterización y el conocimiento progresivo de los subtipos de BK virus (7 descritos hasta la actualidad) puede ayudar a estratificar el riesgo de progresión y ayudar a definir estrategias como tratamientos dirigidos o vacunas.
- La identificación de los cambios de **aminoácidos en la porción VP1 de la cápside viral** pueden estar asociados al potencial patogénico del virus y a los distintos serotipos detectados.
- **La mayoría de sujetos sanos tienen anticuerpos neutralizantes frente a BK virus I , sin poderse detectar anticuerpos para los genotipos III y IV.**

## Nefropatía BK en pediatría.(3)

### BK Polyomavirus Genotypes Represent Distinct Serotypes with Distinct Entry Tropism

Diana V. Pastrana, Upasana Ray, Thomas G. Magaldi, Rachel M. Schowalter, Nicolas Çuburu, Christopher B. Buck

Laboratory of Cellular Oncology, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA



- Los estudios actuales para desarrollar una vacuna están dirigidos a generar anticuerpos contra la porción común VP1 de los diferentes virus BK.
- La inmunización con vacuna VP1 multivalente podría prevenir el desarrollo de la enfermedad BK postrasplante.
- Técnicas auxiliares como el Elispot específico para BK podría ser un marcador de control de la infección.

# EB virus en pediatria

- Primoinfección en la infancia-adolescencia.
- PCR viral positiva frecuentemente detectada en población pediátrica trasplantada renal.
- Dificultad en la eliminación de PCR positiva a EB.
- El tratamiento con Rituximab no ofrece negatividad sostenida de la viremia positiva a EB.
- No influencia de la disminución de la IS en la evolución de las viremias por EB.
- Fuerte asociación EB con PTLD.
- La persistencia de viremia positiva a EB en la población pediátrica trasplantada renal continua siendo un problema sin resolver.

# CMV

## Preformed Frequencies of Cytomegalovirus(CMV)–Specific Memory T and B Cells Identify Protected CMV-Sensitized Individuals Among Seronegative Kidney Transplant Recipients

Marc Lúcia, Elena Crespo, Edoardo Melilli, Josep M. Cruzado, Sergi Luque, Inés Llaudó, Jordi Niubó, Joan Torrás, Núria Fernández, Josep M. Grinyó and Oriol Bestard.

Clin Infect Dis. 2014;59 (11): 1537-45

**Objetivo:** Investigar la **memoria específica para CMV basal** estudiando compartimentos de células T y B de memoria **utilizando (ELISPOT)** en trasplante renal CMV seronegativos y seropositivos.

Se mide la frecuencia de células T y B de memoria productoras de interferón específico de CMV (IFN- $\gamma$ ) e IgG y se determina si puede evaluar el estado de sensibilización inmunitaria contra CMV con más precisión que los títulos de CMV IgG circulantes.

**Resultado :** Todos los pacientes CMV IgG-positivo mostraron una amplia gama de respuesta de células de memoria B y T específicas de CMV.

**Se detecta una alta memoria de frecuencia de células T y B en el 30% de los pacientes CMV IgG-negativos** y en aquellos con frecuencias elevadas de células T CMV específicas tuvieron una incidencia significativamente menor de infección tardía por CMV después de la terapia profiláctica.

## Infección por adenovirus

- Adenovirus tiene una incidencia significativa en el trasplante renal pediátrico y es causa de neumonitis grave, hepatitis o cistitis hemorrágica.
- El tratamiento consiste en la disminución de la inmunosupresión y está descrito el uso de cidofovir asociado a probenecid.
- Se ha publicado asimismo el tratamiento con transferencia de células T específicas en trasplantados de médula ósea.

## Infección por Parvovirus B-19

- Es un frecuente patógeno en la infancia y es causa de exantema

# Pneumocystis jirovecii

- Es un patógeno común en las infecciones respiratorias de los niños sanos potencialmente

## Gripe

- No se encuentra relación entre gravedad clínica y tipo de IS administrada pero sí con la administración tardía de oseltamivir.
- No queda definida una relación entre H1N1 y la inmunosupresión recibida.
- No está registrada una mayor incidencia ni una mayor gravedad que en poblaciones de riesgo como son las inmunodeficiencias primarias, o la fibrosis quística.

## Infección urinaria

- Es la causa más frecuente de infección en el trasplante renal pediátrico.
- Factores de riesgo son la menor edad, la presencia de catéteres y la uropatía previa o concomitante.

## Fiebre de origen desconocido

- En la Fiebre de origen desconocido en pacientes trasplantados es importante considerar etiologías no infecciosas como PTLD, rechazo y toxicidad medicamentosa, incluyendo SRL.

## Influencia de los tratamientos y niveles IS

- El exceso de inmunosupresión es una realidad en el trasplante renal .
- En pediatría, los episodios de fallecimiento con injerto funcionando son causados en un 33% por infección, un 33% por causa cardiovascular y un 33 por otras causas entre las que está la neoplasia.

## Papel de los polimorfismos genéticos en la sobreinmunosupresión:

- La expresión genética de polimorfismos no ligados directamente a la metabolización de fármacos como la P-Glicoproteína ( especialmente homocigosis para ABCB1) juega un papel en el daño tisular del injerto.
- Los individuos sin expresión de CYP3A5 tienden a experimentar más eventos adversos con mayor severidad y especificidad para tacrolimus.

## Monitorización de la inmunosupresión:

- **La inmunosupresión basada en inhibidores mTOR produce una reducción de la fosforilación de Thr389 en p70S6 kinasa en células sanguíneas mononucleares periféricas.**
- En pacientes con niveles de sirolimus iguales o superiores a 6 ng/ml la fosforilación p70S6 kinasa estuvo constantemente inhibida.
- Todos los pacientes con sirolimus con rechazo mostraron altos valores de fosforilación (>60% del control) y niveles bajos de sirolimus (<6 ng/ml).
- Ello permitiría la posibilidad de monitorizar la inmunosupresión basada en inhibidores mTOR mediante la **valoración del estado de fosforilación de las células mononucleares.**

## Biomarcadores asociados a la evaluación del riesgo de rechazo.

### IFN- $\gamma$ e IL-2

- La monitorización de IFN-  $\gamma$  intracelular o total e IL-2 intracelular, antes y después del trasplante, puede ayudar a identificar receptores de trasplante de riñón e hígado con alto riesgo de rechazo agudo.
- La monitorización de la producción de IFN-  $\gamma$  con estimulación específica del donante puede ayudar a identificar a los pacientes candidatos a la minimización de la inmunosupresión.
- La inhibición de la IL-2 puede reflejar la respuesta interindividual a los CNI.

## CD30 soluble (sCD30)

- El CD30 soluble (sCD30) en el suero / plasma antes y poco después del trasplante renal se asocia con el resultado del injerto renal a largo plazo, pero su utilidad como biomarcador para predecir el rechazo agudo en la SOT no está todavía completamente claro.

## Poblaciones reguladoras de células T

- Un número bajo de T regs activados circulantes puede ayudar a identificar receptores de trasplante renal con alto riesgo de rechazo agudo.
- Los niveles elevados de Tregs circulantes pueden ayudar a identificar receptores de trasplante renal con alto riesgo de desarrollar neoplasias.