Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

CASOS CLÍNICOS ID CA-010

Fotoaféresis en la Nefropatía por virus BK

Maria Iraola[1], **Paola Charry**[2], **Fritz Diekmann**[1]

[1] Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Clínic. Barcelona.

[2] Unidad de Aféresis, Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Clínic Barcelona

Actualizado el **17 de diciembre de 2024**

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Maria Iraola, Paola Charry, Fritz Diekmann. Fotoaféresis en la Nefropatía por virus BK. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2024 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/fotoaferesis-en-la-nefropatia-por-virus-bk/

Introducción

La nefropatía por virus BK (VBK) es una infección prevalente en los pacientes trasplantados renales, dado su estado de inmunosupresión y el especial tropismo que tiene este virus por el urotelio. No hay tratamiento antiviral eficaz para controlar la replicación del virus BK. La principal estrategia de tratamiento consiste en la reducción de la inmunosupresión (con su consecuente riesgo de rechazo del injerto, especialmente en pacientes hipersensibilizados o con historia de rechazos previos). Otras estrategias adyuvantes en casos refractarios incluyen la utilización de inmunoglobulinas intravenosas, conversión a leflunomida o inhibidores de mTOR, aunque con bajo nivel de evidencia científica. Por estos motivos, hoy en día, el manejo de la nefropatía por VBK continúa siendo un reto, y está asociado a un elevado riesgo de pérdida del injerto renal.

La fotoaféresis extracorpórea (FEC) es una terapia fotosensibilizadora utilizada para el tratamiento en linfoma cutáneo de células T. Por sus características inmunomoduladoras y buen perfil de seguridad podría ser una terapia útil para el tratamiento de casos refractarios de nefropatía por virus BK (NBK).

CASO CLÍNICO

Mujer de 42 años con una Enfermedad Renal Crónica (ERC) estadio 5 en pre-diálisis secundaria a nefropatía diabética. Recibió un primer trasplante de donante cadáver en 03/2021 dentro del programa PATHI (Plan Nacional de Acceso al Trasplante Renal para Pacientes Hiperinmunizados) por hipersensibilización con un PRA calculado del 99% (clase I 89%, clase II 95%). La inducción se realizó con timoglobulina, tacrolimus, everolimus y prednisona por el alto riesgo inmunológico.

A pesar de ello a los 10 días post-trasplante presentó un rechazo humoral agudo con presencia de anticuerpos donante específicos de novo (n=4) y con hallazgos morfológicos en la biopsia renal [inflamación microvascular (g1, ptc3, v1) con depósito de C4 positivo]. Se trató

con bolus de metilprednisolona, rituximab, recambios plasmáticos (x5) e inmunoglobulinas endovenosas (0.2g/Kg, 2 dosis). Tras ello se quedó con una función renal nadir de Cr 1.9 mg/dl y FGe 40 ml/min.

A los 3 meses del rechazo (06/2021), la paciente presentaba una función renal estable. En una biopsia renal de protocolo se diagnosticó una nefropatía por VBK patrón B (cambios citopáticos virales con áreas de fibrosis e inflamación multifocal) con una inflamación microvascular asociada (g0, ptc2, v0) sin depósito de C4. Coincidía con una viremia VBK de 250.737 c/mL.

Se optó por una reducción de dosis de inmunosupresión e inversión de niveles de tacrolimus (diana 2-4ng/mL) a everolimus (4-6 ng/mL). No obstante, la función renal presentó un deterioro progresivo hasta Cr 2.9 mg/dl y la viremia fue en ascenso hasta 750.000 c/mL. Se realizó una nueva biopsia renal (09/2021) que mostraba una persistencia de la nefropatía por VBK con mejoría de la inflamación microvascular (g1, ptc0, v0). Se decidió iniciar tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas mensuales (0.5g/Kg), que a pesar de 4 ciclos la viremia no se controló, mostrando un ascenso hasta 5.000.000 cuentas/mL.

En ese momento (02/2023), se decidió asociar la FEC, que se realizó semanalmente hasta un total de 9 sesiones (fin 05/2023), además de continuar con las inmunoglobulinas endovenosas hasta completar 6 ciclos (fin 03/2023). Desde el inicio de la FEC, se controló la viremia con la carga viral en descenso hasta cifras de 29.000 c/mL en 3 meses (05/2023). En ese momento se repitió una biopsia de control que mostraba muestra insuficiente, aunque sugerente de tubulitis y capilaritis tubular, C4d negativo, sin datos de nefropatía por VBK (inmunohistoquímica negativa para SV40).

Además, parece que el efecto se mantuvo a pesar de finalizar la terapia, dado que la carga viral continuó en descenso progresivo hasta cifras de 10.000 c/mL a los 6 meses de finalizarlo (11/2023), y al año y medio de <235 c/mL (12/2023). Durante el 2024, presentó una viremia estable de 4.000 c/mL.

A pesar de haber logrado controlar la viremia y de no haber experimentado más episodios de rechazo, la paciente desarrolló una disfunción crónica progresiva del injerto renal, lo que llevó a la necesidad de iniciar terapia renal sustitutiva con hemodiálisis a mediados de 2024. Actualmente, se encuentra en lista de espera para un re-trasplante renal.

COMENTARIOS

El VKB pertenece a la familia de los Poliomavirus y la primoinfección suele ocurrir en la infancia, quedando latente en el urotelio. En situaciones de inmunosupresión, como ocurre en pacientes que han recibido un trasplante renal, el virus puede reactivarse. Esto puede resultar en una replicación viral activa aislada (10-30%) o provocar daño tubulointersticial dando una enfermedad clínica conocida como NBK (2%).

La replicación viral cursa de forma asintomática. Una vez producida la nefropatía, la sospecha clínica suele manifestarse como disfunción renal secundaria a nefropatía tubulointersticial, pudiendo presentarse ocasionalmente como obstrucción ureteral e hidronefrosis. Parte del diagnóstico se basa en una viremia de >105 copias/ml, a lo que suele preceder una viruria de >107 copias/ml con presencia de células Decoy en la citología urinaria. Aun así, el diagnóstico de la NBK debe ser mediante una biopsia renal en la que encontraremos inclusiones virales

nucleares en las células del epitelio tubular con signos de inflamación en forma de tubulitis (lo que nos puede confundir con un rechazo agudo celular) y una inmunohistoquímica positiva para SV40. Cabe destacar que según la extensión del infiltrado inflamatorio y la fibrosis se diferencian 3 patrones histológicos (patrón A, B y C) y también que, debido a la naturaleza focal de NBK, en los casos en los que exista un alto grado de sospecha y una biopsia normal debe realizarse una segunda biopsia.

Actualmente, aún no disponemos de un tratamiento específico para combatir la replicación el virus y/o la NBK. La principal estrategia terapéutica consiste en la monitorización virológica y la reducción de la inmunosupresión. En situaciones por infección por VBK persistente (>3 meses), se podrían probar otras estrategias como: añadir un imTOR por sus propiedades antivirales y ahorrado de calcineurínicos, el cambio de antimetabolito por leflunomida o la asociación de inmunoglobulinas venosas. Sin embargo, dichas estrategias no cuentan con suficiente evidencia científica para respaldar su eficacia.

Para estos casos refractarios, se está considerando una alternativa terapéutica que es la FEC. A pesar de que es una técnica poco conocida en el campo de la Nefrología, es utilizada desde hace más de 30 años en otros ámbitos, inicialmente para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T y en los siguientes años también se ha usado para otras patologías como la enfermedad de injerto contra receptor post-trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, trastornos esclerosantes y en casos de dermatitis atópica. En el campo del trasplante, se ha utilizado en trasplantes de órganos torácicos (pulmón y corazón) para la prevención de la bronquiolitis pulmonar obliterante organizativa, o en el tratamiento del rechazo crónico refractario.

La técnica de la FEC supone la pre-sensibilización de los leucocitos con un fotosensibilizador (8-metoxipsoraleno), a los que posteriormente se exponen a rayos UVA durante 10 minutos. La FEC se puede realizar en un circuito abierto (en la que se realiza una leucoaféresis y exvivo se exponen los leucocitos a los rayos UVA antes de reinfundir al paciente), o en un circuito cerrado (en el que la leucoaferesis con subsecuente exposición de la sangre a rayos UVA se realizada de forma continua en una sesión de 120 min). Ambos procedimientos tienen un buen perfil de seguridad y se suelen repetir semanalmente durante aproximadamente 3 a 6 meses.

El mecanismo inmunomodulador no está bien conocido. La hipótesis más aceptada actualmente se basa en que al exponer los leucocitos fotosensibilizados a la luz provoca que los leucocitos entren en apoptosis antes de la reinfusión en el organismo, así el sistema inmunitario los detecte como envejecidos o dañados y los retire de la circulación, creando el efecto de inmunotolerancia. Por otra parte, esta exposición a la luz también genera una respuesta inmunitaria que activa otras células del sistema inmune (como células B y macrófagos) y tenga un efecto inmunogénico potenciando la respuesta inmunitaria en el caso de las infecciones.

Regresando a nuestro caso clínico, el inicio de la FEC permitió controlar la viremia, a pesar de tratarse de un caso refractario a tratamientos anteriores. Si bien la función del injerto no se recuperó y presentó un deterioro progresivo, se observó una estabilización y desaceleración en la progresión del daño. Esto permitió conservar el injerto en funcionamiento durante casi 3 años desde el diagnóstico de la nefropatía por virus BK.

En conclusión, aunque la FEC ha demostrado ser prometedora en la modulación de la respuesta inmunitaria y en el manejo del rechazo de injertos, aún es necesario contar con evidencia sólida y concluyente sobre su eficacia específica en el rechazo del injerto renal. No obstante, podría representar una opción terapéutica valiosa en determinadas situaciones.

Bibliografía

1. Vieyra-Garcia PA, Wolf P. Extracorporeal photopheresis: A case of immunotherapy ahead of its time. Transfus Med Hemother. 2020;47(3):226-35.
2. Jamboti JS. BK virus nephropathy in renal transplant recipients. Nephrology (Carlton). 2016;21(8):647-54.
3. Xipell M, Molina-Andujar A, Cid J, Pineiro GJ, Montagud-Marrahi E, Cofan F, et al. Immunogenic and immunotolerogenic effects of extracorporeal photopheresis in high immunological risk kidney recipients: A single-center case series. J Clin Apher. 2022;37(3):197-205.

Nefrología al día · Sociedad Española de Nefrología · ISSN 2659-2606
https://nefrologiaaldia.org/articulo/fotoaferesis-en-la-nefropatia-por-virus-bk/