

Journal Pre-proof

Cistitis hemorrágica por *Adenovirus* en receptora de trasplante reno-pancreático tratada con cidofovir intravesical

VJ. Escudero-Saiz J. Cacho A. Herceda A. González-Rojas N. Esforzado P. Ventura-Aguar M. Bodro F. Diekmann



PII: S0211-6995(24)00089-4

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.nefro.2024.09.003>

Reference: NEFRO 1286

To appear in: *NEFROLOGÍA*

Received Date: 9 August 2024

Please cite this article as: Escudero-Saiz V, Cacho J, Herceda A, González-Rojas A, Esforzado N, Ventura-Aguar P, Bodro M, Diekmann F, Cistitis hemorrágica por *Adenovirus* en receptora de trasplante reno-pancreático tratada con cidofovir intravesical, *NEFROLOGIA* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.09.003>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. a nombre de Sociedad Española de Nefrología.

Cistitis hemorrágica por *Adenovirus* en receptora de trasplante reno-pancreático tratada con cidofovir intravesical
Hemorrhagic cystitis secondary to *Adenovirus* in a simultaneous pancreas-kidney transplant recipient treated with intravesical cidofovir

VJ Escudero-Saiz¹, J Cacho¹, A Herceda¹, A González-Rojas¹, N Esforzado¹, P Ventura-Aguilar¹, M Bodro², F Diekmann¹

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

²Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona.

Autor de correspondencia: Judit Cacho Alonso, jcachoalonso@gmail.com

Dirección: Carrer Villarroel 170, Servicio de Nefrología y Trasplante Renal (escalera 12, planta 5), Barcelona, 08036.

Palabras clave: *Adenovirus*, cistitis hemorrágica, trasplante renal, trasplante reno-páncreas, cidofovir, intravesical

Sr. Editor:

Las infecciones son la complicación más frecuente tras el trasplante renal (TR)¹, suponiendo entre 15-20% de la mortalidad en TR². Los *Adenovirus* son virus DNA de doble cadena y sin envoltura, cuya infección se relaciona con estados de inmunosupresión como el trasplante de órgano sólido (TOS)³. El trasplante de intestino e hígado, la inducción con anticuerpos-antilinfocitarios y las diferencias serológicas donante-receptor suponen factores de riesgo adicionales⁴. La incidencia de viremia asintomática en el primer año post-TR es 4.1-6.5% con hasta 10% de enfermedad invasiva³. La afectación más frecuente en el TR es la cistitis hemorrágica (CH) cuya sintomatología mimetiza una infección del tracto urinario³. Su diagnóstico consiste en la detección de carga viral en muestras del órgano afecto, siendo la histopatología el “*gold-standard*”⁵.

Presentamos un caso de CH secundaria a *Adenovirus* en una paciente con trasplante reno-pancreático y tratada exitosamente con cidofovir intravesical.

Se trata de una mujer de 57 años con diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad renal crónica secundaria, que recibió un primer trasplante reno-pancreático. Se realizó tratamiento de inducción con anticuerpos anti-linfocitarios asociado a un tratamiento de mantenimiento basado en tacrolimus, ácido micofenólico (MPA) y corticoides. La evolución fue favorable, con funciones renal y pancreática normales.

Siete meses después del trasplante, ingresa por un cuadro febril con síntomas respiratorios de un mes de evolución y hematuria macroscópica. Los exámenes complementarios evidencian elevación de reactantes inflamatorios, bicitopenia (anemia y leucopenia) y deterioro de la función del injerto renal. La ecografía renovesical fue normal. Se orientó inicialmente como una infección respiratoria viral con sobreinfección bacteriana añadida, iniciando antibioterapia empírica de amplio espectro y tratamiento profiláctico con trimetoprim/sulfametoxazol dada la linfopenia mantenida; además, se suspendió el MPA, manteniéndose con biterapia inmunosupresora. Ante la ausencia de bacteriuria y negatividad en los estudios microbiológicos iniciales (urinocultivo, hemocultivos, cultivo de esputo, PCR de frotis nasofaríngeo para *SARS-CoV-2*, *VRS* e *Influenzavirus A* y *B*), ampliamos el estudio con una tomografía computarizada toracoabdominal que evidenció una esplenomegalia y signos sugestivos de nefritis en el injerto renal (Figura 1). Asimismo, ampliamos el estudio microbiológico con frotis respiratorio ampliado y PCR sanguínea para diversos virus con positividad para el *Adenovirus* (440,017 copias/mL), así como su presencia en orina (5,071,409 copias/mL), confirmando la CH secundaria a *Adenovirus*. Dada la persistencia de fiebre y bicitopenia tras la reducción de la inmunosupresión, se planteó el uso de terapia antiviral con cidofovir.

El cidofovir es un antiviral con actividad contra diversos virus DNA, incluido el *Adenovirus*, aunque su uso en TR está limitado por su potencial nefrotoxicidad. Las guías americanas recomiendan su uso en infecciones graves, resistentes o diseminadas por *Adenovirus*⁵, pero su administración intravenosa conlleva riesgos de nefrotoxicidad. Sin embargo, la administración intravesical ha

mostrado ser una alternativa prometedora, especialmente en el tratamiento de CH por *Poliomavirus BK* en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), con tasas de respuesta completa del 88% sin efectos adversos significativos⁶. En el TR, existe un caso de esta vía de administración en la literatura en un receptor de TR con CH secundaria a *Adenovirus* con resolución clínica tras infusión intravesical⁷. Estas experiencias destacan la potencial eficacia de esta vía de administración para minimizar la nefrotoxicidad. Sin embargo, la evidencia aún es limitada y la dosis óptima no está establecida, variando en la literatura entre 1-5 mg/kg en 60-100 mL de NaCl al 0.9%⁶. Debido al papel de la inmunidad celular como principal actor frente a infecciones virales, la terapia celular mediante infusiones de linfocitos T específicos frente *Adenovirus* o multi-virus se encuentra en desarrollo en el TPH⁸, sin datos en el TOS⁵.

En nuestro caso, se optó por una dosis única de cidofovir intravesical de 200 mg, con permanencia intravesical de 1 hora. Tras el tratamiento, la paciente presentó mejoría clínica, con negativización de la viremia y reducción de la viruria del 99.56% al mes del tratamiento (Figura 2). Posteriormente, se reinició MPA a dosis bajas con persistente descenso de la viruria y mantenimiento de la función renal con mejoría de las citopenias y resolución completa de la hematuria.

En conclusión, el *Adenovirus* debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la hematuria inexplicada en pacientes inmunodeprimidos, especialmente si se precede de síntomas respiratorios. Este caso destaca la potencial utilidad del cidofovir intravesical en el tratamiento de CH por *Adenovirus* en TR, proporcionando una alternativa eficaz y menos nefrotóxica. Se requieren estudios adicionales para confirmar su seguridad, eficacia y establecer pautas claras de dosificación en este contexto clínico.

- Financiación: la presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

- Conflicto de intereses: los autores del presente trabajo declaran no tener conflicto de intereses.

Journal Pre-proof

Bibliografía

1. Agrawal A, Ison MG, Danziger-Isakov L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Feb;17(2):286–95
2. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Leeaphorn N, Acharya P, Torres-Ortiz A, Kaewput W, et al. Recent advances and clinical outcomes of kidney transplantation. *J Clin Med*. 2020;9(4)
3. Al-Heeti OM, Cathro HP, Ison MG. Adenovirus Infection and Transplantation. *Transplantation*. 2022;106(5):920–7
4. Florescu MC, Miles CD, Florescu DF. What do we know about adenovirus in renal transplantation? *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(8):2003–10
5. Florescu DF, Schaenman JM. Adenovirus in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):1–8
6. Schneidewind L, Neumann T, Schmidt CA, Krüger W. Comparison of intravenous or intravesical cidofovir in the treatment of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis following adult allogeneic stem cell transplantation—A systematic review. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(4):1–9
7. Ho QY, Tan CS, Thien SY, Kee T, Chlebicki MP. The use of intravesical cidofovir for the treatment of adenovirus-associated haemorrhagic cystitis in a kidney transplant recipient. *Clin Kidney J*. 2019;12(5):745–7
8. Kaeuferle T, Krauss R, Blaeschke F, Willier S, Feuchtinger T. Strategies of adoptive T -cell transfer to treat refractory viral infections post allogeneic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):1–10



Figura 1. TC abdomino-pélvico (corte coronal) que muestra áreas hipodensas triangulares en el injerto renal compatibles con focos de nefritis.

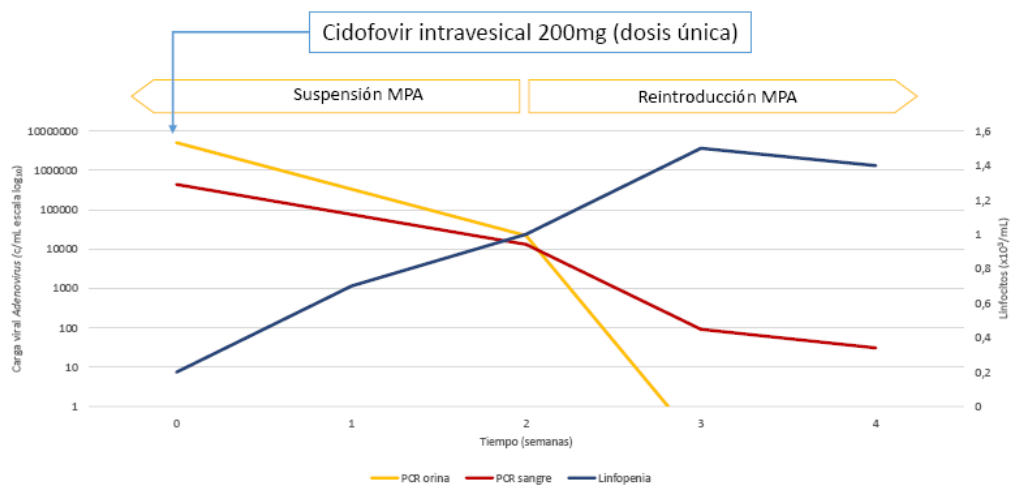


Figura 2. Evolución de la carga viral sanguínea (línea roja), urinaria (línea amarilla) y linfopenia (línea azul) tras la administración de cidofovir intravesical. La carga viral está representada en escala logarítmica (izquierda).