



EL CLUB DE LA NEFROPATOLOGÍA

Nefropatía por poliomavirus tipo BK en el trasplante renal

E. Sola*, I. García**, D. Burgos*, M. Cabello*, M. J. Alférez*, J. López***, M. Fernández***, J. M. Mellado**, J. Campos** y M. González Molina*

*Servicio de Nefrología, **Anatomía Patológica del Hospital Carlos Haya. ***Centro de Biología Molecular Genapax. Málaga.

HISTORIA CLÍNICA

Paciente de 36 años diagnosticada de insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía intersticial por pielonefritis con revisiones en consulta externa desde 1984. En 1990 ingresó en el hospital por un cuadro de shock séptico con fallo multiorgánico secundario a absceso nefroureteral derecho por un cálculo enclavado, con rotura del uréter. Requirió ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos, desarrollando Síndrome del Distrés Respiratorio del Adulto y un cuadro de Coagulación Intravascular Diseminada. Con tratamiento de soporte y antibiótico se recuperó, pero continuó necesitando hemodiálisis, siguiendo con infecciones urinarias de repetición. En Septiembre de 1995 se realizó nefroureterectomía derecha, por reflujo masivo a este riñón. Desde esa fecha permaneció sin infecciones urinarias.

En julio de 1999 recibió un trasplante renal de donante cadáver. Tratamiento inmunosupresor desde el inicio con esteroides, micofenolato mofetil y tacrolimus. Evolucionó inicialmente sin complicaciones recuperando función renal hasta alcanzar una creatinina plasmática de 1,5-1,7 mg/dl sin episodios de rechazo agudo. A partir del segundo mes postrasplante, comenzó nuevamente a sufrir episodios repetidos de infección urinaria que se

comprobó eran secundarios a reflujo vesicoureteral al riñón trasplantado (CUMS). En marzo de 2000, la función renal comenzó a deteriorarse, acompañándose de leucopenia, en principio atribuida al tratamiento con MMF. La antigenemia para citomegalovirus (CMV) fue repetidamente negativa; serología IgM e IgG anti CMV negativa, IgG anti virus del herpes simple (HSV) I positiva; IgG anti HSV II negativa. Se realizó un aspirado de médula ósea informado como deplección mieloide, compatible con infección viral.

A pesar de suspender el tratamiento con MMF la leucopenia persistió; la paciente presentaba también vesículas en mucosa oral, compatibles con infección por herpes virus, por lo que se inició tratamiento con aciclovir. Ante el deterioro de la función renal se decidió realizar biopsia del injerto.

En la biopsia renal las lesiones más importantes asentaban en el epitelio tubular que presentaba abundantes cuerpos de inclusión intranucleares, la mayor parte de ellos basófilos de aspecto homogéneo y algunos eosinófilos rodeados por un halo; se acompañaban de frecuente necrosis y desca-mación celular intraluminal con denudación de las membranas basales tubulares. Estas inclusiones también se encontraban, ocasionalmente, en el epitelio parietal de la cápsula de Bowman. En el intersticio se observó un intenso infiltrado inflamatorio de células mononucleares y tubulitis focal de carácter severo. Las arterias no mostraban alteraciones. La muestra contenía un máximo de 10 glomérulos que tampoco presentaban cambios significativos. Inmunoperoxidasa para HSV I y II resultó negativa. En el estudio de microscopía electrónica se demostró en las células epiteliales tubulares la presencia de partículas virales, intranucleares e intracitoplasmáticas dispuestas tanto en forma libre como en agregados que configuraban frecuentemente estructuras paracristalinas, típicas de poliomavirus (PV).

Caso clínico presentado y comentado en la Reunión anual del Club de Nefropatología. San Lorenzo del Escorial (Madrid), 22 de marzo de 2001, con la colaboración de GRUPO VITA.

Correspondencia: Dra. Eugenia Sola
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Carlos Haya
Avda. Carlos Haya, s/n.
29010 Málaga
E-mail: mesola@jet.es

Ante estos hallazgos se solicitó un examen citológico de la orina y un análisis del ADN viral por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de plasma, orina y tejido renal.

En las extensiones citológicas urinarias con tinción de Papanicolau, se observaron células con inclusiones intranucleares, bien basófilas, bien anfófilas, homogéneas y grandes, que ocupaban casi totalmente el núcleo; estos núcleos eran de diferentes tamaños (anisonucleosis), tenían marcada hiper cromasia y periferalización de su cromatina correspondiendo a las denominadas *decoy cells*. Además se detectaron esporas e hifas de *Candida spp.*

El análisis de PCR para virus en plasma, orina y tejido renal, fue positivo para el virus BK en todas las muestras y negativo para HVS I y II y CMV. Se realizó también PCR viral en aspirado de médula ósea siendo negativa para CMV, HVS I y II y virus BK. Con todos estos hallazgos se hizo el diagnóstico de nefropatía intersticial por poliomavirus tipo BK.

Evolución

Inicialmente se trató con 3 bolos de 6 metilprednisolona, sin mejoría de la función renal. Posteriormente se disminuyó la inmunosupresión manteniendo niveles de tacrolimus alrededor de 5 ng/dl. La función renal continuó empeorando. En julio de 2000 se sustituyó tacrolimus por ciclosporina (CsA) a pesar de lo cual la creatinina plasmática continuó aumentando. Se volvió a realizar una biopsia del injerto en la que siguieron observándose inclusiones virales y un nuevo examen citológico de la orina en el que se apreciaba una disminución en el número de *decoy cells*, bajando desde 60 a 28 inclusiones en 10 campos de gran aumento. La PCR para el virus BK continuaba siendo positiva en esta muestra.

En agosto de 2000 la paciente comenzó tratamiento con hemodiálisis, retirándose la inmunosupresión. Unos meses después se realizó nefrectomía del injerto debido a infecciones urinarias por reflujo; en el estudio anatomopatológico del mismo se observaron lesiones de rechazo agudo con arteritis intimal, tipo IIA de Banff, asociado a lesiones crónicas del injerto; no se evidenciaron ópticamente inclusiones virales en túbulos ni en urotelio pélvico.

COMENTARIO

La patología relacionada con el virus BK está confinada al tracto urinario. La viruria asintomá-

tica es frecuente en la población trasplantada renal (60-80% serologías positivas)¹⁻³, pero la patología renal asociada a la infección por virus BK se reconoce desde hace poco tiempo, principalmente en relación con los nuevos tratamientos inmunosupresores, con una incidencia del 2-3%^{1,4} en las biopsias renales de pacientes trasplantados. El poliomavirus (PV) BK pertenece a la familia de los papovavirus, mide 45 nm de diámetro, no tiene envoltura y contiene una doble cadena circular de ADN. El virus tiene tropismo por el epitelio transicional, tubular y parietal de la cápsula de Bowman. La infección primaria suele ocurrir en la infancia sin ninguna sintomatología específica, quedando en estado latente en el urotelio y causando infecciones clínicamente significativas sólo en los pacientes inmunosuprimidos⁴. En los pacientes trasplantados renales un aumento en la replicación del virus se puede detectar por la presencia de *decoy cells* en la orina³. Es importante reconocer pronto la nefropatía causada por este patógeno, puesto que puede conducir a incrementos irreversibles de la creatinina plasmática e incluso a la pérdida del injerto.

La disfunción renal causada por la infección por virus BK se debe a la necrosis tubular y a la pérdida de las membranas basales tubulares. El epitelio tubular dañado permite el paso de fluido tubular hacia el intersticio, causando atrofia tubular y fibrosis intersticial, ambas claramente relacionadas con la insuficiencia renal. La expansión del virus se produce inicialmente por contagio célula-célula. Por otro lado, las membranas basales tubulares dañadas permiten el paso de partículas virales hacia los capilares tubulares, lo que permite la expansión de la enfermedad y por otro lado la detección precoz de ADN viral en plasma, incluso antes de que se produzca disfunción renal.

El diagnóstico de nefropatía por virus BK se basa en los hallazgos histológicos de la biopsia del injerto renal. El distintivo morfológico de la nefropatía son las inclusiones virales intranucleares vistas exclusivamente en células epiteliales acompañadas de necrosis focal de células tubulares. A lo largo de toda la nefrona pueden encontrarse células con signos citopáticos pero son más abundantes en los segmentos tubulares distales y conductos colectores y, de forma ocasional, en células parietales de la cápsula de Bowman. Los podocitos, las células endoteliales, mesenquimales e inflamatorias sin embargo no parecen estar infectadas por el virus BK.

Nickeleit y cols.² describen cuatro variantes diferentes de cuerpos inclusión intranuclear: tipo 1, va-

riante basófila en vidrio esmerilado, es la más frecuente; tipo 2, variante eosinófila granular rodeada por un halo, casi siempre incompleto; tipo 3, una forma finamente granular carente de halo y tipo 4, una variante vesicular con núcleos marcadamente agrandados y cromatina granular. El tipo 2 de inclusión es similar al que se ve en la infección por CMV. La variante tipo 4 es la menos característica y a veces solo se reconoce después de estudios inmunohistoquímicos (IHQ) para búsqueda de PV; Puede imitar la morfología de células neoplásicas, hecho que debe tenerse en cuenta sobre todo en citología urinaria.

Aunque los hallazgos histológicos en la infección por PV son bastante característicos, el diagnóstico diferencial se plantea, por una parte, con otras infecciones virales que también pueden afectar el riñón como HSV, adenovirus y frecuentemente con CMV; además, otros procesos en los que se incluyen toxicidad a tacrolimus o CsA, rechazo agudo severo, rechazo crónico y necrosis tubular aguda, pueden ocasionar cambios tubulares reactivos y degenerativos que imitan el efecto citopático viral³.

Las inclusiones virales detectadas por microscopía electrónica en las células infectadas de nuestro caso eran de tamaño forma y localización similares a las del PV descritas en la literatura³⁻⁷ y diferentes del adenovirus, HSV y CMV. Los viriones del poliovirus, miden entre 30-45 nm de diámetro en la bibliografía consultada, los de menor tamaño procedían de material fijado en formol^{6,8}. La microscopía electrónica, aunque es característica, sin embargo, no distingue entre ambos PV, BK y JC.

La confirmación de infección por virus BK puede hacerse por IHQ, hibridación *in situ* y por PCR en el material de biopsia⁹. Se han utilizado tinciones de inmunoperoxidasa con anticuerpo policlonal anti SV40 que presenta un 70% de homología con los patógenos humanos BK y JC dando una reacción cruzada para ambos virus¹⁰. Otros autores^{1,11} utilizan un anticuerpo monoclonal específico para virus BK. Las tinciones de IHQ y de hibridación *in situ* son de ayuda para confirmar la presencia de PV pero no incrementan la sensibilidad diagnóstica si la afectación viral no se ha sospechado en microscopía óptica de rutina³.

En diversos estudios la mayoría de las biopsias con inclusiones virales también presentaban inflamación tubulointersticial, 21/22 en la serie de Randhawa¹⁰, 7/7 en la de Howell¹¹, cumpliendo muchas de ellas los criterios de Banff de rechazo agudo celular lo que dificultaba excluir un rechazo concurrente. Otros autores encontraban, por el contrario, un mínimo grado de tubulitis des-

proporcionado al daño tubular citopático y al intenso infiltrado inflamatorio intersticial aunque concluían que una distinción definitiva entre nefritis intersticial y RA del injerto puede ocasionalmente ser imposible debido a que tubulitis es una forma común a ambos procesos. Nickleit² propone la identificación de HLA-DR como un marcador de rechazo agudo, sugiriendo que la infección por PV BK, mediante un mecanismo parecido al propuesto para el CMV incrementaría la expresión de estos antígenos en la superficie de las células tubulares; sin embargo no encuentra relación entre la expresión de HLA-DR y el infiltrado inflamatorio. Publicaciones adicionales, en pacientes no trasplantados renales, evidencian que el PV puede dañar el riñón independientemente de rechazo como prueban comunicaciones de disfunción renal en pacientes con inmunodeficiencia congénita⁵ o adquirida⁶, así como en pacientes con linfomas.

Es difícil de determinar la verdadera incidencia de la excreción de PV en orina en individuos sanos, no trasplantados, oscilando entre el 0,3% y el 8%. Sólo un pequeño porcentaje de estos pacientes estaban inmunosuprimidos, pero presentaban sintomatología relacionada con el tracto urinario (la mayoría hematuria). A la inversa, algunos estudios muestran que la excreción urinaria de PV en pacientes trasplantados es alta, entre el 8% y el 26%³. La evaluación citológica de muestras de orina se utiliza de forma rutinaria para el diagnóstico de infección por PV, comprobando la buena correlación que hay entre la biopsia renal con infección por PV y las citologías urinarias positivas.

Nickleit concluye que la evaluación citológica rutinaria del sedimento urinario es el método más sensitivo (100%) para determinar la presencia de PV en el tracto urinario, pero un valor predictivo positivo bajo (27%). El significado clínico de este hallazgo depende de la carga viral y de la calidad del sedimento: la presencia de gran número de células con PV tiene un peor pronóstico^{3,8}. Las *decoy cells* son una característica pero no un hallazgo patognomónico de la nefropatía por PV BK.

Desde un punto de vista morfológico, las células infectadas por PV, necesitan ser diferenciadas del daño citopático por el citomegalovirus y de malignidad. Las células infectadas, presentan un gran núcleo, con una ratio núcleo/citoplasma aumentado, lo que junto a su patrón cromatínico, podría llevar a pensar a que fueran células tumorales. Las típicas inclusiones por citomegalovirus en el núcleo, generalmente son más peque-

ñas y orangófilas, rodeadas por un halo claro, parecidas a las tipo 2 descritas por Nিকেleit y cols., pero con inclusiones citoplásmicas acompañantes^{1,3}. La detección del virus mediante PCR en plasma parece una buena herramienta para el diagnóstico y seguimiento de estos enfermos. La sensibilidad de esta prueba es del 100% con un valor predictivo positivo del 85%¹. Por otro lado la PCR en plasma se negativiza en los casos que se logra inactivar el virus y superar la enfermedad.

Tras el diagnóstico el único tratamiento efectivo hasta la fecha es la reducción del tratamiento inmunosupresor^{2,8-10,12}, con una monitorización rigurosa de la función renal para detectar posibles casos de rechazo agudo que pueden complicar la evolución. En algunos casos se ha demostrado la desaparición del virus en el tejido renal, aunque un porcentaje alto^{1,3} (45%) continúa perdiendo función renal hasta la pérdida del injerto renal. Dado la falta de tratamiento específico para esta patología, el diagnóstico precoz es muy importante, porque las lesiones tubulares son reversibles en las fases iniciales.

En nuestro hospital, además del caso presentado (caso 1) hemos diagnosticado otros 4 casos mediante biopsia y estudio de PCR (tabla I). Todos los pacientes recibían tratamiento inmunosupresor con micofenolato mofetil, esteroides y tacrolimus, excepto uno que recibía CsA. Dos eran mujeres y tres hombres. El tiempo medio desde el trasplante hasta el diagnóstico fue de 4,5 meses para los pacientes en tratamiento con tacrolimus y de 30 meses el que estaba en tratamiento con CsA. En todos los casos

tras el diagnóstico se administró tratamiento con choques de esteroides y se modificó la inmunosupresión, disminuyendo las dosis de MMF y tacrolimus/ CsA.

Los cuatro injertos permanecen funcionando, aunque con diferentes grados de deterioro de la función renal. En dos de los casos (tabla II) se realizó una segunda biopsia renal por un incremento rápido de la creatinina plasmática; en esta segunda muestra siguieron observándose inclusiones virales. En el otro caso (caso 3) también se realizó una segunda biopsia tras haber reducido el tratamiento inmunosupresor, no observándose en esta muestra inclusiones virales, aunque la PCR para virus BK continuaba siendo positiva. Este último caso, es el que estaba recibiendo tratamiento con ciclosporina, y como se puede observar en la tabla II, las inclusiones virales y el daño citopático eran mínimos.

Metodología empleada para la realización de PCR: Extracción de DNA a partir de biopsia renal, suero y orina siguiendo la metodología de Nিকেleit y cols. (1998), con algunas modificaciones. Amplificación de un segmento de poliovirus, según protocolo de Nিকেleit⁸ y reamplificación en semiestad PCR mediante primers específicos para virus BK según protocolo de Nিকেleit¹. Controles negativos utilizados: ADN de biopsia cervical, ADN de orina y ADN de suero de pacientes normales. Detección del producto amplificado tras electroforesis en agarosa y tinción con bromuro de etidio de un fragmento común para virus BK y JC de 176 pb. Fragmento específico para virus BK de 149 pb.

Tabla I. Hallazgos en las biopsias renales de los pacientes con nefropatía BK

	*Cuerpos de inclusión intranuclear	ME Partículas Virales	PCR ADN virus BK	**Inflamac. Intersticial	**Tubulitis	**Arteritis Intimal
Caso 1	+++ +++ -	+	+ +	3 3 3	3 3 0	0 0 1
Caso 2	+++	+	+	3	2	0
Caso 3	+ -	sin material -	+ +	1 1	1-2 0	0
Caso 4	+++	sin material	+	2	2	0
Caso 5	+++ +++	+ +	+ +	3 2	2 2	0 0

*Valoración semicuantitativa (-/+++); ** Valoración según criterios de Banff (0/3).

Tabla II. Evolución clínica

	Tratamiento	Rechazo previo	Cr basal	Cr diagnóstico	Cr actual	Biopsia control
Caso 1	Tacrolimus	Sí	1,6	2,9	HD	Nefrectomía. Ausencia Inclusiones virales RA-IIA
Caso 2	Tacrolimus	Sí	2,5	3,9	3,6	No
Caso 3	CsA	No	1,5	2,23	1,8	Sí: Ausencia inclusiones virales NCI-II
Caso 4	Tacrolimus	No	1,8	2,6	3,08	No
Caso 5	Tacrolimus	No	1,5	2,4	6,4	Sí: Persistencia inclusiones virales.

DISCUSIÓN DEL CASO

Rafael Pérez García (Madrid). ¿Qué incidencia se podría calcular en el momento actual de infección por virus tipo BK para los nuevos trasplantes de riñón tratados con las nuevas pautas de inmunosupresión?

Eugenia Sola. Estudios retrospectivos de diferentes centros^{2,3} refieren una incidencia de entre el 1,9 y el 4,5% en los últimos años, siendo muy escasa en los años previos a 1995. Este aumento reciente en

la incidencia apunta hacia la existencia de nuevos factores de riesgo tales como el uso de nuevos inmunosupresores⁴, sobre todo el tacrólimus y el micofenolato.

Miguel A. de Frutos Sanz (Málaga). Parece más o menos cierto que esta infección no estaba infradiagnosticada años atrás y que la elevada incidencia actual es consecuencia de la utilización de inmunosupresores más enérgicos. ¿Es pues el precio a pagar por lograr menor porcentaje de rechazos agudos y por lo tanto inevitable?

Eugenia Sola. Efectivamente, no hay razones para pensar que esta patología se haya infravalorado. Estudios retrospectivos³ no logran encontrar ningún caso previo a 1995, incluso en protocolos que usaban altas dosis de ciclosporina.

Parece ser que la activación del virus que conduce a la instauración de la nefropatía está relacionada con el uso de los nuevos inmunosupresores, pero sobre todo con dosis altas de FK, con niveles plasmáticos muy superiores a 10- 15 ng/ml siendo más frecuente cuando se usan anticuerpos poli o monoclonales tanto como inducción, como para el tratamiento de episodios de rechazo agudo, que por si mismos producen un daño tubular previo necesario para que el virus pueda producir necrosis celular. No es razonable asumir que el tacrólimus por si solo sea la causa de esta nefropatía, dada la escasa incidencia y el amplio uso de esta droga. El punto clave en esta patología es el infiltrado intersticial que encontramos con mucha frecuencia en las biopsias; Sobre esto hay dos posturas, una el grupo de Basel, que defiende que este infiltrado pudiera corresponder a un episodio de rechazo agudo concomitante, y que se deben tratar como tales, y otra la del grupo

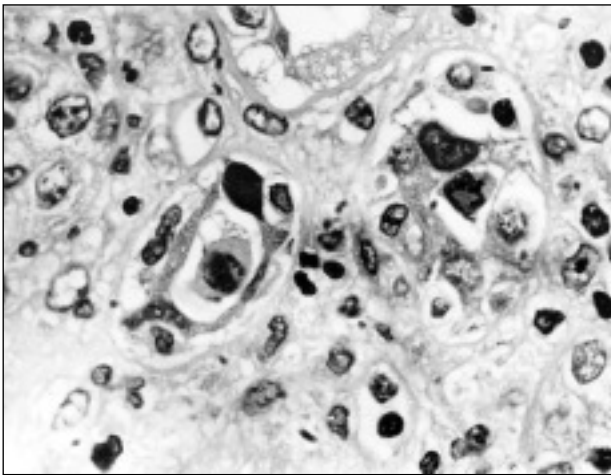


Fig 1.—Nefropatía por poliomavirus tipo BK. Hallazgos histológicos en la biopsia de riñón trasplantado. Células epiteliales tubulares presentando cuerpos de inclusión viral intranuclear y severa alteración de la arquitectura tubular con necrosis celular y denudación segmentaria de la membrana basal (HE, 400x).

de Pittsburg, que aconseja no añadir más inmunosupresión tratando estos episodios de rechazo agudo.

Alfonso Pérez García (Valencia). ¿Se ha descrito complicaciones infecciosas por virus polioma en trasplantados hepáticos que hayan recibido tratamiento con tacrólimus o micofenolato mofetil?

Eugenia Sola. No hay ningún caso de enfermedad producida por poliomavirus BK en ningún otro injerto que no sea el renal. Masuda¹³ publica un caso de *activación sintomática* con excreción del virus BK en la orina de un paciente trasplantado de corazón. También se han comunicado casos de nefropatía por virus BK en trasplantados de riñón y páncreas, pero se afecta el injerto renal, no el pancreático¹⁰. La explicación de porque no se afectan los riñones propios parece estar en el daño tubular necesario para que el virus pueda producir su efecto patogénico, daño producido por la isquemia fría y los episodios previos de rechazo agudo.

Manuel Rivero (Cádiz). ¿Qué papel puede jugar el reflujo vesicoureteral al riñón trasplantado en el grado de afectación de la función renal y qué futuro le espera a este receptor ante un posible trasplante?

Eugenia Sola. No hay datos en la literatura que apoyen el reflujo vesicoureteral como un factor predisponente para la NBK. Hay varios estudios que relacionan la cistitis hemorrágica con el virus BK en trasplantados de médula ósea^{5,16}, aunque hay otros

estudios que no logran encontrar una relación. Hay también varios estudios relacionando la estenosis ureteral y la hidronefrosis con la infección por virus BK, aunque tampoco se acaba de establecer una relación causa-efecto clara.

En tanto que el reflujo vesicoureteral es capaz por si mismo de producir una nefropatía intersticial provocando daño tubular, es posible asumir que sea un factor predisponente, que sumado a otros factores ya referidos pueda favorecer la NBK.

En cuanto a un futuro retrasplante, se han comunicado segundos trasplantes en pacientes que perdieron el injerto por NBK sin recidiva de la enfermedad. Sabemos que una vez retirada la inmunosupresión, el virus se inactiva, negativizándose la PCR plasmática y desapareciendo las *decoy-cell* de la orina, por lo que en un nuevo trasplante, si no concurren episodios de rechazo agudo y altas dosis de inmunosupresión, no debería recurrir la NBK. Es decir en estos pacientes se debería de evitar el uso de inmunosupresión agresiva.

Ángel Rodríguez Jornet (Badalona). Los antecedentes de infecciones del tracto urinario y pielonefritis crónica de este caso podrían ser un factor de consideración. ¿En las series publicadas se reconoce a las infecciones urinarias recidivantes como factor predisponente para complicaciones infecciosas por virus BK?

E. Sola. En las series descritas en la literatura no se cita la infección urinaria como un factor predisponente. Como ya he citado previamente solo se describe una dudosa relación entre la estenosis ureteral y la hidronefrosis con la infección con virus BK. En ninguna de estas series se aclara si la estenosis ureteral provocaba infecciones urinarias o no.

Manuel Vaquero (San Sebastián). Muchas de las células tubulares infectadas que se nos han mostrado tienen aspecto de células apoptóticas. Podría ser de interés analizar la extensión en relación con el tipo de inclusión viral así como la presencia en el infiltrado linfóide de marcadores citotóxicos inductores de la misma (perforina, Tia-1, CD56), comparándolos con casos de rechazo agudo en trasplantados sin infección por virus polioma.

Julia Blanco (Madrid). El diagnóstico de infección por virus del polioma parecía bastante probable por el patrón de microscopía electrónica ¿Has observado inclusiones intracelulares parecidas tras infecciones por citomegalovirus y que diferencias morfológicas entre ambas serían de esperar?

Isabel García. Los viriones del CMV pertenecientes al grupo herpes son de mayor tamaño, muestran una cubierta y no se ordenan en estruc-

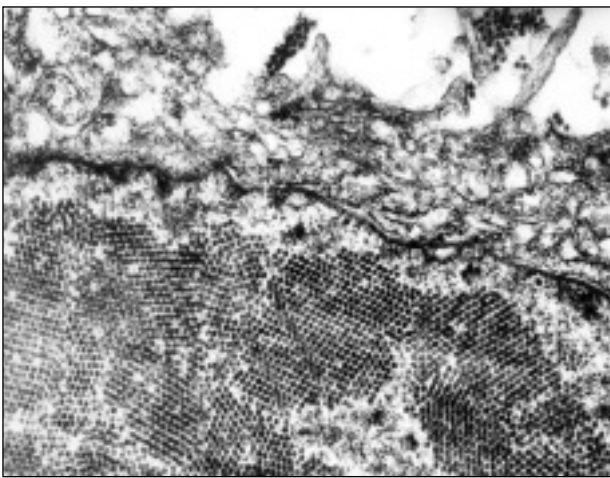


Fig 2.—Nefropatía por poliomavirus tipo BK. Microscopía electrónica de la biopsia renal mostrando en el núcleo de una célula epitelial tubular agregados de partículas virales configurando estructuras paracristalinas (Aumento original 20.000x.).

turas cristalinas. Recientemente hemos estudiado ultraestructuralmente un caso de afectación gástrica herpética (HSV) y las partículas virales mostraban estas características.

Julia Blanco (Madrid). ¿Qué evolución ha tenido la pareja del riñón donante en el otro trasplantado? ¿Ha desarrollado una complicación pa-recida?

Eugenia Sola. La transmisión del virus BK a través del donante puede ocurrir. Estudios serológicos demuestran que entre el 60 y el 80% de la población general es seropositiva, ocurriendo la infección durante la infancia. Hay algunos estudios que demuestran una seroconversión tras el trasplante en el 25% de los pacientes trasplantados (infección primaria) así como un aumento de anticuerpos en aquellos pacientes D+/ R⁻¹⁵ pero ninguno relaciona la seroconversión con reactivación viral (PCR positiva en plasma). En nuestra experiencia el riñón pareja de los casos presentados no ha desarrollado nefropatía por BK, apoyando la teoría de que deben concurrir varios factores para que el virus produzca patología.

Carlota González (Barcelona). ¿Tendría utilidad conocer la situación pretrasplante de la pareja donante-receptor para el virus BK para elegir el inmunosupresor más apropiado?

Eugenia Sola. Basándonos en lo que he comentado previamente, no creo que debamos cambiar las pautas de inmunosupresión basándonos solamente en la serología. Quizá realizar un seguimiento mediante citología urinaria y PCR en plasma o en orina en los pacientes de riesgo si nos pueda aproximar a la inmunosupresión más adecuada.

Rafael Pérez García (Madrid). Por lo que he podido entender la infección por virus BK se produciría en la infancia y la partícula viral quedaría acantonada en el tracto urinario. ¿Se puede suponer que exista transmisión de este tipo de virus a través de la donación? Y en segundo lugar, ¿Es posible que el virus BK acabe como uno más de la batería de analítica de serología viral obligatoria en los donantes?

Eugenia Sola y Isabel García. Personalmente no estoy segura de que realizar rutinariamente una serología para BK al donante aporte realmente nada a la práctica clínica, dado que el 80% de la población es positiva y que el virus habitualmente no produce ningún tipo de patología.

Parece más sensato realizar una aproximación como la que propone Nicleleit, con *screening* mediante citología, realizando PCR en plasma a los positivos, y biopsia renal en el caso de PCR positiva, todo ello lo más precozmente posible, dada la re-

versibilidad de las lesiones en estadios precoces de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nicleleit: Testing for Polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Eng J Med* 342: 1309-15, 2000.
2. Nicleleit V. BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game (review) *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 15: 324-32, 2000.
3. Drachenberg, CB: Human Polyomavirus in renal allograft biopsies: Morphological findings and correlation with urine cytology. *Human Pathology* 30: 970-7, 1999.
4. Binet I y cols.: Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation* 67: 918-22, 1999.
5. Rosen S, Harmon W, Krensky AM y cols.: Tubulo-interstitial nephritis associated with polyomavirus (BK type) infection. *N Eng Med* 308 (19): 1192-6, 1983.
6. Cubukcu-Dimopulo O, Greco A, Kumar A y cols.: BK virus infection in AIDS. *Am J Sug Pathol* 24 (1): 145-149, 2000.
7. Mathur VS, Olson JL, Darragh TM, Yen TSB: Polyomavirus-induced interstitial nephritis in two renal transplant recipients: case reports and review of The literature. *Am J Kidney Dis* 29: 754, 1997.
8. Nicleleit V y cols.: Polyomavirus infection of renal allograft recipients: from latent infection to manifest disease. *J Am Soc Nephrol* 10: 1080-89, 1999.
9. Randhawa PS: Nephropathy due to Polyomavirus type BK (editorial comment) *N Eng J Med* 342: 1362-3, 2000.
10. Randhawa PS: Human polyomavirus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 67: 103-9, 1999.
11. Howell DN: Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* 68: 1279-88, 1999.
12. Smith RD y cols.: Tubulointerstitial nephritis due to a mutant polyomavirus BK virus strain, BKV (Cin), causing end stage renal disease. *Journal of clinical microbiology* 36: 1660-65, 1998.
13. Masuda K, Akutagawa K, Yutani C y cols.: Persistent infection with human polyomavirus revealed by urinary cytology in a patient with heart disease. *Acta Cytol* 42: 803-806, 1998.
14. Andrews CA, Daniel RW, Shah KV: Serologic studies of papovavirus infections in pregnant women and renal transplant recipients. In: Server JL, Madden DL, eds, *Progress in clinical and Biological Research*, Vol 105, Alan R. Liss, Inc., New York 133-141, 1983.
15. Shah KV: Human Polyomavirus BKV and renal disease (editorial). *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 15: 754-5, 2000.
16. Arthur RR, Shah KV, Baust SJ y cols. Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplant. *N Engl J Med* 315: 230-34, 1986.
17. Cottler-Fox M, Lynch M, Deeg HJ, Koss LG: Human polyomavirus: Lack of relationship of viruria to prolonged or severe hemorrhagic cystitis after bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 4: 279-282, 1989.

18. Coleman DV, MacKenzie EFD, Gardner SD, Poulding JM, Amer B, Russell WJI: Human polyomavirus (BK) infection and ureteric stenosis in renal allograft recipients. *J Journal Pathol* 31: 338, 1978.
19. Papoo O, Demetris AJ, Raikow RB, Randhawa PS: Human polyoma virus infection of renal allografts: histopathologic diagnosis, clinical significance and literature review. *Mod Pathol* 9: 105, 1996.
20. Priftakis P. Polyomavirus in renal transplant patients is not correlated to the cold ischemia period or to rejection episodes. *Journal Clin Microbiol* 406-7, 2000.
21. Boubenider S, Hiesse C, Marchand S, Hafi A y cols.: *J Nephrol* 12: 24-9, 1999.
22. Gardner S, Field A, Coleman D, Hulme B: New human papova virus (BK) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* i: 1253-1257, 1971.