



# Diabetes mellitus postrasplante asociada a hepatitis aguda por virus de la hepatitis C en un receptor de injerto renal

E. Gavela, J. F. Crespo, A. Sancho, A. Ávila, A. Núñez, P. Molina y L. M. Pallardó

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

## RESUMEN

*Existen referencias controvertidas en relación al papel patogénico del virus de la hepatitis C en el desarrollo de diabetes mellitus en pacientes receptores de un injerto renal. Presentamos el caso de un paciente trasplantado renal que desarrolló diabetes mellitus coincidiendo con infección aguda por el virus de la hepatitis C. A propósito del caso, se discute el carácter multifactorial de la diabetes mellitus postrasplante y la importancia que en el desarrollo de la enfermedad pudo tener la interacción de la infección aguda por el virus de la hepatitis C y el tratamiento con tacrólimus.*

**Palabras clave:** *Trasplante renal. Diabetes mellitus postrasplante. Hepatitis aguda por virus C. Tacrólimus.*

## POST-TRANSPLANT DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH ACUTE HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN A RENAL TRANSPLANT RECIPIENT

### SUMMARY

*There are some controversial reports about the pathogenic role of hepatitis C virus infection on diabetes mellitus in renal graft recipients. We report a case of a renal transplanted who developed diabetes mellitus post-transplantation during an acute hepatitis C virus infection. We discuss the multifactorial etiology of post-transplant diabetes mellitus, and the possible interaction between tacrolimus and an acute virus C infection on its pathogenesis.*

**Key words:** *Renal transplantation. Post-transplant diabetes mellitus. Acute C virus hepatitis. Tacrolimus.*

## INTRODUCCIÓN

La incidencia de diabetes mellitus en pacientes con trasplante renal (DMPT) varía según series entre

Recibido: 6-III-2003.

En versión definitiva: 16-X-2003.

Aceptado: 22-X-2003.

**Correspondencia:** Eva Gavela Martínez

Servicio de Nefrología

Hospital Dr. Peset

Avda. Gaspar Aguilar, 90

46017 Valencia

E-mail: egavela@wanadoo.es

2,5-25%, lo que obedece a los distintos perfiles poblacionales, pautas de inmunosupresión administradas y a los criterios utilizados para definir esta entidad<sup>1-5</sup>. Los factores de riesgo que se han implicado en la aparición de DMPT están en relación tanto con los antecedentes personales del paciente como con nuevos factores inherentes al trasplante. La DMPT se ha relacionado con una disminución de la supervivencia del injerto y del paciente<sup>2,6,7</sup>.

La relación de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y la presencia de DMPT ha sido estudiada en diferentes poblaciones de pacientes trasplantados, incluidos los receptores de un injerto renal, objetivándose una mayor prevalencia de

DMPT en los pacientes infectados<sup>1,6,7</sup>. La acción diabotóxica de este virus podría estar potenciada por la administración simultánea de tacrólimus<sup>6</sup>.

Se discute a propósito de un caso, el carácter multifactorial de la DMPT así como la probable interacción o efecto sinérgico de la infección aguda por el VHC y el tratamiento con tacrólimus en la aparición de DMPT.

## CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 28 años, diagnosticado de insuficiencia renal crónica secundaria a glomerulonefritis focal y segmentaria, receptor de injerto renal de donante cadáver. Entre los antecedentes familiares destacaba diabetes mellitus en el abuelo materno y entre los antecedentes personales hipertensión arterial, tabaquismo activo e hipertrigliceridemia. El índice de masa corporal (IMC) en el momento del trasplante fue 27 y los marcadores serológicos para infección por el VHB, VHC, VIH y CMV fueron negativos. El riñón procedía de un donante multiorgánico, varón de 19 años, con marcadores virales para VHB, VHC y VIH negativos y los anticuerpos frente a CMV positivos. El protocolo inmunosupresor se basó en triple terapia con tacrólimus, micofenolato mofetil y esteroides, siendo la evolución durante el período precoz postrasplante favorable, sin complicaciones relevantes salvo el requerimiento de la transfusión de un concentrado de hemáties por anemia. La creatinina sérica a la semana del trasplante era de 1,2 mg/dl. El paciente recibió profilaxis con ganciclovir oral en los tres primeros meses. Durante el primer mes postrasplante presentó ocasionalmente glucemias basales ligeramente elevadas, inferiores a 150 mg/dl, que se controlaron con dieta.

En el tercer mes el paciente presentó tendencia a la leucopenia, febrícula (37,2<sup>o</sup> C) sin otra clínica acompañante. Se detectó elevación de los enzimas hepáticos (AST 47, ALT 110, GGT 44, fosfatasa alcalinas 434 UI/L), siendo la bilirrubina de 0,68 mg/dl y los niveles de tacrólimus de 14,1 ng/ml. Los marcadores del virus de la hepatitis B (VHB) incluidos HBsAg y HbcAg, HBeAg fueron negativos, así como los anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (VHC) y la antigenemia CMVpp65. El tratamiento en dicho momento incluía: prednisona 10 mg, tacrólimus 16 mg, micofenolato mofetil (MMF) 1 g, junto con cotrimoxazol, ganciclovir, amlodipino, omeprazol, fosfato monosódico y carbonato cálcico. En el sexto mes postrasplante presentó, con glucemias previas normales, una descompensación hiperglucémica no cetósica (glucemia 677 mg/dl, péptido C 3,7 ng/ml) que coincidió con valores más elevados de enzimas

hepáticos (AST 246 UI/L, ALT 375 UI/L, GGT 369 UI/L, fosfatasa alcalinas 476 UI/L), bilirrubina 3,1 mg/dl, y niveles de tacrólimus de 13,5 ng/ml. (fig. 1).

La descompensación hiperglucémica motivó el ingreso hospitalario, iniciándose tratamiento con insulina y la sustitución de tacrólimus por ciclosporina microemulsionada (CsA), suspendiéndose el MMF por leucopenia. A las 2 semanas fue posible interrumpir la insulino terapia, tras normalización de las cifras de glucemia sin necesidad posterior de hipoglucemiantes orales.

La evolución de la dosis y niveles de tacrólimus así como de la glucemia y niveles de ALT se recogen en la figura 2. La determinación de la serología vírica de VHB y VHC al 6<sup>o</sup> mes postrasplante renal fue nuevamente negativa, siendo débilmente positiva la antigenemia CMV pp65. La persistente elevación de los enzimas hepáticos justificó la determinación de la PCR del VHC que resultó positiva con una carga viral mayor de 850.000 copias de RNA (fig. 2); la positividad de los anticuerpos frente al VHC no se produjo hasta el 11<sup>o</sup> mes postrasplante.

La evolución posterior del paciente ha sido satisfactoria, siendo las glucemias normales sin necesidad de tratamiento hipoglucemiante y la función renal estable (creatinina sérica de 1,3 mg/dl). Los enzimas hepáticos se mantienen en rango de normalidad y la PCR del VHC ha permanecido positiva durante los dos años y medio de seguimiento. La determinación retrospectiva de la PCR del VHC en una muestra del suero en el mes previo al trasplante almacenada en el laboratorio de tipaje HLA fue negativa.

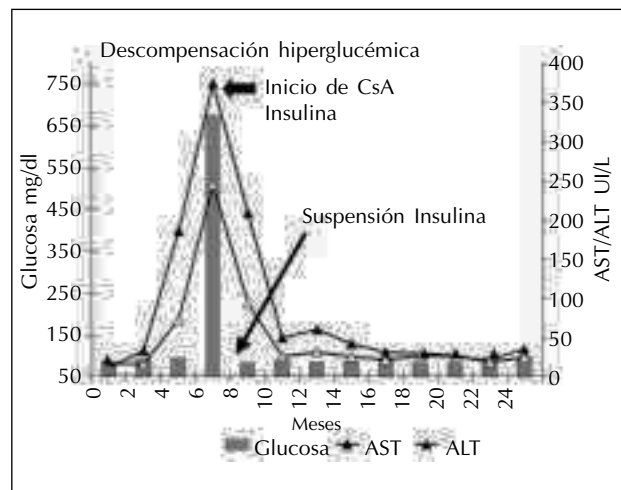


Fig. 1.—Evolución de la glucemia y de los enzimas hepáticos.

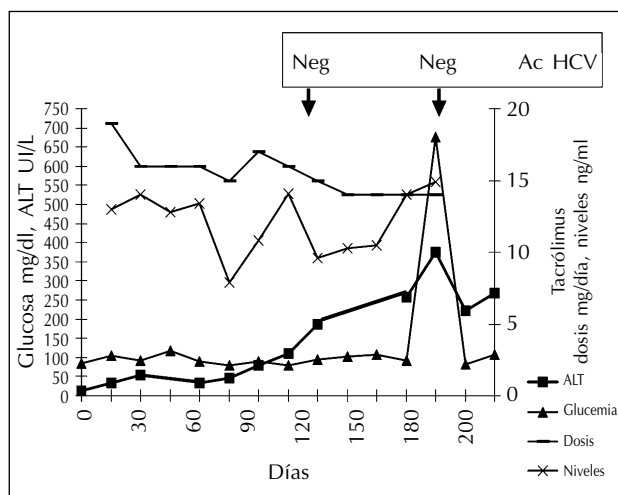


Fig. 2.—Evolución de la dosis y niveles de tacrólimus, de los niveles de glucemia, de ALT y de los anticuerpos frente al VHC.

## DISCUSIÓN

La DMPT es una complicación frecuente en receptores de un injerto renal y las consecuencias a largo plazo son negativas tanto para la supervivencia del injerto como del paciente por el mayor riesgo de patología cardiovascular e infecciosa<sup>2,6</sup>. En su patogenia participan tanto factores previos al trasplante como otros derivados del mismo<sup>2,4,5</sup>. El paciente que presentamos tenía hipertrigliceridemia pretrasplante, sobrepeso y antecedentes familiares de DM, además en el momento en que se diagnosticó la hepatitis el paciente recibía tratamiento con esteroides y tacrólimus. En la DMPT se han implicado factores genéticos y otros factores como la hipertrigliceridemia y el sobrepeso<sup>4,5</sup>. El efecto hiperglucemiante de los esteroides es bien conocido. La acción diabetógena del tacrólimus se ha observado en diversos estudios, encontrándose en la mayoría de análisis comparativos que su efecto hiperglucemiante es superior al de la CsA<sup>8,9</sup>. Esta acción se ha relacionado con un efecto tóxico sobre las células betapancreáticas disminuyendo la secreción de insulina, y con su capacidad de generar resistencia a la acción de la misma<sup>6,10</sup>. El efecto tóxico sobre las células beta podría ser dosis dependiente<sup>2,10,11</sup>, lo que explicaría el beneficio derivado de la reducción de la dosis y niveles de tacrólimus en pacientes trasplantados que desarrollan hiperglucemia.

La contribución de la infección por el virus de la hepatitis C en la patogenia de la DMPT es controvertida. La infección por VHC se ha asociado a una mayor incidencia de DMPT, afectando de un 20%

a un 30% de los pacientes<sup>6,7,11,12</sup>. La acción diabetógena del virus se ha relacionado con una toxicidad directa sobre la células betapancreáticas, con la consiguiente reducción de la secreción de insulina<sup>7,10,11</sup>, y una acción indirecta a través de la interferencia en el metabolismo del tacrólimus derivada de la disfunción hepática.

Este caso reúne junto a los antecedentes familiares de DM, la hipertrigliceridemia, el sobrepeso y el tratamiento con esteroides, la probable contribución del tratamiento con tacrólimus y la infección aguda por VHC. Cabe incluso especular que el carácter agudo de la infección por el VHC acentuara el potencial diabetógeno del tacrólimus, fármaco que el paciente previamente había tolerado en dosis y niveles superiores a los que presentaba en el momento de la descompensación aguda diabética. La retirada del tacrólimus y su sustitución por CsA normalizó rápidamente la glucemia, lo que permite mantener la hipótesis de que la infección aguda por el VHC y el tacrólimus tuvieron un efecto sinérgico en la patogenia de la DMPT de este paciente; de hecho, tras superar el postrasplante inmediato, ninguno de los dos factores por separado, ni el tacrólimus antes de presentar la hepatitis ni la infección por el VHC tras la conversión a CsA, se acompañaron de hiperglucemia relevante. La decisión inicial de suspender el MMF vino condicionada por la leucopenia mantenida. Tras filiar la hepatitis secundaria al virus C no se consideró indicada su reintroducción dado el carácter inmunomodulador de dicho virus y con el objetivo de moderar el tratamiento inmunosupresor.

El origen de la infección por VHC en nuestro paciente quedó por determinar. Ninguno de los receptores de los restantes órganos (riñón, corazón, hígado o pulmones) presentó infección de novo por VHC. El análisis de PCR de VHC en los sueros previos al trasplante del receptor fue negativo y el seguimiento del donante de la transfusión sanguínea descartó que fuera el origen de la infección. Solamente cabe especular sobre orígenes alternativos como fuente de infección.

Nuestro caso ilustra acerca de las dificultades que puede plantear el diagnóstico de la infección por VHC en pacientes trasplantados renales, destacando que ante la sospecha de hepatitis vírica la negatividad de los anticuerpos frente al VHC no excluye que éste último sea el origen de la infección, debiendo seguirse de la determinación de la PCR que descarte la existencia de replicación viral. En nuestro paciente la positivización de los anticuerpos frente al VHC no aconteció hasta cinco meses después del diagnóstico de la hepatitis.

La mayoría de los estudios que relacionan la infección por VHC y la DMPT son análisis retrospectivos

tivos; nuestro paciente aporta el interés de tratarse de una infección aguda por el VHC que pudo, paralelamente al daño hepático, alterar el funcionalismo de las células betapancreáticas y conjuntamente con el tacrólimus desencadenar la descompensación diabética. En la literatura se ha descrito un único caso con una evolución similar<sup>11</sup>.

La individualización de la inmunosupresión en aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para desarrollo de DMPT incluyendo la infección por el VHC, puede contribuir a prevenirla o mejorar su control e indirectamente a mejorar la supervivencia tanto del injerto como del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Younossi M, Braun E, Protiva DA y cols.: Chronic viral hepatitis in renal transplant recipients with allografts functioning for more than 20 years. *Transplantation* 67: 272-275, 1999.
2. Roy First M, Gerber A, Hariharan S y cols.: Post-transplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients : incidence, risk factors, and management. *Transplantation* 73: 379-386, 2002.
3. Van Duijnhoven E, Christiaans M, Boots J y cols.: Glucose Metabolism in the first 3 years after renal transplantation in patients receiving tacrolimus versus ciclosporine based immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 13: 213-220, 2002.
4. Kasiske bl, Snyder JJ, Gilbertson D y cols.: Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 3 (2): 178-85, 2003.
5. Cosio G, Pesavento T, Kim S y cols.: Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* Vol 62 (2002), pp. 1440-1446.
6. Bloom R, Rao V, Weng F y cols.: Association of hepatitis C with post-transplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 13: 1374-1380, 2002.
7. Yildiz A, Tütüngü Y, Yazici H y cols.: Association between heaptitis C virus infection and development of post-transplantation diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation* 74: 1109-1113, 2002.
8. Pirsch JD, Miller J y cols.: A comparison of tacrolimus and ciclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant study Group. *Transplantation* 63: 977-983, 2000.
9. Weir MR, Fink JC y cols.: I Risk for post-transplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis* 34: 1-13, 1999.
10. Filler G, Neuschulz I, Vollmer I y cols.: Tacrolimus reversibly reduces insulin secretion in paediatric renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 15: 867-871, 2000.
11. Van Duijnhoven E, Christiaans M, Boots MD y cols.: A late episode of post-transplant diabetes mellitus during active hepatitis C infection in a renal allograft recipient using tacrolimus. *Am J Kidney Dis* 40 (1): 195-201, 2002.
12. Bigam D, Pennington A, Wanless A y cols.: Hepatitis C-related Cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology* 32: 87-90, 2000.