

Factor estimulante de colonias granulocitarias y leucopenia por citomegalovirus en trasplante renal

C. Calvar, j. M. Martínez, M. González-Molina, B. Ramos, M. A. Frutos, M. V. Moreno y E. López de Novales

Servicio de Nefrología. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.

RESUMEN

La leucopenia inducida por citomegalovirus (CMV) en pacientes con trasplante renal, y que puede ser agravada por el tratamiento con ganciclovir, se asocia a un aumento de la morbimortalidad. Presentamos dos casos en los que se ha utilizado el factor estimulante de colonias granulocitarias (G-CSF) como tratamiento de dicha leucopenia.

Dos pacientes presentaron al mes del trasplante renal infección primaria por CMV diagnosticada por clínica, serología e histología. Ambos pacientes recibieron ganciclovir en dosis adecuadas a su función renal 20 días en un caso y 14 días en el otro, gammaglobulina anti-CMV 2 ml/kg/dosis 7 dosis en ambos casos y G-CSF 5 µg/kg/día 6 dosis en un caso y 3 dosis en el otro. El aumento de los leucocitos, fundamentalmente en base a neutrófilos, fue muy importante principalmente con la primera dosis de G-CSF, no objetivándose efectos adversos y con buena evolución clínica posterior.

Concluimos que el tratamiento con G-CSF de la leucopenia vinculada a CMV parece seguro y eficaz. Sin embargo, son necesarios estudios adicionales para confirmar estos resultados preliminares.

Palabras clave: **Leucopenia. Citomegalovirus. Trasplante renal.**

GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR AND LEUKOPENIA DUE TO CYTOMEALOVIRUS IN A RENAL TRANSPLANT PATIENT

SUMMARY

Leukopenia induced by cytomegalovirus (CMV) in renal transplant patients, and which may be aggravated by treatment with ganciclovir, is associated with an increase in morbidity and mortality. We present two cases in which granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) was used to treat this leukopenia.

Recibido: 28-VII-93.
En versión definitiva: 3-XII-93.
Aceptado: 9-XII-93.

Correspondencia: Dr. C. Calvar
Servicio de Nefrología.
Hospital Regional Carlos Haya.
Cno. de Antequera, s/n.
29010. Málaga.

Both patients presented primary infection by CMV, confirmed clinically, serologically, and histologically. They received treatment with ganciclovir at doses adjusted to their renal function for 20 and 14 days anti-CMV gammaglobulin 2 ml/kg/dose 7 doses in both and G-CSF 0.5 µg/kg/day for 6 and 3 days respectively.

The increase in leukocytes, mainly neutrophils, was marked, mainly with the first dose of G-CSF. Both patients recovered with no adverse effects.

We conclude that treatment with G-CSF of leukopenia coupled to CMV is effective and not associated with acute rejection. In fact, an absolute or relative deficit of G-CSF may be implicated in the pathogenesis of leukopenia.

Key words: **Leukopenia. Cytomegalovirus. Renal Transplant.**

Introducción

La infección por CMV es una de las complicaciones infecciosas más frecuentes en el trasplante renal ^{1,2} y que más puede influir en la supervivencia del injerto y del paciente ^{3,4}. La leucopenia es una manifestación característica y frecuente en esta enfermedad, que empeora su pronóstico ^{1,5} y puede agravarse con el tratamiento con ganciclovir ⁶⁻⁹.

El factor estimulante de colonias granulocitarias (G-CSF) es una citoquina que interviene en la regulación de la granulopoyesis y en la liberación de neutrófilos desde la médula ósea ¹⁰⁻¹².

Presentamos dos casos en los que el G-CSF se ha utilizado como tratamiento de la leucopenia inducida por CMV.

Caso 1

Mujer de 35 años con antecedente de IRC no filiada y en hemodiálisis durante 8 meses que recibe un riñón de cadáver y ciclosporina (CsA) y prednisona como tratamiento inmunosupresor.

A los 28 días postrasplante presenta fiebre y mialgias, siendo el examen físico anodino y destacando dentro de los exámenes complementarios leucopenia con linfocitosis relativa (leucocitos, 2.900/mm³, con polimorfonucleares 46 %, linfocitos 43 %, monocitos 7 % y eosinófilos 1 %) y deterioro de la función renal (urea, 225 mg %, y creatinina, 4,78 mg %), hepática (bilirrubina total, 1,27 mg %; bilirrubina directa, 0,68 mg %; AST, 178 IU/L; ALT, 165 IU/L; FA, 145 IU/L; GGT, 77 IU/L) y respiratoria (PO₂, 44 mmHg; pCO₂, 36,8 mmHg, con FiO₂ 2,1). Rx tórax: infiltrado intersticial bilateral.

Se realiza biopsia renal, que muestra NTA con cambios regenerativos, aumento del infiltrado intersticial mononuclear, desaparición de la microvacuolización tubular e inclusiones intracelulares compatibles con infección por CMV. Dado el cuadro clínico (fiebre, leucopenia, hepatitis aguda, neumonía inters-

ticial), la biopsia renal y el antecedente de que el donante presentaba Ac IgG anti-CMV positivo y el receptor negativo, se interpreta el cuadro como infección primaria por CMV. Se suspende el tratamiento con CsA y prednisona y se inicia tratamiento con ganciclovir en dosis ajustadas a su función renal durante 20 días y gammaglobulina anti-CMV 2 ml/kg/48 h 7 dosis. Los leucocitos presentan una progresiva disminución y al segundo día de tratamiento, tras una sola dosis de ganciclovir, eran 960/mm³ con neutropenia absoluta (PMN 290/mm³) y linfocitosis relativa (570/mm³). Se inicia ese día tratamiento con G-CSF 5 µg/kg/día 6 dosis, presentando a las 24 h leucocitos 4.780/mm³, neutrófilos 3.640/mm³ y linfocitos 870/mm³ (fig. 1). Con sucesivas dosis de G-CSF no se produce un aumento de leucocitos, sino que se estabilizan e incluso tienden a descender, hasta que en la sexta dosis vuelven a aumentar, por lo que se suspende el tratamiento. Los leucocitos, a partir de la suspensión de G-CSF, descienden lentamente, pero manteniéndose siempre dentro de la normalidad. La fórmula leucocitaria varía de la neutrofilia presente durante el tratamiento con G-CSF a la linfocitosis. No se presentaron efectos adversos vinculables al tratamiento con G-CSF.

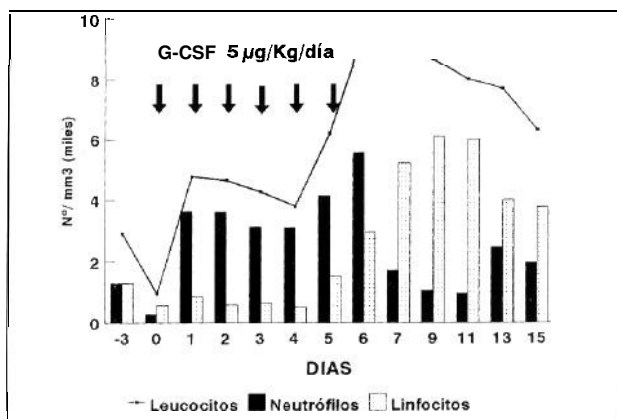


Fig. 1.-Evolución del número de leucocitos, neutrófilos y linfocitos durante el tratamiento con G-CSF.

La paciente presenta clara mejoría subjetiva en una semana, siendo más lenta la desaparición de la fiebre, la normalización de la función renal, de la función hepática y la radiología torácica.

Caso 2

Mujer de 23 años con antecedente de IRC no filiada y en DPCA durante 7 meses, que recibe trasplante renal de cadáver y ciclosporina y prednisona como tratamiento inmunosupresor.

A los 23 días presenta rechazo agudo severo (grado III) ¹³, por lo que recibe bolus de esteroides y OKT3.

A los 41 días presenta infección primaria por CMV caracterizada por fiebre, leucopenia y neumonía intersticial.

El tratamiento consistió en disminuir la inmunosupresión y administrar ganciclovir 14 días, gammaglobulina anti-CMV 2 ml/kg/48 h 7 dosis. A las veinticuatro horas de iniciar el tratamiento anterior se añadió al mismo G-CSF 5 ug/kg/dosis 3 dosis a demanda. La respuesta a la primera dosis de G-CSF (fig. 2) fue importante, con un aumento de los neutrófilos de casi 4 veces. La respuesta a las siguientes dosis de C-CSF resultó similar a la del caso anterior.

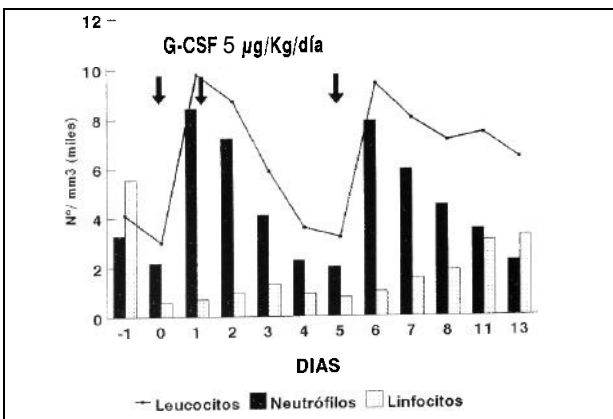


Fig. 2.-Evolución del número de leucocitos, neutrófilos y linfocitos durante el tratamiento con C-CSF.

Discusión

El CMV es el principal patógeno infeccioso entre el primero y sexto mes postrasplante ^{1,2}. La leucopenia es una alteración característica y frecuente de esta enfermedad, que se presenta tanto en los casos leves como en formas severas de la enfermedad ¹. El tratamiento actual de las formas graves incluye disminución de la inmunosupresión, gammaglobulina anti-CMV y ganciclovir ⁵⁻⁸.

La patogenia de la leucopenia secundaria a infección por CMV no está aclarada. Algunos autores ¹⁴ destacan la importancia de la infección de las células progenitoras de la médula ósea, lo que ocasionaría una disminución de su respuesta a los factores de crecimiento hematopoyético como el G-CSF. Otros autores, en cambio, resaltan la importancia de la infección de las células del estroma de la médula ósea ¹⁵ y de las células accesorias productoras de G-CSF, con la consiguiente disminución de dicha citoquina y aumento de factores inhibitorios del sistema granulopoyético, como por ejemplo el interferón ^{16,17}.

Debido a que la leucopenia inducida por CMV per se aumenta la morbimortalidad de la enfermedad y a que el tratamiento con ganciclovir puede empeorar dicha leucopenia, se decidió el tratamiento con G-CSF. El G-CSF es una citokina producida por células del sistema hematopoyético que regula la proliferación, diferenciación y liberación de neutrófilos desde la médula ósea. Se ha utilizado fundamentalmente en el tratamiento de la neutropenia aguda secundaria a terapia antineoplásica mielotóxica y en neutropenias crónicas como la congénita, la idiopática y la cíclica, entre otras. Existe también experiencia en el tratamiento y prevención de la leucopenia inducida por ganciclovir en pacientes con trasplante de médula ósea ¹⁸ y con SIDA ¹⁹ que presentan infección severa por CMV, aunque utilizando GM-CSF. Kutsociannis y cols. ²⁰ utilizaron CM-CSF como tratamiento de la leucopenia inducida por el CMV en un paciente con trasplante renal, con una respuesta leucocitaria y evolución clínica favorable, aunque en este caso, a diferencia de los que presentamos, la leucopenia no se debía sólo al CMV, sino también al ganciclovir, y además no se pudo analizar la seguridad del tratamiento con respecto a la función renal, ya que se había realizado trasplantectomía. En nuestro país también se ha comunicado ²¹ la utilización con éxito de G-CSF y CM-CSF como tratamiento de la leucopenia en trasplante renal.

En los casos que comentamos, la leucopenia la atribuimos de manera exclusiva al CMV, ya que sólo una dosis de ganciclovir no la induce. El tratamiento con ganciclovir se pudo completar sin interferir con el tratamiento con G-CSF.

El rápido aumento de los neutrófilos con la primera dosis de G-CSF fue posiblemente debido a una aceleración de la maduración y liberación de los neutrófilos desde la médula ósea como causa fundamental. Posteriormente, y pese a mantener el tratamiento con G-CSF, los leucocitos presentaron tendencia a disminuir, probablemente porque hay un número menor de neutrófilos que pueden ser liberados y porque la proliferación es un proceso que requiere más tiempo.

En ninguno de los dos pacientes en los que hemos utilizado el G-CSF se presentó deterioro agudo de la

C. CALVAR y cols.

función renal, lo cual es sugestivo de que el G-CSF no favorece, al menos en las circunstancias ya comentadas, la aparición de rechazo agudo, aunque esto necesita confirmarse con estudios más amplios. Parece que el G-CSF actúa fundamentalmente a nivel de la serie granulocítica, siendo su influencia a nivel de la serie linfocítica prácticamente nula.

Teniendo en cuenta su eficacia y seguridad, el tratamiento con G-CSF debiera ser considerado en los pacientes con trasplante renal que presenten leucopenia secundaria a infección severa por CMV.

Bibliografía

- 1 Son WI van y The TH: Cytomegalovirus infection after organ transplantation: an update with special emphasis on renal transplantation. *Transplant Int* 2:147-164, 1989.
- 2 Tolkoff-Rubin NE y Rubin RH: Clinical approach to viral and fungal infections in the renal transplant patient. *Seminan in Nephrology* 12:364-375, 1992.
- 3 Fryd DS, Peterson PK, Ferguson RM, Simmons RL, Balfour HH y Najarian JS: Cytomegalovirus as a risk factor in renal transplantation. *Transplantation* 30:436-439, 1980.
- 4 Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE, Oliver D, Rota TR, Hamilton J, Betts RF, Pass RF, Hillis W, Szmuness W, Farrell ML y Hirsch MS: Multicenter seroepidemiologic study of the impact of cytomegalovirus infection on renal transplantation. *Transplantation* 40:243-249, 1985.
- 5 Rubin RH, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE, Russell PS y Hirsch MS: Infectious disease syndromes attributable to cytomegalovirus and their significance among renal transplant recipients. *Transplantation* 24:458-464, 1977.
- 6 Paya CV, Hermans PE, Smith TF, Rakela J, Wiesner RH, Krom RAF, Torres VE, Sterioff S y Wilkowske CJ: Efficacy of ganciclovir in liver and kidney transplant recipients with severe cytomegalovirus infection. *Transplantation* 46:229-234, 1988.
- 7 Dunn DL, Mayoral IL, Cillingham KJ y cols.: Treatment of invasive cytomegalovirus disease in solid organ transplant patients with ganciclovir. *Transplantation* 51 :98-106, 1991.
- 8 Snyderman DR, Rubin RH y Werner BC: New developments in cytomegalovirus prevention and management. *Am JKidney Dis* 21 :217-228, 1993.
- 9 Bhules WC JI, Mastre BJ, Tinker AJ, Strand V y Koretr SH: Caciclovir treatment of life or sight-threatening cytomegalovirus infection. Experience in 314 immunocompromised patients. *Rev Intefc Dis* 10 (Suppl. 3):495-506, 1988.
- 10 Clark SC y Kamen R: The human hematopoietic colony-stimulating factors. *Science* 236:1229-1234, 1987.
- 11 Craham J Lieschke y Burgas AW: Cranulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (First part). *N Engl J Med* 327:28-35, 1992.
- 12 Craham J Lieschke y Burgess AW: Cranulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (Second part). *N Engl J Med* 327:99-106, 1992.
- 13 Sola K, Benediktsson H, Jennette JC, Marcussen N, Olsen S y Racusen LC: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 44:411-422, 1993.
- 14 Sing GK y Ruscett FW: Preferential suppression of myelopoiesis in normal human bone marrow cells after in vitro challenge with huma- cytomegalovirus. *Blood* 75:1965-1973, 1990.
- 15 Simmons P, Kaushansky K y Torok-Storb B: Mechanism of cytomegalovirus-mediated myelosuppression: perturbation of stromal cell function versus direct infection of myeloid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:1386-1390, 1990.
- 16 Klimpel CR, Fleishmann WR Jr y Klimpel KD: Gamma interferon (IFN γ) and IFN α/β suppress murine myeloid colony formation (CFU-C): magnitude of suppression is dependent upon level of colony-stimulating factors (CSF). *J Immunol* 129:76-80, 1982.
- 17 Rakusan TA, Juneja HS y Fleischmann WR Jr.: Inhibition of hemopoietic colony formation by human cytomegalovirus in vitro. *J Infect Dis* 159:127-130, 1989.
- 18 Fouillard L, Gorin NC, Laporte JPH, Eugene-Jolchine I, Isnard F y Najman A: CM-CSF and ganciclovir for cytomegalovirus infection after autologous bone-marrow transplantation (Letter). *Lancet* 2:1273, 1989.-
- 19 Crorsbera HS, Bonnem EM y Bhules WC: CM-CSF with ranciclovir for, the treatment of CMV retinitis in AIDS (letter) *N Engl J Med* 320:1560, 1989.
- 20 Kutsogiannis DI, Crowther MA y Lararovits AI: Cranulocyte macrophage colony-stimulating factor for the therapy of cytomegalovirus and ganciclovir-induced leukopenia in a renal transplant recipient. *Transplantation* 53:910-932, 1992.
- 21 Alonso A, Falcón TC, Cao MO, Fernández Rivera C, Arrojo A, Llioncalián J, Oliver J y Valdés F: Tratamiento de la leucopenia en el trasplante renal (TR) mediante factores de crecimiento hematopoyético. *Neftrología* (S. 2):151, 1992.