

Sobreinmunosupresión e infecciones oportunistas en pediatría

Mireia Aguirre^a, Ángel Alonso^b, Julia Fijo^c, Santiago Mendizábal^d, Anna Vila^e, Ramón Vilalta^f

^a Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, Bilbao

^b Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid

^c Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

^d Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario La Fe, Valencia

^e Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

^f Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

Nefrologia Sup Ext 2018;9(2):82-85

El objetivo de la presente revisión es describir cuáles son los patógenos más frecuentes en el contexto pediátrico, cómo es la historia natural y la evolución con tratamiento de estas infecciones y cuál es la actitud preventiva que podemos adoptar.

El hecho de *no poder medir el grado de inmunosupresión* que administramos a nuestros pacientes pediátricos cuando reciben un trasplante renal conlleva la aparición de infecciones oportunistas que condicionan la supervivencia, tanto del paciente como del injerto.

Se pretende analizar la situación de las infecciones oportunistas en la *era de la monitorización de los inmunosupresores* (en la que estamos ahora), mientras esperamos la futura *era de la monitorización de la inmunosupresión*.

PATÓGENOS Y CUADROS CLÍNICOS MÁS FRECUENTES EN EL CONTEXTO PEDIÁTRICO DE LA SOBREINMUNOSUPRESIÓN

- Virus BK (VBK).
- Virus de Epstein-Barr (VEB).

- Citomegalovirus (CMV).
- Parvovirus B19.
- *Pneumocystis jirovecii*.
- Gripe.
- Infección urinaria.
- Fiebre de origen desconocido.

Virus BK

- La viremia por el VBK con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva es frecuente en el trasplante renal pediátrico (15-25%), y la replicación es generalmente precoz durante el primer año postrasplante.
- Los factores predisponentes a la viremia por el VBK son la edad menor del receptor y la donación de cadáver.
- La incidencia de nefropatía por el VBK es de un 5-10% de los pacientes que tuvieron viremia por el VBK positiva y que fueron biopsiados. En ellos se pueden evidenciar los diversos grados de la nefropatía descritos en la bibliografía.
- La actitud terapéutica consiste en la disminución de la inmunosupresión, que consigue la eliminación de la viremia en la mayoría de los casos. Como pasos sucesivos se aceptan la disminución del anticalcineurínico, la supresión del micofenolato y la adición de un imTOR —inhibidores del ligando de la rapamicina en los mamíferos (*mammalian target of rapamycin*)— (sirolimus, everolimus).
- No hay estudios suficientes en población pediátrica que permitan asegurar la eficacia del tratamiento con gammaglobulinas, cidofovir, leflunomida o ciprofloxacino.

Correspondencia: Ramón Vilalta
Servicio de Nefrología Pediátrica.
Hospital Vall d'Hebron.
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129.
08035 Barcelona.
rvilalta@vhebron.net

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

- La respuesta celular adaptativa del sistema inmunológico del receptor es crítica para la evolución de la viremia por el VBK. La aparición de linfocitos T CD8+ y CD4+ específicos frente al VBK determina el aclaramiento de la viremia.
- La medición de la respuesta celular específica frente al VBK mediante técnica de interferón-gamma-ELISPOT se relaciona con la evolución de la viremia. La caracterización y el conocimiento progresivo de los subtipos del VBK (7 descritos hasta la actualidad) pueden ayudar a estratificar el riesgo de progresión y a definir estrategias como tratamientos dirigidos o vacunas.
- La mayoría de sujetos sanos tienen anticuerpos neutralizantes frente al VBK I, sin que se puedan detectar anticuerpos para los genotipos III y IV.
- La identificación de los cambios de aminoácidos en la porción VP1 de la cápside viral puede estar asociada al potencial patogénico del virus y a los distintos serotipos detectados.

Infección por adenovirus

- El adenovirus tiene una incidencia significativa en el trasplante renal pediátrico y es causa de neumonitis grave, hepatitis o cistitis hemorrágica.
- El tratamiento consiste en la disminución de la inmunosupresión. En pediatría está descrito el uso de cidofovir asociado a probenecid.
- Asimismo, se ha publicado el tratamiento con transferencia de células T específicas en trasplantados de médula ósea.

Infección por parvovirus B19

- Es un patógeno frecuente en la infancia y es causa de exantema súbito en niños sanos.
- En pacientes inmunosuprimidos hay que descartarlo en presencia de anemia hiporregenerativa crónica y/o recidivante.
- En casos graves puede considerarse el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas.

Pneumocystis jirovecii

- Es un patógeno común en las infecciones respiratorias de los niños sanos y es potencialmente grave en la población trasplantada.

- Los linfocitos T y B participan en la respuesta efectiva del huésped, para que los macrófagos alveolares actúen como fenómeno final. La infección se produce por aerosol, y a los 4 años de edad dos tercios de la población tiene anticuerpos.
- En pacientes trasplantados renales, la enfermedad puede estar causada por genotipos diferentes a los que ya han estado expuestos con anterioridad.

Infección urinaria

- Es la causa más frecuente de infección en el trasplantado renal pediátrico.
- Los factores de riesgo son la menor edad, la presencia de catéteres y la uropatía previa o concomitante.

Fiebre de origen desconocido

- En la fiebre de origen desconocido en pacientes trasplantados es importante considerar etiologías no infecciosas como el síndrome linfoproliferativo postrasplante, el rechazo y la toxicidad medicamentosa, incluyendo sirolimus.

Factores que se considera que condicionan la evolución de la infección debida a sobreinmunosupresión

- Influencia de los tratamientos y niveles de inmunosupresión.
- Papel de los polimorfismos genéticos.
- Biomarcadores asociados a la evaluación del riesgo de rechazo.

Influencia de los tratamientos y niveles de inmunosupresión

- El exceso de inmunosupresión es una realidad en el trasplante renal.
- En pediatría, los episodios de fallecimiento con injerto funcionante se deben un 33% a infección, un 33% a causa cardiovascular y un 33% a otras causas entre las que está la neoplasia.

Papel de los polimorfismos genéticos en la sobreinmunosupresión

- La expresión genética de polimorfismos no ligados directamente a la metabolización de fármacos como la P-glucoproteína (especialmente homocigosis para ABCB1) juega un papel en el daño tisular del injerto que lo predispone a la toxicidad.
- Los individuos sin expresión de CYP3A5 tienden a experimentar más eventos adversos con mayor gravedad, especialmente para tacrolimus.

Biomarcadores asociados a la evaluación del riesgo de rechazo

- La monitorización del interferón gamma (IFN- γ) intracelular o total y la interleucina 2 (IL-2) intracelular, antes y después del trasplante, puede ayudar a identificar receptores de trasplante de riñón e hígado con alto riesgo de rechazo agudo.
- La monitorización de la producción de IFN- γ con estimulación específica del donante puede ayudar a identificar a los pacientes candidatos a la minimización de la inmunosupresión.
- La inhibición de la IL-2 puede reflejar la respuesta interindividual a los anticalcineurínicos (tacrolimus, ciclosporina).
- El CD30 soluble (sCD30) en el suero/plasma, antes y poco después del trasplante renal, se asocia con el resultado del injerto renal a largo plazo, pero su utilidad como biomarcador para predecir el rechazo agudo en el trasplante de órgano sólido todavía no está completamente claro.
- Un número bajo de células T reguladoras (Tregs) activadas (FoxP3 CD 25 high) circulantes puede ayudar a identificar receptores de trasplante renal con alto riesgo de rechazo agudo.
- Los niveles elevados de Tregs circulantes pueden ayudar a identificar receptores de trasplante renal con alto riesgo de desarrollar neoplasias.

RECOMENDACIONES

Se recomienda la determinación de la PCR en sangre para el VEB, el CMV y el VBK cada 2 meses, aproximadamente.

Algunos centros determinan la PCR para el VBK en orina antes de hacerlo en sangre.

No se recomienda rituximab en el tratamiento de la viremia para el VEB cuando no hay manifestación clínica.

Se recomienda asociar un imTOR al tratamiento inmunosupresor con disminución del anticalcineurínico basal cuando se detecta viremia elevada y se pretende disminuir la inmunosupresión.

CONSIDERACIONES

Se establece la necesidad de conocer sistemáticamente el estatus de donante y receptor para el VEB y el VBK cuando sea posible.

Se considera que la medida de la reactividad de las células T y B del donante para el CMV y el VEB mediante ELISPOT puede ayudar a entender la evolución de la enfermedad.

Asimismo, se considera que el genotipado/serotipado del VBK puede ayudar a correlacionar los datos con la evolución y establecer un posible pronóstico.

Se considera que la determinación de la expresión de proteínas de multirresistencia a fármacos (P-glucoproteína) y de metabolización de estas (CYP3A) puede ayudar a prevenir la toxicidad por anticalcineurínicos.

Se considera que el uso de biomarcadores, como la medida de la disminución de la fosforilación de células mononucleares inducida por los imTOR, la determinación de IL-2 y la determinación de células FoxP3 tolerogénicas, puede ser útil en el seguimiento de los pacientes pediátricos trasplantados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

- Brunet M, Shipkova M, Van Gelder T, Wieland E, Sommerer C, Budde K, et al. Barcelona Consensus on Biomarker-Based Immunosuppressive Drugs Management in Solid Organ Transplantation. *Ther Drug Monit.* 2016;38 Suppl 1:S1-20.
- Feuchtinger T. Safe adoptive transfer of virus-specific T-cell immunity for the treatment of systemic adenovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2006;134:64-76.
- Gavaldà J, Cabral E, Alonso E, Pérez-Romero P, Pérez A, Quintero J, et al. Influenza A H1N1/2009 infection in pediatric solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2012;14:584-8.
- Goto N, Futamura K, Okada M, Yamamoto T, Tsujita M, Hiramitsu T, et al. Management of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Kidney Transplantation to Prevent Further Outbreak. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2015;9 Suppl 1:81-90.
- Hartmann BC, Guba M. Biochemical monitoring of mTOR inhibitor-based immunosuppression following kidney transplantation: a novel approach for tailored immunosuppressive therapy. *Kidney Int.* 2005;68:2593-8.
- Kapusinszky B, Chen SF, Sahoo MK, Lefterova MI, Kjelson L, Grimm PC, et al. BK polyomavirus subtype III in a pediatric renal transplant patient with nephropathy. *Clin Microbiol.* 2013;51:4255-8.
- Nadeem S, Sukumaran L, Siegel DA, Jernigan SM, Greenbaum LA. Fever of Unknown Origin (FUO) in a pediatric kidney transplant recipient: Questions and Answers. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:2109-13.
- Naesens M, Lerut E, Sarwal M, Van Damme B, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. Balancing efficacy and toxicity of kidney transplant immunosuppression. *Transplant Proc.* 2009;41:3393-5.
- Pastrana DV, Ray U, Magaldi TG, Schowalter RM, Çuburu N, Buck CB. BK polyomavirus genotypes represent distinct serotypes with distinct entry tropism. *J Virol.* 2013;87:10105-13.
- Sanders-Pinheiro H, Da Silveira ST, Carminatti M, Braga LS, Marsicano EO, Magalhães GL, et al. Excessive immunosuppression in kidney transplant patients: prevalence and outcomes. *Transplant Proc.* 2012;44:2381-3.
- Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:209-17.
- Shen Q, Xu H, Cao Q, Zhou LJ, Xu J, Fang XY, et al. Long-term remission of recurrent severe anemia as a result of parvovirus B19 infection in a pediatric renal transplant recipient. *Pediatr Transplant.* 2011;15:E76-9.
- Spatenka FJ. Urinary tract infections in pediatric renal transplant recipients. A two center risk factors study. *Pediatr Transplant.* 2001;13:881-6.
- Sy SK, Heuberger J, Shilbayeh S, Conrado DJ, Derendorf H. A Markov chain model to evaluate the effect of CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms on adverse events associated with tacrolimus in pediatric renal transplantation. *AAPS J.* 2013;15:1189-99.
- Zarauza Santoveña A, García Meseguer C, Martínez Mejía S, Alonso Melgar A, Fernández Cambor C, Melgosa Hijosa M, et al. BK virus infection in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc.* 2015;47:62-6.