

Anemia en paciente trasplantado renal secundaria a infección por parvovirus B19

Adriana Marín-Valencia, Manel Perelló-Carrascosa, Daniel Serón-Micas

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona

Nefrología Sup Ext 2012;3(5):22-6

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Sep.11714

INTRODUCCIÓN

En el paciente trasplantado renal, la presencia de anemia puede variar según la definición utilizada y el momento de la evolución en el cual se valore, con una prevalencia del 20-40% después del primer año de trasplante. La Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Americana de Trasplantes consideran anemia una hemoglobina (Hb) < 13 g/dl en hombres y < 12 g/dl en mujeres. La anemia se considera un factor de riesgo para hipertrofia ventricular izquierda^{1,2} y para insuficiencia cardíaca congestiva. Su asociación con la cardiopatía isquémica *de novo* no ha sido bien demostrada³. En relación con la mortalidad, parece haber un impacto negativo de la anemia postrasplante según estudios retrospectivos; no obstante, los resultados fueron opuestos en los estudios prospectivos⁴.

La anemia postrasplante generalmente es un proceso multifactorial en el que intervienen causas que son motivo de estudio en la población con enfermedad renal crónica no trasplantada, como las pérdidas hemáticas, el déficit de hierro, los folatos o la eritropoyetina, el hiperparatiroidismo, las infecciones, las neoplasias, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), así como un grupo de factores relacionados con el trasplante renal, como los fármacos inmunosupresores, el valganciclovir y el cotrimoxazol, las infecciones por parvovirus B19 (PB19), el virus de Epstein-Barr (VEB) o el citomegalovirus (CMV), la disfunción crónica del injerto y la intolerancia al injerto.

CASO CLÍNICO

Antecedentes personales

Paciente de sexo masculino de 36 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial, cardiopatía hipertensiva, hipertrofia ventricular izquierda con función sistólica conservada y enfermedad renal crónica estadio 5D de etiología no filiada, con inicio de hemodiálisis a través de FAV en 2007. En enero de 2011 recibió trasplante renal de donante cadáver e inmunosupresión inicial con basiliximab, tacrolimus, micofenolato de mofetilo y corticosteroides. Presentó descenso del hematocrito (Hto) de 10 puntos e inestabilidad hemodinámica en el período posquirúrgico

inmediato. Una tomografía axial computarizada (TAC) abdominal mostró un hematoma perirrenal de 11 x 8 x 6 cm. Se realizó reintervención quirúrgica urgente que objetivó gran hematoma con disección del peritoneo, y al realizar su evacuación se apreció sangrado activo en dos puntos de la vena renal principal, por lo que se realizó sutura. Requirió alto soporte transfusional, hierro endovenoso y dosis altas de agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE). Debido a la oligoanuria y la persistencia de creatinina de 9,5 mg/dl, fueron necesarias tres sesiones de hemodiálisis, con posterior recuperación de la diuresis y mejoría de la función renal, con creatinina al alta de 2,5 mg/dl y Hb de 12 g/dl.

Tratamiento habitual

Tacrolimus retard 22 mg/día, ácido micofenólico 360 mg/ 12 h, prednisona 10 mg/día, doxazosina 4 mg/12 h, nifedipino oros 30 mg/12 h y darbeopetina alfa 150 mcg/semana.

Enfermedad actual

A los tres meses del trasplante, acudió a Urgencias por fiebre, astenia y *rash* transitorio de cuatro días de evolución.

El examen físico mostró: presión arterial: 113/62 mmHg; frecuencia cardíaca: 87 lpm; temperatura: 36 °C. Palidez mucocutánea. Eupneico. Tonos cardíacos rítmicos; sin soplos ni signos de sobrecarga hídrica. Abdomen blando, no doloroso. Injerto renal en fosa ilíaca derecha no doloroso ni aumentado de tamaño. Sin organomegalias. Tacto rectal con heces de aspecto normal y fecatest negativo.

Analíticamente destacaba anemia grave con Hb 4,7 g/dl, Hto 13,2% y volumen corpuscular medio 96 fl. El estudio de anemias mostró un patrón inflamatorio con ferritina 1040, vitamina B12 y folatos normales, saturación-transferrina 125%, haptoglobina 1,61 con recuento reticulocitario bajo, 2,9/1000 hem (rango: 5,0-30,0) y LDH 383. La serie blanca y plaquetaria se encontraban normales. La función renal permaneció estable, creatinina de 1,5 mg/dl y la función hepática era normal. Niveles de FK de 8,1 ng/ml. Se inició soporte transfusional y administración de darbeopetina a dosis elevadas.

Evolución

Se practicó un TAC abdominal que objetivó disminución de la colección hemática previa y ausencia de sangrado activo. El estudio endoscópico alto evidenció pequeñas erosiones antrales y úlcus prepilórico de 1 cm recubierto de fibrina, y solo se observaron hemorroides externas en la colonoscopia.

Las serologías IgG e IgM-PB19 fueron positivas, y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)-PB19 en sangre, positiva. El aspirado de médula ósea mostró proeritroblastos gigantes con citoplasma granulado, y la PCR-PB19 en médula ósea fue positiva. La PCR-CMV fue positiva a 500 copias/ml, y la PCR-VEB fue negativa. Posteriormente se administraron 5 dosis de inmunoglobulinas i.v. de 400 mg/kg/dosis, y se disminuyó la dosis de micofenolato a 180 mg/12 h, con resolución clínica y Hb 12,3 g/dl en el momento del alta.

Posteriormente, el paciente ha continuado los controles por consulta externa de Nefrología, con la evolución analítica descrita a continuación:

- Mayo/2011: Hb 16 g/dl, Hto 49%, reticulocitos 53,6/1000 hem, PCR-PB19 positiva, PCR-CMV negativa, creatinina 1,3 mg/dl y filtrado glomerular 59 ml/min. Se disminuyó la dosis de darbepoetina.

- Junio/2011: Hb 19,8 g/dl, Hto 59% y creatinina 1,4 mg/dl. Se suspendieron los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) y se inició enalapril por poliglobulia.
- Octubre/2011: Hb 11,5 g/dl, Hto 34% y creatinina 1,19 mg/dl.

En el momento actual, el paciente presenta Hb 12,1 mg/dl, sin AEE, y función renal normal con creatinina 1,1 mg/dl. En la figura 1 se muestra la evolución de la anemia del paciente y el tratamiento administrado.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El caso clínico presentado nos permite realizar un diagnóstico diferencial de los factores de riesgo de la anemia postrasplante. La infección por PB19 merece especial atención, al ser el factor etiológico principal en nuestro paciente.

En el postrasplante inmediato, las pérdidas hemáticas secundarias a la intervención quirúrgica o a flebotomías frecuentes conducen a un déficit de hierro; este también puede ser debido a dieta deficiente o a sangrado gastrointestinal o ginecológico. El índice de saturación de transferrina y la ferritina son indicadores de ferropenia sensibles en la población general; sin embargo, en el trasplante renal estos parámetros no se encuentran bien definidos pues, al ser la ferritina

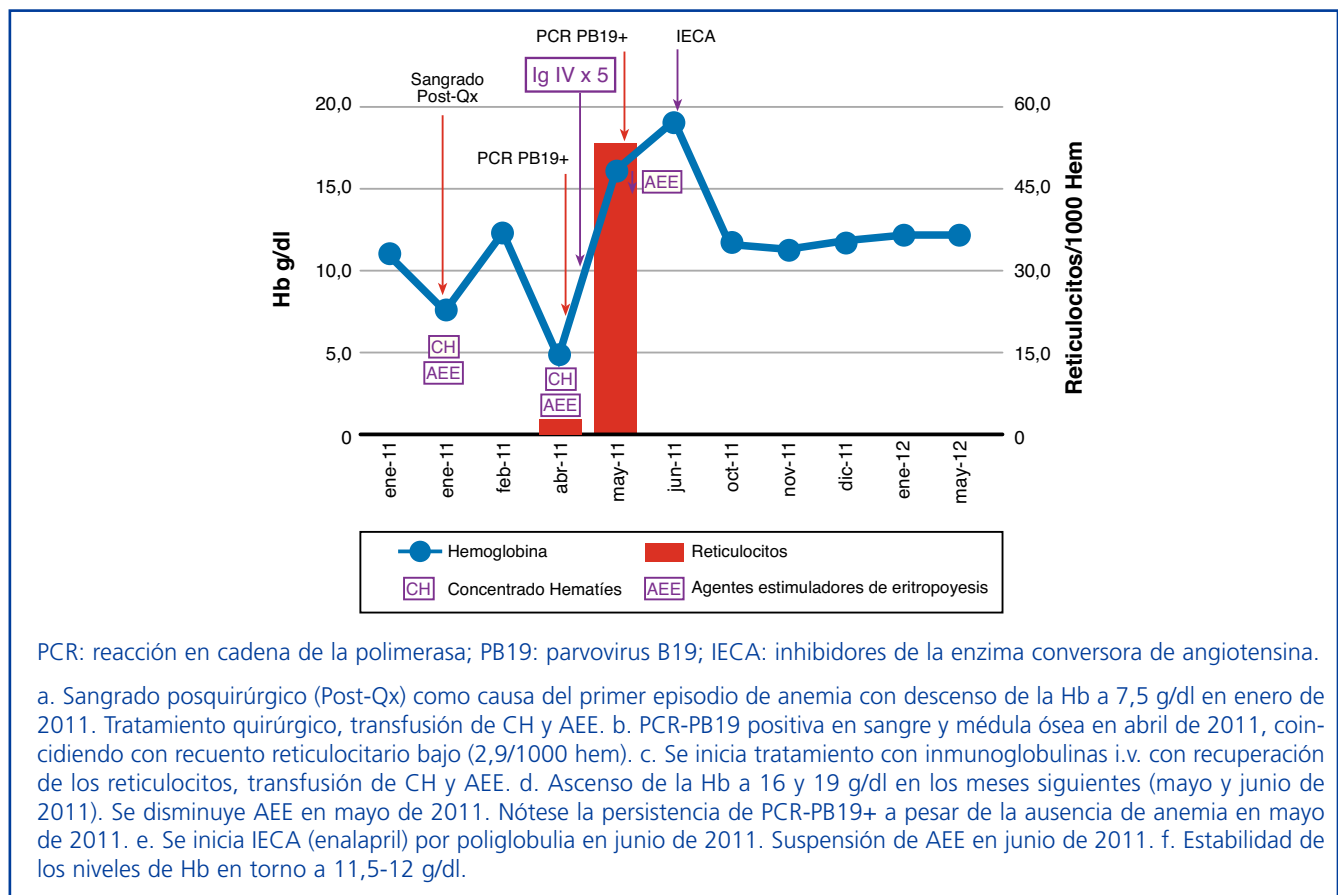


Figura 1. Evolución de la anemia.

un reactante de fase aguda, se encuentra elevada en situaciones de inflamación, infección, absorción aumentada de hierro o rechazo.

Otro importante factor es la producción de eritropoyetina en el postrasplante inmediato, el cual presenta dos picos: uno inmediatamente posterior a la cirugía, probablemente debido a isquemia renal o pérdidas hemáticas, con un rápido descenso, y otro a los 28 días del trasplante más sostenido, coincidiendo con la corrección de las alteraciones metabólicas urémicas. El retraso en la función del injerto y la disfunción crónica del injerto resultan en una capacidad disminuida para la producción de eritropoyetina. Adicionalmente, el hiperparatiroidismo, las infecciones, los estados de inflamación crónica y los fármacos mielotóxicos son causas de resistencia a la eritropoyetina.

En el TRESAM (Transplant European Survey on Anemia Management), estudio multicéntrico europeo, se demostró que valores de creatinina sérica > 2 mg/dl se correlacionan estrechamente con la presencia de anemia⁵. En contraposición, un estudio de casos y controles reveló la existencia de otros factores causantes de la anemia, que adquieren mayor importancia cuanto mejor sea la función renal⁶.

Los IECA y los ARA II poseen un efecto eritrotóxico al inhibir la producción de eritropoyetina. Sin embargo, las diferencias de la Hb entre pacientes tratados y los no tratados son pequeñas, por lo que los beneficios compensan su uso⁷. En cuanto a los inmunosupresores, los corticoides favorecen la formación de hematíes con el descenso consiguiente de la Hb tras su retirada. Los anticalcineurínicos pueden causar anemia hemolítica microangiopática en determinados pacientes. El micofenolato de mofetilo, la azatioprina y los inhibidores de la m-TOR (*mammalian target of rapamycin*) pueden ser mielotóxicos debido a su efecto antiproliferativo, el cual es dosis-dependiente. Otros fármacos que producen anemia mediante mielosupresión son los sueros antilinfocitarios y los antimicrobianos valganciclovir, ganciclovir y cotrimoxazol⁸.

Los pacientes portadores de injerto renal no funcionante que retornan a programas de diálisis presentan un estado inflamatorio crónico con anemia resistente a los AEE secundaria, con una evolución favorable tras la embolización o trasplantectomía.

Las infecciones causadas por virus de la hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana, CMV, VEB y PB19 conducen a anemia mediante aplasia medular.

Infección por parvovirus B19

El PB19 es un eritrovirus perteneciente a la familia de los *Parvoviridae*. Su infección puede conducir a anemia grave, normocítica, normocrómica, reticulopénica y resistente a los AEE. El modo de transmisión habitual es la vía respiratoria. No obstante, en el paciente sometido a trasplante renal se han postulado otras posibles vías, ya sea a través de reactivación viral secundaria a intensa inmunosupresión, transfusiones sanguíneas o derivada del donante. El mecanismo fisiopatológico

descrito es la muerte celular por lisis o apoptosis de los precursores eritroides. Las coinfecciones con VHH-6 y CMV son frecuentes. La clásica sintomatología, consistente en fiebre, artralgias y exantema, puede o no estar presente, siendo el signo predominante en este grupo de población la presencia de anemia aplásica aguda o crónica⁹.

La inmunidad humoral ha sido considerada la más importante para el aclaramiento de la infección pero, sin embargo, insuficiente para la erradicación. La mayor recurrencia en pacientes tratados con anticuerpos policlonales, el mejor control al reducir terapias supresoras de células T y la elevada frecuencia de linfocitos T CD8 específicos, activados después del primer año tras la resolución clínica, son evidencias indirectas de la importancia de la respuesta inmune celular en el control de la infección¹⁰.

Con relación al diagnóstico, la respuesta mediada por anticuerpos puede ser inadecuada o tardía, por lo que el uso de la PCR en sangre y médula ósea mejoró la detección de la infección. Para el diagnóstico definitivo se requiere de punción-aspiración de médula ósea, en la que se evidencia aplasia pura de células rojas con proeritroblastos gigantes y PCR positiva^{11,12}. Se ha demostrado PCR para PB19 persistentemente positiva en médula ósea y sangre durante meses e incluso años tras la resolución de la infección en individuos aparentemente inmunocompetentes.

DISCUSIÓN

Este caso nos presenta un paciente trasplantado renal en su tercer mes de evolución, bajo protocolo de inmunosupresión libre de anticuerpos policlonales y de inhibidores de la m-TOR, y con anticalcineurínicos en niveles adecuados postrasplante. No recibía ningún fármaco para profilaxis (valganciclovir, cotrimoxazol) ni antihipertensivos tipo IECA o ARA II. Clínicamente presentó un cuadro viral con fiebre y anemia grave normocítica y normocrómica, con estudio de anemias con patrón inflamatorio, resistente a la eritropoyetina y sin hallazgos sugerentes de hemólisis. No presentó en ningún momento inestabilidad hemodinámica, sin embargo, dado el antecedente de sangrado en el posoperatorio inmediato, se realizó prueba de imagen para descartar un posible hematoma residual, siendo los hallazgos en el TAC abdominal completamente normales. Asimismo, se realizó estudio endoscópico digestivo alto y bajo sin objetivar la causa de la anemia.

Debido a la presencia de recuento reticulocitario bajo, se solicitaron serologías y PCR para PB19, que fueron positivas, y aunque las serologías raramente se positivizan en el trasplante renal, debido al estado de inmunosupresión, la serología para IgM fue positiva, sugiriendo infección reciente. Ante estos hallazgos, se realizó punción-aspirado de médula ósea y PCR para PB19 que confirmaron el diagnóstico. La vía de transmisión no fue posible determinarla con exactitud, al no disponer de serologías para PB19 del donante, siendo la vía respiratoria la más probable. Es importante destacar que, aunque la PCR de CMV fue positiva a 500 copias/ml, se trataba de una carga viral baja y la serie blanca y plaquetaria se encontraban normales, lo que hacía poco probable que fuera la causa principal de la anemia. La función renal no pre-

sentó ningún deterioro, descartando que la anemia fuera secundaria a disfunción del injerto.

En relación con el tratamiento, se inició soporte transfusional inicial ante la gravedad de la anemia, se disminuyó la inmunosupresión con reducción de dosis del micofenolato de mofetilo y se administró un ciclo de inmunoglobulinas i.v. con dosis acumulada de 2 g/kg con buena respuesta clínica, reticulocitosis y resolución de la anemia. Al mes de ser dado de alta, se realizó una PCR-PB19 de control que permanecía positiva; posteriormente no ha sido valorada de nuevo, dada la ausencia de recurrencia de la anemia. No obstante, estos hallazgos obligan a un seguimiento estrecho de los valores de Hb, por el riesgo de recaídas.

TRATAMIENTO

Agentes estimuladores de la eritropoyesis

Su administración en el pretrasplante se asocia con una menor necesidad de transfusiones y de sensibilización anti-HLA (antígenos leucocitarios humanos). En el postrasplante inmediato no se recomienda su uso de manera sistemática en todos los pacientes en el primer mes, pues no se ha demostrado ningún beneficio, excepto en aquellos con una Hb < 11 g/dl, en quienes sí está indicado su uso¹³. En la disfunción crónica del injerto, el tratamiento de la anemia adquiere mayor importancia a medida que avanza la enfermedad renal, en estadios IV y V, y se asocia a menor número de transfusiones, mayor requerimiento de antihipertensivos y mejoría en la calidad de vida.

Ferroterapia

La administración de hierro oral o endovenoso en el trasplantado renal se recomienda con valores de Hb < 11 g/dl, ferritina < 100 ng/ml e índice de saturación de transferrina < 20%.

Tratamiento inmunosupresor

Se recomienda reducir la dosis de micofenolato de mofetilo en pacientes con anemia y niveles en sangre de ácido micofenólico > 2,6 mg/l, debido al efecto mielosupresor que posee. El uso de sirolimus se asocia a un efecto antiproliferativo y una alteración en la disponibilidad del hierro, por lo que se puede considerar su retirada o conversión a micofenolato de mofetilo.

Tratamiento del parvovirus B19

En la actualidad no se dispone de fármacos antivirales efectivos. Sin embargo, la administración de inmunoglobulinas i.v. ha demostrado su eficacia en el tratamiento, al ser fuente importante de anticuerpos anti-B19, con dosis acumulada de entre 2 y 5 g/kg, según pequeñas series de casos, pues no se han llevado a cabo estudios controlados.

Asimismo, se recomienda la disminución de la inmunosupresión¹⁴. A pesar de obtener una respuesta clínica adecuada con descenso en la carga viral, puede presentarse una erradicación incompleta de la viremia, especialmente en los pacientes trasplantados, dado el estado de inmunosupresión, no siendo infrecuentes las recaídas posteriores, descritas hasta en un 28% de los casos según la literatura. Por dicho motivo, se recomienda el seguimiento del paciente mediante niveles de Hb, realizando PCR de control solo en caso de recurrencia de la anemia¹⁵. En este grupo de pacientes, la administración de nuevos ciclos de inmunoglobulinas i.v. puede ser de utilidad.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

CONCEPTOS CLAVE

- En el paciente trasplantado renal, además de las causas habituales de anemia, como déficit de folatos, hierro, sangrado, infecciones o neoplasias, existen factores relacionados con los fármacos inmunosupresores, profilaxis con valganciclovir o cotrimoxazol, IECA o ARA II, e infecciones por PB19, CMV y VEB que se deben tener en cuenta para hacer un adecuado diagnóstico diferencial de anemia.
- Una buena anamnesis y la valoración del estudio de anemias son fundamentales en la orientación diagnóstica. Ante una anemia con recuento reticulocitario bajo, se debe sospechar infección por PB19, confirmándola mediante PCR en sangre y médula ósea. Los hallazgos característicos en esta última son aplasia de la serie roja con proeritroblastos gigantes.
- En caso de confirmarse el diagnóstico de infección por PB19, se recomienda disminuir la inmunosupresión y la administración de un ciclo de inmunoglobulinas i.v. con dosis acumulada de 2 a 5 g/kg.
- Se debe realizar un seguimiento estrecho, dado que se pueden presentar recurrencias frecuentes que ameriten nuevos ciclos de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Romero R, Alonso A, Amenábar JJ, Caparrós S, Díaz JM, Errasti P, et al. Etiopatogenia, prevalencia y factores de riesgo de la anemia del trasplante renal. *Nefrología Sup Ext* 2011;2(2):3-7.
2. Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey P. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:462-8.
3. Rigatto C, Parfrey P, Foley R, Negrijn C, Tribula C, Jeffery J. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1084-90.
4. Marcén R, Alonso A, Bayés B, Cabello V, Cofán F, Crespo M, et al. Anemia postrasplante: morbilidad cardiovascular, mortalidad y evolución del injerto. *Nefrología Sup Ext* 2011;2(2):8-15.
5. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B, et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a european survey. *Am J Transplant* 2003;3(7):835-45.
6. Chadban SJ, Baines L, Polkinghorne K, Jefferys A, Dogra S, Kanganas C, et al. Anemia after kidney transplantation is not completely explained by reduced kidney function. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2):301-9.
7. Winkelmayer WC, Kewalramani R, Rutstein M, Gabardi S, Vonvisger T, Chandaker A. Pharmacoepidemiology of Anemia in Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1347-52.
8. Yabu JM, Winkelmayer WC. Posttransplantation anemia: mechanisms and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1794-801.
9. Waldman M, Kopp JB. Parvovirus B19 and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:S47-56.
10. Beckhoff A, Steffen I, Sandoz P, Hirsch HH, Schaub S. Relapsing severe anaemia due to primary parvovirus B19 infection after renal transplantation: a case report and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3660-3.
11. Eid AJ, Posfan-Barbey KM. Parvovirus B19 in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 4):S147-50.
12. León LR, Curcio D, Casadei D. Infección por parvovirus B19: diagnóstico y tratamiento en un paciente sometido a trasplante renal. *Nefrología* 2010;30(6):704.
13. Martinez F, Kamar N, Pallet N, Lang P, Durrbach A, Lebranchu Y, et al.; NeoPDGF Study Investigators. High dose epoetin beta in the first weeks following renal transplantation and delayed graft function: Results of the Neo-PDGF Study. *Am J Transplant* 2010;10(7):1695-700.
14. Moreso F, Alegre R, Ariceta G, Beneyto I, Bernis C, Calvo N, et al. Tratamiento de la anemia postrasplante renal. *Nefrología Sup Ext* 2011;2(2):16-24.
15. Eid AJ, Posfay-Barbe KM. Parvovirus B19 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 4):S147-50.