

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Infección por Virus BK y Citomegalovirus en un adolescente con Lupus Eritematoso Sistémico: Reporte de un caso

Richard Eduardo Loor Chavez,¹ María de los Ángeles Costta Michuy²

¹Departamento de Reumatología Pediátrica, Hospital Carlos Andrade Marín. Quito, Ecuador.

²Departamento de Infectología Pediátrica Hospital Pediátrico Baca Ortiz. Quito, Ecuador.

BK Virus and Cytomegalovirus infection in an adolescent with Systemic Lupus Erythematosus: Case report

PALABRAS CLAVE

Lupus eritematoso, huésped inmunocomprometido, virus BK, citomegalovirus

KEYWORDS

Lupus Erythematosus, immunocompromised host, BK virus, cytomegalovirus

CORRESPONDENCIA

Loor Chavez Richard Eduardo
Departamento de Reumatología Pediátrica, Hospital Carlos Andrade Marín.
rieduard-09@hotmail.com
Telf.: 0995814931
<https://orcid.org/0000-0002-3601-5859>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

RESUMEN

Se presenta el caso de un adolescente con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) e infección Virus BK y Citomegalovirus, que se trató con reducción de inmunosupresión, inmunoglobulina humana intravenosa, ciprofloxacina y valganciclovir, con lo que presentó remisión completa del cuadro clínico. Este proceso infeccioso en este tipo de pacientes representa un reto en especial en países de bajos recursos.

ABSTRACT

We present a case of an adolescent with Systemic Lupus Erythematosus (SLE), and BK Virus and Cytomegalovirus infection, who was treated with reduction of immunosuppression, intravenous human immunoglobulin, ciprofloxacin and valganciclovir, resulting in complete remission of the clinical case. In this group of patients, these infections represent a challenge, especially in developing countries.

INTRODUCCIÓN

El virus BK (VBK) es un virus ubicuo que a menudo se adquiere durante la primera infancia. Se encuentra inactivo en el tracto genitourinario, pero puede reactivarse en pacientes inmunocom-

prometidos, como en el LES; se desconoce el impacto de la replicación del virus BK, en dicha enfermedad.¹

El citomegalovirus humano (CMV), permanece latente en un huésped infectado durante toda su vida y rara vez se reactiva para causar enfermedades clínicas. Sin embargo, es un importante patógeno oportunista que causa morbilidad y mortalidad en pacientes inmunodeprimidos.² En todo el mundo, la prevalencia general de CMV oscila entre el 40 y el 100 %, y se ha demostrado que la seropositividad para el CMV es mayor en el LES en comparación con la población general.³

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, que secundario a su tratamiento con fármacos inmunosupresores, puede presentar complicaciones principalmente infecciones. En particular, infección del tracto urinario, neumonía, bacteriemia o celulitis, que son consideradas las complicaciones infecciosas más comunes en pacientes pediátricos con LES.⁵

A continuación, se describe un caso de infección por VBK y CMV en un adolescente con LES, con tratamiento exitoso en un entorno de escasos recursos económicos.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un adolescente masculino de 13 años, con diagnóstico de LES que cumple con los criterios de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) - Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 2019 (puntaje total de 33 puntos) debido a: anticuerpos antinucleares positivo, fiebre, derrame pericárdico y pleural, leucopenia, trombocitopenia, Anti DNA ds positivos, biopsia renal con nefritis lúpica clase IV, proteinuria en rango nefrótico 7688 mg/24 horas, anticardiolipinas y anti B2 glicoproteínas IgG e IgM positivas, c3 y c4 bajos. Por lo que se inició 5 pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/día, seguido de prednisona 2 mg/kg/día, hidroxiquina 200 mg/día, carbonato de calcio 500 mg/día y ciclofosfamida 750 mg/m²/mensual. Al cuarto mes de tratamiento por persistencia de proteinuria en rango nefrótico 3571 mg/24 horas se añadió micofenolato de mofetilo 1080 mg/m²/día al tratamiento iniciado con ciclofosfamida. Un mes posterior a rea-

juste de inmunosupresión acudió a emergencias con hematuria macroscópica y disuria por lo que se decidió ingreso para estudio. El examen general de orina reportó color rojizo, aspecto turbio, densidad 1.020, ph 5.5, leucocitos en orina +, nitritos negativo, proteínas ++, sangre +++, hematías 2147/campo, células epiteliales 1 /campo, piocitos: 15/campo, bacterias negativo, cilindros hialinos 0.00 /campo, gram gota fresca negativo. Al descartarse infección de vías urinarias, se solicitó carga viral de citomegalovirus en sangre obteniéndose un resultado de 123.2 copias/ml y en orina de 85690 copias/ml, carga viral de virus BK en sangre 126.5 copias/ml y en orina 15800000 copias/ml. Se decidió infusión de inmunoglobulina humana intravenosa a 2 gr/kg, valganciclovir 900 mg vía oral cada 12 horas, ciprofloxacino 250 mg vía oral cada 12 horas, se disminuyó la dosis de prednisona a 20 mg (0.7 mg/kg/día), se suspendió micofenolato y ciclofosfamida.

Acudió a control 17 días posterior con carga viral de citomegalovirus en sangre no detectado y en orina 412 copias/ml, carga viral de virus BK en sangre 122.5 copias/ml y en orina 12000000 copias/ml, se decidió suspender valganciclovir y continuar con ciprofloxacino. A los 52 días de control acudió con nuevas cargas virales para citomegalovirus en sangre no detectado y en orina 412 copias/ml, carga viral de virus BK en sangre 121 copias/ml y en orina 1500000 copias/ml, por lo que se decidió nueva infusión de inmunoglobulina humana a 2 gr/kg. En la tabla 1 se detalla evolución de cargas virales, marcadores renales y conducta terapéutica del paciente; recalando que una vez que se controlaron las infecciones se procedió a reiniciar el micofenolato y posterior a 5 meses se logra remisión del lupus.

DISCUSIÓN

Los pacientes con LES debido al uso de medicamentos inmunosupresores son susceptibles a infecciones oportunistas.

El VBK es un poliomavirus humano perteneciente a la familia Poliomaviridae.⁶ Es ubicuo, a menudo se adquiere durante la infancia y permanece en latencia en células epiteliales de los túbulos renales y las células de transición de la superficie de la vejiga urinaria en pacientes inmunocompetentes. Sus presentaciones

Tabla 1. Cargas virales, marcadores renales y conducta terapéutica del paciente.

	Día 1	Día 16	Día 34	Día 44	Día 96	Día 128	Día 201	Día 274
Carga Viral de Virus BK en sangre (Copias/ml)	126.5	122.5	121	121	ND	ND	ND	ND
Carga Viral de Virus BK en sangre (Copias/ml)	158000000	4425000	101500	1500000	ND	ND	ND	ND
Carga Viral de CMV en sangre (Copias/ml)	123.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Carga Viral de CMV en orina (Copias/ml)	85690	1628	412	ND	6688	ND	ND	ND
Creatinina	0.49	0.45	-	0.45	0.45	0.53	0.47	0.55
Hematuria (hematíes/campo)	36	22	-	51	32	12	11	4
Proteinuria de 24 horas (mg/m2/hora)	2929.5 mg (119.6)	3025.6 mg (123.5)	-	1785 mg (70.16)	844.2 mg (29.3)	446.78 mg (15.25)	446.6 mg (14.7)	130.68 mg (4.3)
Inmunoglobulina Humana	2 g/kg	-	-	2 g/kg	-	-	-	-
Valganciclovir	900 mg vía oral cada 12 horas	Suspender	-	-	-	-	-	-
Ciprofloxacino (vía oral cada 12 horas)	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	Suspender	-	-	-
Prednisona	20 mg	20 mg	20 mg	15 mg	15 mg	15 mg	10 mg	5 mg
Micofenolato (mg/m2/día)	Suspender	-	-	-	-	1000 mg/día (820)	1500 mg/día (1200)	1500 mg/día (1200)

ND: No detectado.

clínicas incluyen nefropatía (NVBK), estenosis uretral, cistitis hemorrágica, y su potencial oncogénico en estudio. A pesar de que los pacientes mayormente afectados son postrasplantados renales, también se encuentran en riesgo aquellos con trasplante de órganos sólidos no renales, inmunodeficiencias hereditarias, adquiridas o inducidas por fármacos.⁷

El diagnóstico de nefropatía incluye cargas virales en orina y plasma, no existe un valor límite establecido para el nivel de viruria y viremia asociada con NVBK fuera de pacientes con trasplante renal. En pacientes postrasplantados renales la carga de ADN del VBK en orina $>1 \times 10^7$ copias/ml y/o el ADN del VBK en plasma $> 1 \times 10^4$ copias/ml, infieren un diagnóstico presuntivo de "NVBK".⁴ Así como la evaluación citológica del sedimento urinario puede demostrar inclusiones virales que contienen células epiteliales (valor predictivo positivo 20%, valor predictivo negativo 100%),⁸ llamadas "células señuelo" e histopatología renal. La biopsia renal es la clave para el diagnóstico definitivo de NVBK; tomando en cuenta que el tropismo de VBK es la médula, no la corteza, lo que puede

aumentar el riesgo de pasar por alto las lesiones viropáticas según la toma de muestra.^{9,10} Los hallazgos típicos en la histopatología renal son infiltrados focales de células inflamatorias mononucleares intersticiales, presencia de células plasmáticas, necrosis a nivel de epitelio tubular necrótico y presencia de cuerpos de inclusión intranuclear homogéneos. La inmunohistoquímica con tinción SV40 se ha utilizado como un método indirecto para documentar la presencia de VBK en el tejido renal. La demostración de linfocitos CD20 positivos (células B) predominantes en la histología renal sugiere una infección por VBK.⁸

El tratamiento tiene como pilar fundamental la disminución de la inmunosupresión.¹¹ Varios fármacos se han usado, sin embargo, no se dispone de ensayos controlados aleatorios que respalden ningún enfoque. Dentro de los tratamientos que se han empleado se encuentran cidofovir,^{12,13} brincidofovir,^{14,15,16} leflunomida,^{17,18} inmunoglobulina humana,¹⁹ fluoroquinolonas^{20,21} e inmunoterapia celular en estudio (Número de ensayo clínico NCT04605484).

El CMV es un herpesvirus beta perteneciente a la familia, Orthoherpesviridae,²² conocido por su comportamiento oportunista en huéspedes inmunocomprometidos, incluyendo a LES. La infección puede deberse a la reactivación de un virus endógeno, a una infección del órgano trasplantado o a una transfusión de productos sanguíneos. Un desequilibrio entre el aumento de la activación viral y la falta de vigilancia inmunológica comúnmente produce la enfermedad por CMV en estos pacientes.²³

Las manifestaciones clínicas y de laboratorio de CMV en pacientes pediátricos con LES incluyen anomalías hematológicas, hepatitis, neumonía y daño gastrointestinal, anticuerpos anti-ADNs positivos, hipocomplementemia, puntuación SLEDAI-2K alta y afectación musculoesquelética. Si bien la nefritis por CMV se ha descrito solo en pacientes postrasplantados, existe la posibilidad que esta no sea exclusiva de estos pacientes. El diagnóstico se realiza con cargas virales e histopatología.²⁴

El tratamiento de la infección por CMV al igual que VBK, debe tener como pilar la reducción de la terapia inmunosupresora, ganciclovir o su derivado oral, valganciclovir y en los pacientes con infección resistente o refractaria maribavir oral, el foscarnet intravenoso (IV) y cidofovir IV son otras alternativas.²⁵

En este paciente, no se logró contar con histopatología, ni citología en orina, sin embargo, por el rango de proteinuria y hematuria, inicialmente se infirió que se trató de nefropatía y no cistitis hemorrágica por ciclofosfamida, aunado que en la biopsia inicial no se encontró hallazgos compatibles con infección por VBK. Con esa premisa, se asumió a los dos virus como oportunistas y posibles responsables de las manifestaciones clínicas, enfatizando que VBK tenía mayor posibilidad de ser el patógeno pues el cuadro clínico fue netamente renal y no se acompañó de otras manifestaciones comunes en enfermedad por citomegalovirus. En el tratamiento de este paciente se modificó la terapia inmunosupresora como pilar fundamental, así mismo se decidió la administración de inmunoglobulina humana. Por el rango de proteinuria que presentó el paciente se decidió adjuntar valganciclovir y ciprofloxacino al tratamiento. Se suspendió valganciclovir al negativizar viremia por CMV, ya que se ha documentado la presencia de CMV en orina en

pacientes asintomáticos. Al igual que ciprofloxacina al evidenciar negativización de viriuria por VBK.

Se considera que el éxito del tratamiento de este paciente es multifactorial, priorizando el manejo inmunosupresor, así como el uso de inmunoglobulina humana, se mantiene en duda que el uso de valganciclovir y ciprofloxacina hayan servido como terapia codayuvante, sin embargo, ante la escasa evidencia y recursos limitados se sugiere un uso cauto con seguimiento estrecho por los subespecialistas correspondientes para no prolongar terapias que no puedan beneficiar al paciente y causen eventos adversos, entre ellos el aumento de la resistencia a los antimicrobianos con el uso indiscriminado de antibióticos. Se debe recalcar la colaboración de los familiares en este paciente, en control y prevención de infecciones, pues hubiese sido catastrófico otras coinfecciones en ese contexto temporal.

CONCLUSIONES

—
Es un reto el diagnóstico y tratamiento de pacientes con infecciones virales como lo es VBK y CMV en pacientes con LES. Se alienta al personal de salud que atiende a pacientes con enfermedades autoinmunes, a crear equipos de trabajo que se mantengan alertas en la prevención y control de enfermedades infecciosas y aporten soluciones interdisciplinarias para disminuir la morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

REFERENCIAS

-
1. Gupta N, Lawrence RM, Nguyen C, Modica RF. Review article: BK virus in systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Aug 21;13:34. doi: 10.1186/s12969-015-0033-9. PMID: 26293687; PMCID: PMC4545992.
 2. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang ML, Myerson D, Stevens-Ayers T, Flowers ME, Cunningham T, Corey L. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood*. 2003 Jan 15;101(2):407-14. doi: 10.1182/blood-2002-03-0993. Epub 2002 Sep 12. PMID: 12393659.

3. Krech U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. *Bull World Health Organ.* 1973;49(1):103-6. PMID: 4363395; PMCID: PMC2481071.
4. Barber C, Gold WL, Fortin PR. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. *Curr Opin Rheumatol.* 2011 Jul;23(4):358-65. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283476cd8. PMID: 21532484.
5. Sari MK, Satria CD, Arguni E. Predictors of Infection in Children with Systemic Lupus Erythematosus: A Single Center Study in Indonesia. *Glob Pediatr Health.* 2021 Apr 9;8:2333794X211005609. doi: 10.1177/2333794X211005609. PMID: 33889678; PMCID: PMC8040617.
6. Schoch CL, Ciufo S, Domrachev M, et al. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. *Database (Oxford).* 2020;2020:baaa062. doi:10.1093/database/baaa062. PMID: 32761142; PMCID: PMC7408187.
7. Krajewski W, Kamińska D, Poterek A, Małkiewicz B, Kłak J, Zdrojowy R, Janczak D. Pathogenicity of BK virus on the urinary system. *Cent European J Urol.* 2020;73(1):94-103. doi: 10.5173/cej.2020.0034. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32395331; PMCID: PMC7203775.
8. Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. *Kidney Int.* 2006 Feb;69(4):655-62. doi: 10.1038/sj.ki.5000040. PMID: 16395271.q
9. Gupta N, Lawrence RM, Nguyen C, Modica RF. Review article: BK virus in systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015 Aug 21;13:34. doi: 10.1186/s12969-015-0033-9. PMID: 26293687; PMCID: PMC4545992.
10. Kotla SK, Kadambi PV, Hendricks AR, Rojas R. BK polyomavirus-pathogen, paradigm and puzzle. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Mar 29;36(4):587-593. doi: 10.1093/ndt/gfz273. PMID: 31891401.
11. Saleh A, El Din Khedr MS, Ezzat A, Takou A, Halawa A. Update on the Management of BK Virus Infection. *Exp Clin Transplant.* 2020 Nov;18(6):659-670. doi: 10.6002/ect.2019.0254. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32552624.
12. Kuypers DR, Vandooren AK, Lerut E, Evenepoel P, Claes K, Snoeck R, Naesens L, Vanrenterghem Y. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005 Aug;5(8):1997-2004. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00980.x. PMID: 15996251.
13. Vats A, Shapiro R, Singh Randhawa P, Scantlebury V, Tuzuner A, Saxena M, Moritz ML, Beattie TJ, Gonwa T, Green MD, Ellis D. Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults. *Transplantation.* 2003 Jan 15;75(1):105-12. doi: 10.1097/00007890-200301150-00020. PMID: 12544881.
14. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, et al. CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1227-1236. doi:10.1056/NEJMoa1303688
15. Reisman L, Habib S, McClure GB, Latiolais LS, Vanchiere JA. Treatment of BK virus-associated nephropathy with CMX001 after kidney transplantation in a young child. *Pediatr Transplant.* 2014;18(7):E227-231. doi:10.1111/petr.12340
16. Papanicolaou GA, Lee YJ, Young JW, et al. Brincidofovir for polyomavirus-associated nephropathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(5):780-784. doi:10.1053/j.ajkd.2014.11.020
17. Josephson MA, Gillen D, Javaid B, Kadambi P, Meehan S, Foster P, Harland R, Thistlethwaite RJ, Garfinkel M, Atwood W, Jordan J, Sadhu M, Millis MJ, Williams J. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation.* 2006 Mar 15;81(5):704-10. doi: 10.1097/01.tp.0000181149.76113.50. PMID: 16534472.
18. Chong AS, Zeng H, Knight DA, Shen J, Meister GT, Williams JW, Waldman WJ. Concurrent antiviral and immunosuppressive activities of leflunomide in vivo. *Am J Transplant.* 2006 Jan;6(1):69-75. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01152.x. PMID: 16433758.
19. Randhawa P, Pastrana DV, Zeng G, Huang Y, Shapiro R, Sood P, Puttarajappa C, Berger M, Hariharan S, Buck CB. Commercially available immunoglobulins contain virus neutralizing antibodies against all major genotypes of polyomavirus BK. *Am J Transplant.* 2015 Apr;15(4):1014-20. doi: 10.1111/ajt.13083. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25736704; PMCID: PMC8320700.
20. Sharma BN, Li R, Bernhoff E, Gutteberg TJ, Rinaldo CH. Fluoroquinolones inhibit human polyomavirus BK (BKV) replication in primary

- human kidney cells. *Antiviral Res.* 2011;92(1):115-123. doi:10.1016/j.antiviral.2011.07.012
21. Wojciechowski D, Chanda R, Chandran S, Lee B, Webber A, Macaraig M, Tomlanovich S, Vincenti F. Ciprofloxacin prophylaxis in kidney transplant recipients reduces BK virus infection at 3 months but not at 1 year. *Transplantation.* 2012 Dec 15;94(11):1117-23. doi: 10.1097/TP.0b013e31826ec74e. PMID: 23060281.
 22. Schoch CL, et al. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. *Database (Oxford).* 2020: baaa062. PubMed: 32761142 PMC: PMC7408187.
 23. Choo, H.M.C., Cher, W.Q., Kwan, Y.H. et al. Risk factors for cytomegalovirus disease in systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review. *Adv Rheumatol* 59, 12 (2019). <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0055-y>
 24. Zhang, T., Yu, Z., Gao, S. et al. Clinical phenotypes and prognosis of cytomegalovirus infection in the pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis. *Pediatr Rheumatol* 21, 25 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00807-w>
 25. Sebastiani GD, Iuliano A, Canofari C, Bracci M. Cytomegalovirus infection in Systemic Lupus Erythematosus: report of four cases challenging the management of the disease, and literature review. *Lupus.* 2019;28(3):432-437. doi:10.1177/0961203319825570