

11201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS
DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA**

**ALTERACIONES HISTOLÓGICAS EN LA
INFECCIÓN POR VIRUS DEL POLIOMA
HUMANO TIPO BK EN BIOPSIAS DE
ALOINJERTOS RENALES**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLÓGICA
P R E S E N T A:
DR. OSCAR BARRERA GOMEZ



ASESORES:
DRA. MARIA DE LOURDES CABRERA MUÑOZ
DR. GUILLERMO RAMON GARCIA
DR. STANISLAW SADOWINSKI PINE

MÉXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

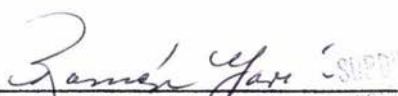
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. Antonio Castellanos Olivares
Jefe de División de Educación Médica e Investigación
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
Hospital de Especialidades
"Dr. Bernardo Sepúlveda G."



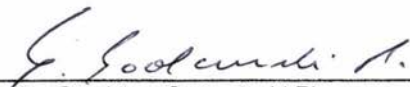
Dra. Ma. de Lourdes Cabrera Muñoz
Jefe del Servicio de Anatomía Patológica
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
Hospital de Especialidades
"Dr. Bernardo Sepúlveda G."



Dr. Guillermo Ramón García
Jefe del Servicio de Anatomía Patológica
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
Hospital de Pediatría



SUPERVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



Dr. Stanislaw Sadowinski Pine
Jefe del Departamento de Patología Clínica y Experimental
Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez", SSA.

DELEGACION 3 SUROESTE D.F.
C.M.N. SIGLO XXI
IMSS HOSP. DE ESPECIALIDADES
RECIBIDO
05 ABR 2004
IV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA

DEDICATORIAS

A mi abuela, padres, hermanos e Ing.Rodolfo Buendía.

A mis maestros del Centro Médico Nacional Siglo XXI

ALTERACIONES HISTOLÓGICAS EN LA INFECCIÓN POR VIRUS DEL POLIOMA HUMANO TIPO BK EN BIOPSIAS DE ALOINJERTOS RENALES

ANTECEDENTES:

La familia papovavirus contiene dos virus del polioma de importancia clínica: el virus BK (poliomavirus hominis 1) y el virus JC (poliomavirus hominis 2) ^{2,3}. Ambos carecen de una cápsula y tienen un diámetro de 45 nm con un genoma circular de doble cadena de 5300 pb ³.

Los virus del polioma humano tipos JC y BK fueron descritos en 1971 y se ha informado recientemente que constituyen una de las causas de disfunción de aloinjertos renales ¹.

Estos virus comparten entre sí y con el virus simiano 40 (SV40) 69 a 75% de homología ⁴.

La nefritis intersticial producida por el virus BK puede asociarse con disfunción del injerto, lo cual puede ser erróneamente atribuido a rechazo si no se reconocen los efectos citopáticos y las inclusiones virales en la biopsia. El virus BK es el más frecuente, pero puede coexistir con el virus JC ⁷.

Desde que fue descrita por primera vez en 1995 la nefropatía asociada con el poliomavirus tipo BK es una causa importante de falla al aloinjerto en pacientes receptores de trasplante renal ¹⁴.

La infección por el virus de polioma BK posterior al trasplante renal es generalmente asintomática, pero puede presentarse hasta en el 10% de los pacientes como una estenosis ureteral ⁶ o nefritis intersticial en el aloinjerto (nefropatía por virus BK) y como una cistitis hemorrágica en receptores de trasplante de médula ósea ⁸.

Típicamente la infección primaria con el virus BK ocurre durante la infancia y no produce síntomas específicos. La prevalencia serológica informada en adultos es de hasta 80% y sugiere que ambos son transmitidos independientemente uno de otro, probablemente por la vía oral o respiratoria ^{3,7}. En el estadio latente el virus se localiza en el epitelio renal y en sangre periférica ^{5,7}. La reactivación viral ocurre cuando la inmunidad celular está alterada (por inmunosupresión, embarazo, diabetes no controlada, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, terapia con corticosteroides y uso de fármacos antirrechazo posterior a trasplantes) ^{5,6}. La infección activa y asociada a enfermedad clínica ha sido demostrada solo en pacientes inmunosuprimidos ⁸.

La infección es difícil de tratar y lleva a gran falla del injerto hasta en un 45% de los pacientes afectados. Generalmente los pacientes presentan la infección entre 2 y 60 meses posteriores al trasplante (media de 9 meses) y tienen concentraciones séricas elevadas de creatinina que puede simular tanto una necrosis tubular aguda o un rechazo ¹³.

En receptores de aloinjertos renales el incremento en la replicación del virus es fácilmente detectable en la orina por la presencia de "células señuelo" ("decoy cells"), las cuales contienen cuerpos virales de inclusión intranucleares característicos. Se ha informado que la detección de las "células señuelo" en pacientes seguidos con citologías urinarias tiene un valor predictivo positivo bajo (menor del 20%). La presencia del virus BK en plasma por el método de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar el DNA viral tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 88% ³.

El virus tiene tropismo por el epitelio transicional, tubular y parietal de la cápsula de Bowman. La disfunción renal causada por la infección por el virus BK se debe a la necrosis tubular y a la pérdida de las membranas basales tubulares. El epitelio tubular dañado permite el paso de fluido tubular hacia el intersticio, causando atrofia tubular y fibrosis intersticial, ambas claramente relacionadas con la insuficiencia renal. La expansión del virus se produce inicialmente por contagio célula-célula. Por otro lado, las membranas basales tubulares dañadas permiten el paso de partículas virales hacia los capilares tubulares, lo que permite la expansión de la enfermedad y por otro lado la detección precoz de DNA viral en el plasma, incluso antes de que se produzca disfunción renal. El diagnóstico de nefropatía por virus BK se basa en los hallazgos histológicos de la biopsia del injerto renal ¹¹.

Los hallazgos microscópicos informados en biopsias cuyo diagnóstico inicial de infección por virus BK se establecieron en un período de 11.5+ 13.0 meses posterior al trasplante fueron: inclusiones virales en 5 a 80% del parénquima examinado, las cuales se observaron en los túbulos proximales y distales, y consistieron en inclusiones intranucleares bien definidas de material homogéneo basófilo y con disposición periférica de la cromatina nuclear.

En 4% de los casos las inclusiones virales se presentaron en ausencia de una respuesta inflamatoria ⁷.

A lo largo de toda la nefrona pueden encontrarse células con signos citopáticos pero son más abundantes en los segmentos tubulares distales y conductos colectores y, de forma ocasional, en células parietales de la cápsula de Bowman. Los podocitos, las células endoteliales y mesenquimatosas no parecen ser infectadas por el virus BK ¹¹.

Nikkeleit y cols. Describen 4 variantes diferentes de cuerpos de inclusión intranuclear:

- Tipo 1: Variante basófila en vidrio esmerilado, es la más frecuente
- Tipo 2: Variante eosinófila granular rodeada por un halo, casi siempre incompleto.
- Tipo 3: Una forma finamente granular carente de halo
- Tipo 4: Una variante vesicular con núcleos marcadamente agrandados y cromatina granular.

El tipo de inclusión tipo 2 es similar al que se ve en la infección por citomegalovirus. La variante tipo 4 es la menos característica y a veces solo se reconoce después de estudios de inmunohistoquímica para búsqueda de virus del poliooma ¹⁶.

El infiltrado inflamatorio intersticial linfoplasmocitario estuvo presente en el 95% de los casos y la tubulitis se observó en 80% de los casos. Colecciones focales de neutrófilos intratubulares estuvieron presentes en aproximadamente 30% de los casos.

La clave para establecer el diagnóstico en biopsias de aloinjertos renales es reconocer las inclusiones del virus BK en las células tubulares renales y las células epiteliales glomerulares. Además la identificación de las células infectadas recae de una manera importante en el análisis de inmunohistoquímica o hibridación in situ ¹³.

Aunque los hallazgos histológicos en la infección por el virus BK son bastante característicos, el diagnóstico diferencial se plantea, por una parte, con otras infecciones virales que también pueden afectar el riñón como el virus del herpes simple, adenovirus y frecuentemente con citomegalovirus; además otros procesos en los que se incluyen toxicidad a tacrolimus o ciclosporina A, rechazo agudo severo, rechazo crónico y necrosis tubular aguda, pueden ocasionar cambios tubulares reactivos y degenerativos que imitan el efecto citopático viral ¹¹.

El tratamiento de los pacientes con nefropatía por virus BK es un reto. Aun cuando el examen de las biopsias muestre inflamación de los túbulos, elevando la posibilidad de un rechazo subyacente, la mayoría de los pacientes tienen poca respuesta o solamente una respuesta transitoria a los glucocorticoides. El hecho de reducir la dosis de los fármacos inmunosupresores disminuye la carga viral pero incrementa el riesgo de rechazo. Este dilema se observó en 7 de 20 receptores de trasplantes con nefritis intersticial asociada al virus BK, con pérdida del aloinjerto entre los 2 y 25 meses posteriores al diagnóstico. Cuando la nefropatía por virus BK es diagnosticada, el tratamiento debe incluir de manera juiciosa disminución en la dosis de fármacos inmunosupresores y una monitorización estrecha del paciente estando atentos al establecimiento del rechazo. Desafortunadamente no hay ninguna terapia específica disponible. Las inmunoglobulinas humanas han sido administradas de manera empírica, pero no hay una prueba de su eficacia. Las condiciones asociadas tales como estenosis ureteral, infecciones del sistema genitourinario y enfermedad por citomegalovirus deben ser identificadas y tratadas. El ácido retinoico, el 5-bromo-2-deoxiuridina, el cidofovir y los inhibidores de la girasa pueden tener una actividad antiviral in vitro pero no han sido probados en pacientes de una manera sistematizada ¹³.

El pronóstico de los pacientes con infección del aloinjerto renal por virus BK es reservado, pero puede mejorarse manteniéndolo en un nivel bajo de inmunosupresión con lo cual se ha logrado conservar el injerto ⁷.

La replicación persistente del virus del poliooma tipo BK en pacientes receptores de aloinjertos renales fue identificada como una causa de disfunción progresiva del injerto y pérdida del mismo entre aquellos tratados con regímenes inmunosupresores que incluyeron tacrolimus o micofenolato de mofetilo. En dichos pacientes el examen histológico de las biopsias del injerto renal reveló la presencia del virus BK y necrosis del epitelio de los túbulos colectores así como grados variables de inflamación.

Mientras por un lado es obligatoria la biopsia del aloinjerto renal para el diagnóstico definitivo de la nefropatía por virus BK, el uso de este procedimiento invasivo parece inapropiado para el monitoreo de la enfermedad ⁷.

La enfermedad letal multiorgánica sistémica debida al virus BK es rara. En un caso descrito de un niño con síndrome hiper-IgM murió de infección por virus BK diseminada. Una neumonía intersticial asociada al virus BK se desarrolló en un lactante de 8 meses de edad posterior a un transplante de células tallo hematopoyéticas. La infección por virus BK restringida a los neumocitos tipo II y al epitelio tubular renal fue reportado en un niño de 14 años con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. El virus BK ha sido implicado en casos de retinitis atípica en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana, y en otro caso la infección diseminada implicó múltiples tipos celulares. Además se informó un caso de infección diseminada por virus BK donde se demostró el tropismo por las células endoteliales vasculares, resultando en una vasculopatía sistémica que llevó a una extensa pérdida capilar, infarto miocárdico y la muerte ¹².

Para que el poliomavirus infecte a las células, el virión debe entrar en la célula, ser transportado al núcleo a través de las cavéolas y replicarse. El virus simiano SV40 tiene un mecanismo de infección similar, pero el virus JC entra a la célula glial mediante endocitosis dependiente de la clatrina ¹⁸.

La nefritis intersticial debida al virus BK no ha sido descrita en receptores de transplante cardíaco ni hepático y es raro en pacientes con otros tipos de inmunodeficiencias. Esto sugiere que el ambiente inmune alogénico dentro del aloinjerto renal puede conducir a una reactivación local del virus. Desafortunadamente la mayoría de los pacientes con nefritis intersticial por virus BK caen en un ciclo desalentador, alternando entre nefritis intersticial viral y rechazo precipitado por la activación inmune inducida por el virus y las bajas dosis de los fármacos inmunosupresores. Este ciclo refleja la naturaleza delicada y precaria de la relación inmunológica entre el aloinjerto y el sistema inmune del receptor, así como también la necesidad de regímenes para inducir una mejor tolerancia en humanos, quienes están expuestos a una gran variedad de agentes infecciosos ¹³.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Recientemente se ha puesto atención a la relación que existe entre la falla del aloinjerto en pacientes receptores de trasplante renal y las lesiones histopatológicas causadas por la infección del virus del poliovirus humano tipo BK. La infección primaria por el virus BK ocurre durante la infancia, probablemente transmitida por vía oral o respiratoria sin producir síntomas específicos y mantiene una prevalencia serológica en hasta 80% de los adultos, ocurriendo una reactivación viral cuando la inmunidad celular está alterada, como en estados de inmunosupresión, embarazo, diabetes no controlada, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, terapia con corticosteroides y uso de fármacos antirrechazo posterior a trasplantes. Se ha informado que el diagnóstico se puede establecer por histología de rutina y confirmarse por métodos de inmunohistoquímica, biología molecular y microscopía electrónica. En México se desconoce la prevalencia de la infección por virus BK en la población general, en pacientes con aloinjertos renales así como en nefropatías causantes de enfermedad.

HIPÓTESIS.

Es posible identificar por microscopía de luz habitual las alteraciones histológicas secundarias a la infección por el virus del poliovirus humano tipo BK en biopsias de aloinjertos renales.

OBJETIVOS:

- 1.- Caracterizar por microscopía de luz habitual los cambios secundarios a la infección por el virus del poliovirus humano tipo BK en biopsias de aloinjerto renal en niños y adultos utilizando tinciones histológicas de rutina.
- 2.- Caracterizar y clasificar las alteraciones histológicas de aloinjertos renales de acuerdo a las categorías diagnósticas de la Clasificación de Banff de 1997.
- 3.- Correlacionar la presencia de inclusiones virales con los cambios observados por microscopía de luz habitual.
- 4.- Correlacionar la presencia de inclusiones virales con el régimen de inmunosupresión utilizado en cada caso.
- 5.- Determinar la frecuencia de infección del virus del poliovirus humano tipo BK en biopsias de aloinjerto renal en niños y adultos.

MATERIAL Y METODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal.

UNIVERSO DE TRABAJO:

Se seleccionaron de los archivos de Anatomía Patológica todos los casos con el diagnóstico de insuficiencia renal crónica tratados con transplante renal y que presentaron rechazo al aloinjerto y fueron biopsiados durante los 2 años previos al estudio y que presentaron alteraciones histológicas compatibles con infección viral. Fueron seleccionados 39 pacientes que tuvieron bloques de parafina y laminillas con tinciones de rutina en 3 hospitales de tercer nivel de atención (Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G." del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN Siglo XXI), IMSS; Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS y, Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez", SSA.). De estos 39 pacientes se seleccionaron además 10 pacientes que contaron con tejido congelado. Los pacientes fueron evaluados y clasificados en base a las categorías diagnósticas de la Clasificación de Banff de 1997 (anexo 1). Como controles se estudiaron 10 pacientes con nefropatía de otra causa en los que se realizó biopsia renal para diagnóstico de la enfermedad.

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE:

INFECCIÓN POR VIRUS DEL POLIOMA HUMANO TIPO BK EN ALOINJERTO RENAL:

Nefropatía causada por el virus tipo BK que pertenece a la familia poliomavirus hominis 1, el cual carece de una cápsula y cuyo diámetro es de 45 nm con un genoma circular de doble cadena de 5300 pb y que se demuestra por la presencia infiltrado tubulointersticial por linfocitos, células plasmáticas y polimorfonucleares y/o por la presencia de inclusiones virales intranucleares en el epitelio tubular del aloinjerto y corroborada por inmunohistoquímica mediante el uso del anticuerpo monoclonal contra el antígeno SV40.

VARIABLE DEPENDIENTE:

TRANSPLANTE RENAL:

Procedimiento establecido en pacientes con insuficiencia renal crónica en quienes ha fracasado el tratamiento conservador o cuya insuficiencia renal carece de elementos reversibles ¹⁰.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

39 pacientes con trasplante renal y con rechazo al aloinjerto que contaron con tejido fijado en formol y 10 de ellos con tejido congelado.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes de ambos sexos y cualquier edad
- Con diagnóstico de insuficiencia renal en tratamiento con trasplante renal y con datos clínicos de rechazo al aloinjerto
- Contar con tejido fijado en formol y tejido congelado del aloinjerto para estudio de histología de luz de rutina e inmunohistoquímica

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- Pacientes que no cuenten con laminillas y bloques de parafina
- Pacientes que no cuenten con expediente clínico

PROCEDIMIENTOS:

De los archivos de los Servicios de Patología de 3 hospitales de tercer nivel en la Ciudad de México (Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G." Y hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS; Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez", SSA) se seleccionaron 13 pacientes de cada hospital, con el diagnóstico de insuficiencia renal crónica y que recibieron tratamiento con trasplante renal y que presentaron rechazo al aloinjerto y contaron con laminillas y bloques de parafina del mismo. De ellos se seleccionaron 10 pacientes que tuvieran tejido congelado. Los pacientes fueron evaluados y clasificados en base a las categorías diagnósticas de la Clasificación de Banff de 1997 (anexo 1). Se buscaron en los expedientes del archivo clínico los siguientes datos: edad del paciente, género, diagnóstico clínico, fecha del trasplante renal, régimen de tratamiento, serología para citomegalovirus (CMV) y motivo de la biopsia.

Fueron revisadas las laminillas del aloinjerto renal teñidas con técnicas habituales de histología (hematoxilina y eosina, tricómico de Masson, PAS y plata metenamina de Jones) por los investigadores para determinar el tipo de daño y la presencia de inclusiones virales intranucleares sugestivas de infección por virus del poliooma humano tipo BK así como cambios indicativos de rechazo ⁹.

En todos los casos incluyendo los casos control se realizaron del tejido congelado y de los bloques de parafina del aloinjerto 2 cortes en blanco en laminillas silanizadas y se realizó el estudio de inmunohistoquímica para demostrar la presencia del virus del poliooma humano tipo BK con el anticuerpo monoclonal contra el antígeno SV40 (Oncogene, Research Products, Cambridge, Mass.) y por el método de avidina biotina peroxidasa en el tejido congelado y con el anticuerpo monoclonal de ratón anti-BK virus antígeno T-largo subtipo IgG-2^a MAB-8505 (CHEMICON) en el tejido fijado en formol. Las laminillas fueron incubadas a temperatura ambiente con el anticuerpo bloqueador por 7/10 minutos y con el anticuerpo primario toda la noche.

Al siguiente día se realizaron las incubaciones con el anticuerpo monoclonal secundario biotinilado por 30 minutos. Se utilizó como agente bloqueador peróxido de hidrógeno tres veces por 2.5 minutos cada uno. La positividad de las células se midió por medios semicuantitativos utilizando una escala de + a +++ y el número de células positivas se determinó contándolas por área bajo el microscopio de luz habitual. Además en aquellos casos con datos histológicos sugestivos de infección viral se realizó tinción de inmunohistoquímica para CMV con el Anti-CMV clma CCH2 (DAKO).

Los datos se establecieron en la hoja de recolección de datos (anexo 2).

Se realizaron para análisis estadístico medidas de tendencia central (media, moda y mediana) y medidas de dispersión, así como estadística descriptiva (frecuencias, porcentajes).

CONSIDERACIONES ETICAS:

Por ser un estudio retrospectivo en el que se utilizó tejido archivado en los Servicios de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades y Pediatría del CMN Siglo XXI, IMSS, y del Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez", SSA no fue necesario incluir una hoja de consentimiento informado.

RECURSOS HUMANOS:

- Médicos anatomopatólogos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades y de Pediatría del CMN Siglo XXI, IMSS y del Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez", SSA.
- Técnicos de inmunohistoquímica de los Servicios de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades y de Pediatría del CMN Siglo XXI, IMSS y del Hospital Infantil de México.
- Médico Residente del tercer año del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

RESULTADOS:

Fueron seleccionados 13 casos de cada hospital (n=39) que cumplieron con los criterios de inclusión. 29 casos correspondieron al género masculino , 10 casos al género femenino (figura 1).

Figura 1. GENERO DE PACIENTES CON TRANSPLANTE RENAL



26 pacientes fueron pacientes pediátricos debido a que el estudio incluyó 2 hospitales pediátricos. La media de edad en estos pacientes fue 12.7 años. Los 13 pacientes adultos tuvieron una media de edad de 32.3 años.

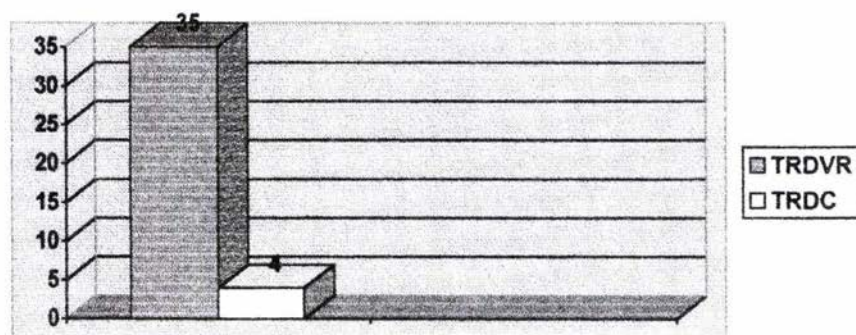
El 100% de los pacientes tuvo el diagnóstico de Insuficiencia renal crónica terminal, en 31 pacientes no se determinó la etiología de la insuficiencia renal, 2 pacientes tuvieron nefropatía obstructiva secundaria a estenosis de uretra, en un paciente secundaria a diabetes mellitus tipo 2, un paciente secundario a nefritis lúpica proliferativa difusa, un paciente secundario a síndrome de Alport, un paciente secundario a glomerulonefritis proliferativa difusa y otro paciente por síndrome de Eagle-Barrett (tabla I).

TABLA I. ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (n=39)

ETIOLOGIA	NO.	%
Desconocida	31	79.4
Nefropatía obstructiva	2	5.1
Diabetes mellitus tipo 2	1	2.5
Nefritis lúpica proliferativa difusa	1	2.5
Síndrome de Alport	1	2.5
Reflujo vesicoureteral	1	2.5
Glomerulonefritis proliferativa difusa	1	2.5
Síndrome de Eagle-Barrett	1	2.5

En 35 pacientes el riñón transplantado se obtuvo de un donador vivo relacionado (TRDVR) y en 4 pacientes de donador cadavérico (TRDC) (figura 2).

FIGURA 2. ORIGEN DEL RIÑÓN DE TRANSPLANTE



En 20 pacientes se tuvo la sospecha clínica de rechazo crónico, en 17 pacientes rechazo agudo y en 2 pacientes rechazo crónico agudizado (tabla II).

TABLA II. TIPO DE RECHAZO EN BASE A DATOS CLINICOS (n=39)

TIPO	NO.	%
RECHAZO AGUDO	17	43.5
RECHAZO CRÓNICO AGUDIZADO	2	5.1
RECHAZO CRONICO	20	51.2

El regimen de inmunosupresión fue en la mayoría de los casos con esquema de Prednisona (PDN), azatioprina (AZTP) y ciclofosfamida (CFA) en 12 pacientes (30.76%), prednisona, ciclosporina (CP) y azatioprina en 12 pacientes (30.76%), prednisona, azatioprina y tacrolimus en 2 pacientes (5.12%), prednisona, azatioprina, ciclosporina y micofenolato (MF) en un caso (2.56%), prednisona, azatioprina, micofenolato y tacrolimus en un caso (2.56%), prednisona, ciclofosfamida, sirulimus y OKT3 en un caso (2.56%), prednisona, azatioprina, ciclofosfamida y sirulimus en un caso (2.56%), prednisona, azatioprina, ciclofosfamida y OKT3 en un caso (2.56%), prednisona, azatioprina, ciclosporina y OKT3 en un caso (2.56%), prednisona, ciclosporina, sirulimus en un caso (2.56%), prednisona, ciclosporina y micofenolato en un caso (2.56%), prednisona y ciclosporina en un caso (2.56%), sirulimus en un caso (2.56%), rapamicina en otro caso (2.56%) y en un caso no fue posible determinar el esquema (2.56%) (Tabla III).

TABLA III. REGIMEN DE INMUNOSUPRESION (n=39)

REGIMEN	NO.	%
PDN, AZTP, CFA	12	30.7
PDN, AZTP, CP	12	30.7
PDN, AZTP, TACROLIMUS	2	5.1
PDN, AZTP, CP, MF	1	2.5
PDN, AZTP, MF, TACROLIMUS	1	2.5
PDN, CFA, SIRULIMUS, OKT3	1	2.5
PDN, AZTP, CFA, SIRULIMUS	1	2.5
PDN, AZTP, CFA, OKT3	1	2.5
PDN, AZTP, CP, OKT3	1	2.5
PDN, CP, SIRULIMUS	1	2.5
PDN, CP, MF	1	2.5
PDN, CP	1	2.5
SIRULIMUS	1	2.5
RAPAMICINA	1	2.5

7 pacientes presentaron antigenemia positiva para citomegalovirus (CMV) y todos recibieron tratamiento con ganciclovir. 31 pacientes fueron negativos y en un caso no se pudo obtener el dato al no encontrarse el expediente clínico.

Con respecto a los hallazgos por microscopía de luz se hizo el diagnóstico histopatológico según se observa en la tabla IV.

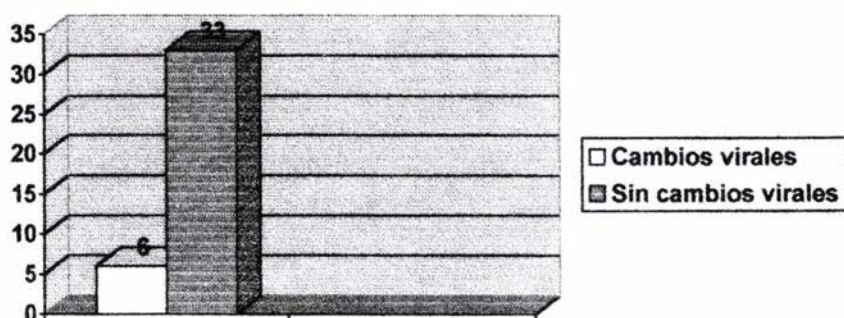
TABLA IV. DIAGNOSTICO HISTOPATOLÓGICO POR MICROSCOPIA DE LUZ EN BASE A LA CLASIFICACION DE BANFF DE 1997 (n=39)

DIAGNOSTICO	NUMERO	PORCENTAJE
Biopsia renal normal	3	7.6%
Cambios limitrofes	2	5.1%
Rechazo agudo I-A	1	2.5%
Rechazo agudo I-B	1	2.5%
Rechazo agudo II-A	3	7.6%
Rechazo agudo II-B	3	7.6%
Rechazo agudo III	2	5.1%
Rechazo crónico I-A	3	7.6%
Rechazo crónico I-B	3	7.6%
Rechazo crónico II-A	3	7.6%
Rechazo crónico II-B	8	20.5%
Rechazo crónico III-A	0	0%
Rechazo crónico III-B	2	5.1%
Subóptima	2	5.1%
No valorable	2	5.1%
Nefritis tubulointerstitial aguda	1	2.5%

Rechazo crónico = Nefropatía Crónica del Trasplante

Del total de casos solo 6 pacientes presentaron cambios histológicos sugestivos de infección viral (figura 3).

FIGURA 3: CAMBIOS HISTOLOGICOS SUGESTIVOS DE INFECCION VIRAL POR MICROSCOPIA DE LUZ



Los cambios sugestivos de infección viral por microscopía de luz en 6 casos fueron multinucleación, gigantismo celular y agrupación en sincicios (figura 4). Solo uno de los casos presentó inclusiones basófilas nucleares en el epitelio tubular (figura 5). El infiltrado inflamatorio fue predominantemente linfocitario, seguido en frecuencia por infiltrado mixto por linfocitos y células plasmáticas y con igual frecuencia se encontró infiltrado mixto por linfocitos con neutrófilos y/o eosinófilos. 2 casos no fueron valorables y un caso no infiltrado inflamatorio (tabla V).

TABLA V. TIPO DE INFILTRADO INFLAMATORIO (n=39)

INFILTRADO	NO.	PORCENTAJE
LINFOCITARIO	31	79.4%
LINFOPLASMOCITARIO	3	7.6 %
LINFOPLASMOCITARIO +EOSINOFILOS		2.5%
LINFOPLASMOCITARIO + NEUTROFILOS	1	2.5%
NO VALORABLE	2	5.1%
AUSENTE	1	2.5%

La localización del infiltrado inflamatorio fue de predominio intersticial en 27 casos y tuboiintersticial en 9 casos. No fue valorable en 2 casos y uno no presentó infiltrado inflamatorio.

El infiltrado inflamatorio se observó en menos del 10% del tejido estudiado en 9 casos, en menos del 25% en 15 casos, 25 a 50% en 8 casos y en más del 50% en 4 casos (tabla VI).

TABLA VI. CUANTIFICACION DEL INFILTRADO INFLAMATORIO (n=39)

EXTENSIÓN DEL INFILTRADO INFLAMATORIO	No.	PORCENTAJE
< 10%	9	23%
10 AL 25%	15	38.4%
25 A 50%	8	20.5%
> 50% DEL TEJIDO	4	10.2%
SIN INFILTRADO	1	2.5%
NO VALORABLE	2	5.1%

El estudio de inmunohistoquímica realizado en el tejido congelado para demostrar la presencia del virus del poliooma humano tipo BK con el anticuerpo monoclonal contra el antígeno SV40 (Oncogene, Research Products, Cambridge, Mass.) no mostró la presencia del virus en ninguno de los casos. Todos los casos con tejido fijado en formol en los que se utilizó el anticuerpo monoclonal de ratón anti-BK virus Antígeno T largo, subtipo IgG2a MAB-8505 (CHEMICON) mostraron tinción inespecífica de la mayoría de los núcleos de las células epiteliales tubulares (figura 6 y 7), mesangiales y endoteliales renales (figura 8), así como en núcleos de adipocitos, troncos nerviosos (figura 9) y tejido muscular (figura 10). Todos los casos fueron negativos por inmunohistoquímica para citomegalovirus. Los datos clínicos e histológicos se resumen en las tablas VII a XII.

TABLA VII. DATOS CLINICOS DE LOS PACIENTES DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

CASO	Género	Edad	Dx Clínico	Fecha transpl.	Regimen Inmunos.	Antigenemia CMV
1	M	30	IRC etiología no determinada TRDVR Rechazo Crónico Agudizado	2-10-01	-PDN. -AZTP -CFA.	Negativa
2	M	50	IRC secundaria a DM2 TRDVR Rechazo Agudo Clase II	25-10-01	-PDN. -AZTP -Tacrolimus	Negativa
3	M	18	IRC TRDVR Rechazo Crónico	6-06-00	-PDN. -AZTP -CFA	Negativa
4	M	53	IRC TRDVR Rechazo Agudo	05-01	-PDN. -AZTP -CFA	Negativa
5	M	24	IRC. TRDC NLPD Rechazo Agudo	30-07-99	-PDN. -AZTP. -CFA.	Negativa
6	F	36	IRC. TRDVR Rechazo Agudo	08-01	RAPAMICI NA	Negativa
7	F	21	IRC. TRDVR Rechazo Crónico	19-10-99	-PDN. -AZTP -CFA	Negativa
8	F	32	IRC. TRDVR Rechazo Crónico	Desc.	-PDN. -AZTP. -CFA	Negativa
9	M	55	IRC. TRDVR Rechazo Agudo	05-01	-PDN. -AZTP. -CFA.	Negativa
10	M	28	IRC. TRDVR Rechazo Agudo	18-10-01	-PDN. -AZTP. -CFA.	Negativa
11	M	36	IRC. NTA. TRDVR. Rechazo Agudo	2-04-02	-PDN. -AZTP. -CFA.	Negativa
12	M	19	IRC. TRDVR. Rechazo Crónico	1997	-PDN. -AZTP. -CFA.	Negativa
13	F	19	IRC etiología desconocida TRDVR Rechazo Agudo	1994	-PDN. -AZTP. -CFA.	Negativa

IRC= Insuficiencia renal crónica

Desc.= Desconocida

TRDVR Transplante renal de donador vivo relacionado

TRDC= Transplante renal de donador cadavérico

DM 2= Diabetes mellitus tipo 2

NTA= Necrosis tubular aguda

NLPD= Nefropatía lúpica proliferativa difusa

TABLA VIII. HALLAZGOS HISTOLOGICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

CASO	Dx Histológico	Infiltrado	Localización Infiltrado	% Infiltr.	Hallazgos Micr.Luz	Inclusiones	IHQ BKV	IHQ CMV
13	NCT II-B Zona Infarto	Linf. +	Intersticial	>50	—	NO	Inespe- cífica	Neg.
12	NCT IIA SIV	Linf. +	Intersticial	25-50	-Multinuclea- ción -Gigantismo celular -Sincicios	NO	Inespe- cífica	Neg.
11	RA IIB	Linf.+	Tubulo- intersticial	25-50	—	NO	Inespe- cífica	Neg.
10	RA II-A	Linf+++ Plasm + Eos. +	Tubulo- intersticial	25-50	Plasmocito- sis	NO	Inespe- cífica	Neg.
9	RA III Microinfartos renales	Linf + Plasm +	Intersticial	< 10	Plasmocito- sis	NO	Inespe- cífica	Neg.
8	NCT III	Linf. + Fibrosis 60%	Intersticial	< 25	—	NO	Inespe- cífica	Neg.
7	NCT II-B	Linf. +	Intersticial	< 25	—	NO	Inespe- cífica.	Neg.
6	RA II-A NTI SIV	Linf ++ Plasm+++	Tubulo- intersticial	> 50	Multinuclea- ción. -Gigantismo celular -Sincicios Plasmocito- sis.	NO	Inespe- cífica	Neg.
5	NCT II-B NTI SIV	Linf + Fibrosis	Intersticial	> 50	Multinuclea- ción. -Gigantismo celular -Sincicios -Inclusiones tubulares	SI	Inespe- cífica	Neg.
4	RA I-B SIV	Linf +++ Plasm +	Tubulo- intersticial	> 50	Multinuclea- ción -Gigantismo -Sincicios Plasmocito- sis.	NO	Inespe- cífica	Neg.
3	RA II-B SIV	Linf.+	Intersticial	< 25	Multinuclea- ción -Gigantismo -Sincicios	NO	Inespe- cífica	Neg.
2	RA II-B.	Linf.+	Intersticial	40	—	NO	Inespe- cífica	Neg.
1	RA II-A. NTI SIV	Linf.+	Intersticial	25-50	Multinuclea- ción -Gigantismo celular -Sincicios	NO	Inespe- cífica	Neg.

Neg = negativo

Plasm. = Células plasmáticas

RA= Rechazo agudo

Pos = Positivo

Eos. = Eosinófilos

NTI= Nefritis tubulointersticial

Linf = Linfocitos

SIV = Sugestivo infección viral

NCT= Nefropatía crónica del trasplante

TABLA IX. DATOS CLINICOS DE PACIENTES DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

CASO	Género	Edad	Dx Clínico	Fecha transpl.	Regimen Inmunosupr.	Antigenemia CMV
1	M	17a	IRC. TRDVR. RC grado II	29-04-97	-CP -AZTP -MF -PDN.	Positiva
2	M	12a	IRC. NO. TRDVR. RC	16-10-00	-CP -MF. -PDN.	Negativa
3	F	14a	NCT TRDVR IRC	04-98	-CP -AZTP. -PDN.	Positiva
4	F	7a	IRC etiología desconocida TRDVR. RA	6-11-00	-CP -AZTP. -PDN.	Negativa
5	M	12a	IRC. TRDVR. NO. RA	10-00	-CP -AZTP. -PDN.	Negativa
6	M	17a	-IRC -TRDVR -NCT	10-00	-PDN -AZTP -CP	Negativa
7	M	16a	IRC. TRDVR. RA	Desc.	-PDN -AZTP. -CP.	Negativa
8	M	11a	IRC. TRDVR NCT	05-00	-PDN -AZTP. -CP.	Negativa
9	F	15a	IRC. TRDVR RA	Desc.	-PDN -AZTP. -CP.	Negativa
10	M	15a	IRC. TRDC RA	Desc.	-PDN -AZTP. -CP.	Negativa
11	F	16a	IRC NCT	Desc.	-PDN -AZTP. -CP.	Negativa
12	M	14a	IRC. RA	06-01	-PDN -AZTP -CP	Negativa
13	M	8 a	IRC. TRDVR NCT	Desc.	-PDN -AZTP. -CP.	Negativa

RA= Rechazo agudo NCT= Nefropatía Crónica del transplante NO = Nefropatía obstructiva
IRC= Insuficiencia renal crónica TRDVR = transplante renal donador vivo relacionado
Desc= Desconocida

TABLA X. HALLAZGOS HISTOLOGICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

CASO	Dx Histológ.	Infiltr.	Localización Infiltrado	% Infiltr.	Hallazgos Microsc. Luz	Inclusiones	IHQ BKV	IHQ CMV
1	Subóptimo	Linf.+	Intersticial	< 10	SIV	NO	Inesp.	Negativa
2	NCT II	Linf.+	Tubulo-intersticial	< 25	SIV	NO	Inespecífica	Negativa
3	NCT II-B.	Linf.++	Intersticial	40	SIV	NO	Inespecífica	Negativa
4	RL.	Linf.+	Intersticial	< 10	SIV	NO	Inespecífica	Negativa
5	RA leve I-A	Linf.+	Intersticial	< 10	SIV	NO	Inespecífica	Negativa
6	NCT severo III	Linf.+	Intersticial	20	SIV	NO	Inespecífica	NV.
7	Subóptima	Linf.+ Fibrosis	Intersticial	< 10	SIV	NO	Inespecífica	Negativa
8	NCT II	Linf.+	Tubulo-intersticial	< 25	SIV	NO	Inespecífica	Negativa
9	Sin rechazo Banff 0	Ausente	Ausente	-----	SIV	NO	Inespecífica	Negativa
10	NCT II-B	Linf.+	Intersticial	< 25	SIV	NO	Inespecífica	Negativa
11	NCT I-A	Linf.+	Intersticial	< 25	SIV	NO	Inespecífica	Negativa
12	RA III	Linf++	Tubulo-intersticial	40	SIV	NO	Inespecífica	Negativa
13	NCT II-A	Linf.+ Fibrosis	Intersticial	< 10	SIV	NO	Inespecífica	Negativa

NCT = Nefropatía crónica del trasplante NCT= Nefropatía crónica del trasplante

RA= Rechazo Agudo

RL = Rechazo Limitrofe

Linf. = Linfocitos

SIV = Sin datos sugestivos de infección viral

NV = No valorable

TABLA XI. DATOS CLINICOS DE PACIENTES DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "DR. FEDERICO GOMEZ"

CASO	Género	Edad	Dx Clínico	Fecha transpl.	Regimen Inmunos.	Antigenemia CMV
1	M	17a	IRC Síndrome de Alport. TRDC NCT	May 94	PDN AZTP. CFA.	Negativa
2	M	7a	TRDVR RC	13-07-99	PDN Tacrolimus AZTP - MF	Positiva
3	M	15a	IRC etiología desconocida TRDVR. RC	3-Nov-99	Desconocido	Positiva
4	M	9a	IRC etiología desconocida TRDVR. RA	6-Mar-01	PDN AZTP CFA. OKT3	Positiva
5	M	17a	POTRDVR RC Agudizado	Mar-01	PDN CP	Positiva
6	M	12a	RC TRDVR Enf linfoproliferativa	14-Jul-98	PDN AZTP CFA Sirulimus	Negativa
7	F	12a	IRC etiología desconocida POTRDVR RA	23-Oct-01	PDN AZTP CP	Negativa
8	M	17a	IRC sec nefropatía obstruictiva TRDC RC	28-01-99	PDN CFA OKT3	Negativa
9	M	15a	TRDVR RC	Desconocida	Sirulimus	Desconocida
10	M	10a	IRC sec GMN PD TRDVR RC	26-01-99	PDN AZTP Tacrolimus Aciclovir	Negativa
11	M	5a	IRC TRDVR Adenoma metanéfrico RA	1-06-98	PDN AZTP CP OKT3	Positiva
12	M	5a	IRC TRDVR Síndrome Eagle-Barret	2000	PDN CP AZTP	Desconocida
13	F	10a	IRC etiología desconocida TRDVR RA	2-10-01	PDN CP Sirulimus	Negativa

TRDVR= Transplante renal donador vivo relacionado TRDC = Donador Cadavérico

IRC = Insuficiencia renal crónica RA= Rechazo Agudo

RC= Rechazo crónico GMN PD= Glomerulonefritis proliferativa difusa

TABLA XII. HALLAZGOS HISTOLOGICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL INFANTIL "DR. FEDERICO GOMEZ"

CASO	Dx Histológico	Infiltrado	Localización Infiltrado	% Infiltrado	Hallazgos Micr.Luz	Inclusiones	IHQ BKV	IHQ CMV
1	NCT I-A	Linf+ Fibrosis <25%	Intersticial	<25	SIV	NO	Inesp.	Neg.
2	NCT I-B	Linf+ Fibrosis< 25%	Intersticial	<25	SIV	NO	Inesp.	Neg.
3	NCT II-A	Linf+ Fibrosis <25%	Intersticial	<25	SIV	NO	Inesp.	Neg.
4	RL NTI	Linf+ Fibrosis< 25%	Tubulo-intersticial	<10	SIV	NO	Inesp.	Neg.
5	NV							
6	NV							
7	Sin rechazo Banff "0". Toxicidad x medicamentos	Linf +	Intersticial	<1	SIV	NO	Inesp.	Neg
8	NCT I-A Infarto	Linf+ Fibrosis >50%	Intersticial	<25	SIV	NO	Inesp.	Neg.
9	NCT leve	Linf+ Fibrosis >25%	Intersticial	<25	SIV	NO	Inesp.	Neg.
10	NCT IIB	Linf + Fibrosis >50%	Tubulo-intersticial	<25	SIV	NO	Inesp.	Neg.
11	Sin rechazo Banff "0"	Linf + Fibrosis <25%	Intersticial	<25	SIV	NO	Inesp.	Neg.
12	NCT con daño vascular	Linf + Fibrosis	Intesticial	25-50	SIV	NO	Inesp.	Neg.
13	NTI aguda con datos de obstrucción.	Linf ++ PMN + Fibrosis <25%	Intersticial	<5	SIV	NO	Inesp.	Neg.

RA= Rechazo agudo NCT= Nefropatía crónica del transplante RL= Rechazo limitrofe

NTI= Nefritis tubulointersticial Linf.= Linfocitos PMN =Polimorfonucleares

NV = No valorable Inesp.= Inespecífica SIV = Sin datos sugestivos de infección viral

Neg = Negativa

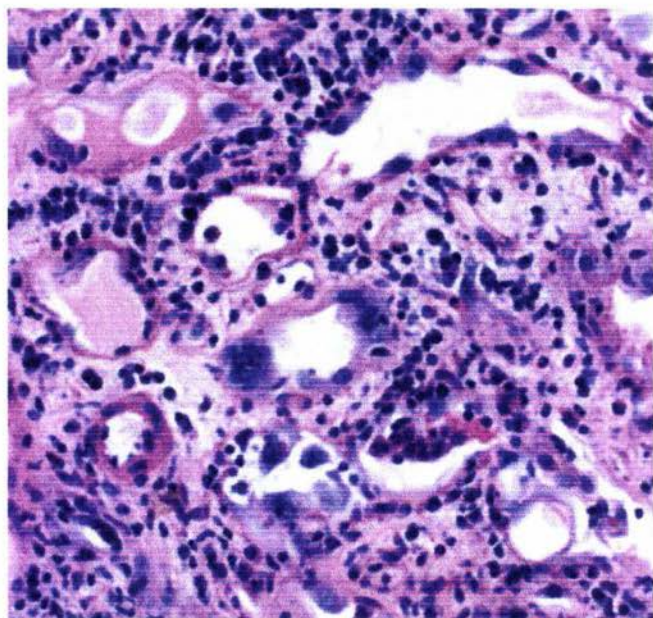


Figura 4. Epitelio tubular con cambios citopáticos sugestivos de infección viral por microscopía de luz.

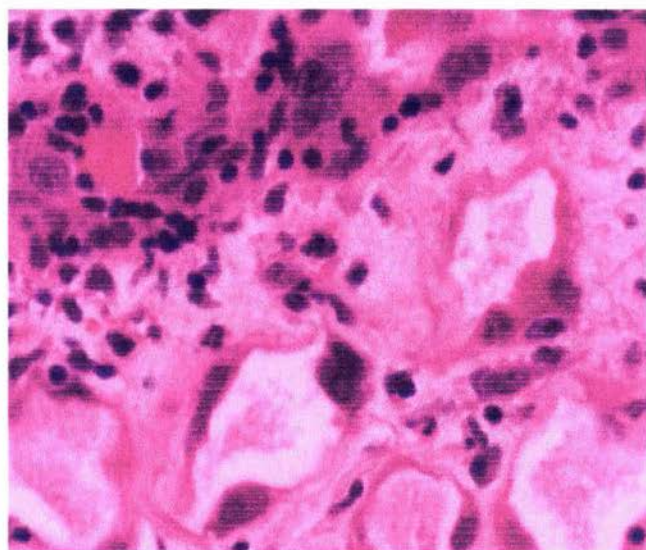


Figura 5. Tinción con hematoxilina y eosina donde se observa Una inclusión basófila intranuclear por virus BK

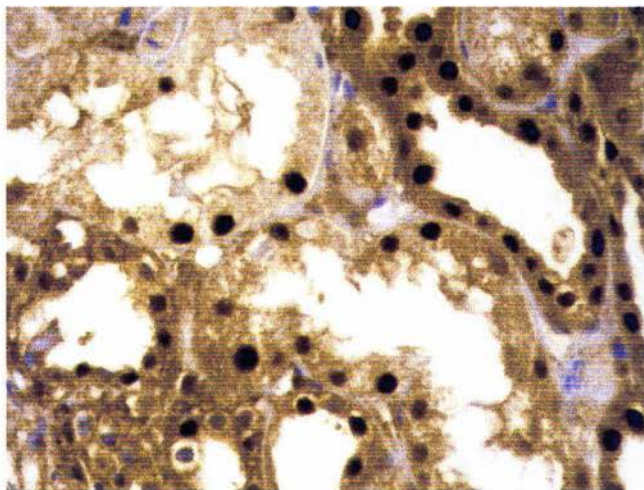


Figura 6. Tinción inespecífica con anticuerpo monoclonal anti-BK Virus antígeno T largo subtipo IgG-2a MAB-8505 (CHEMICON) en Los núcleos del epitelio tubular.

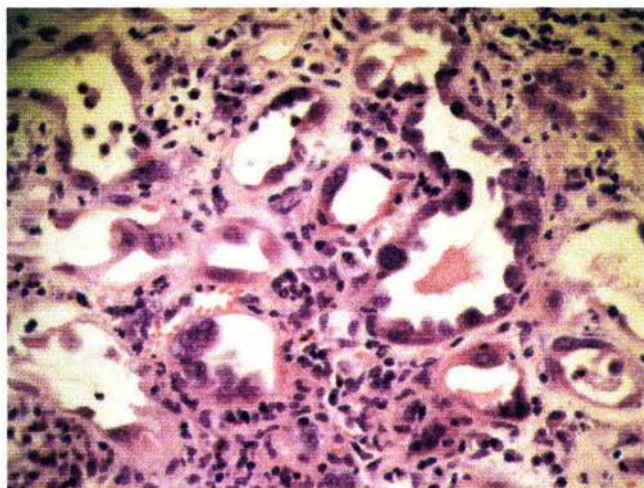


Figura 7. Tinción inespecífica con anticuerpo monoclonal anti-BK Virus antígeno T largo subtipo IgG-2a MAB-8505 (CHEMICON) en Los núcleos del epitelio tubular renal

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

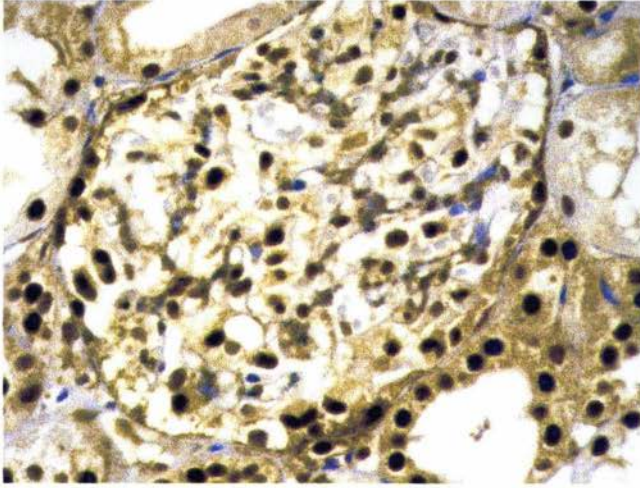


Figura 8. Tinción inespecífica con anticuerpo monoclonal anti-BK Virus antígeno T largo subtipo IgG-2a MAB-8505 (CHEMICON) en Las células mesangiales y núcleos tubulares.

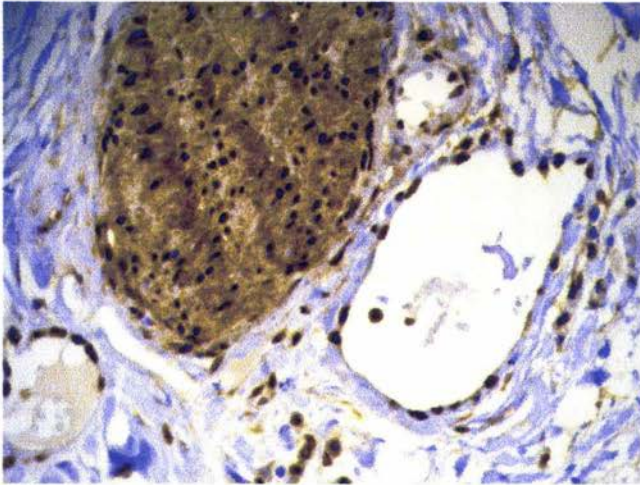


Figura 9. Tinción inespecífica con anticuerpo monoclonal anti-BK Virus antígeno T largo subtipo IgG-2a MAB-8505 (CHEMICON) en Troncos nerviosos.

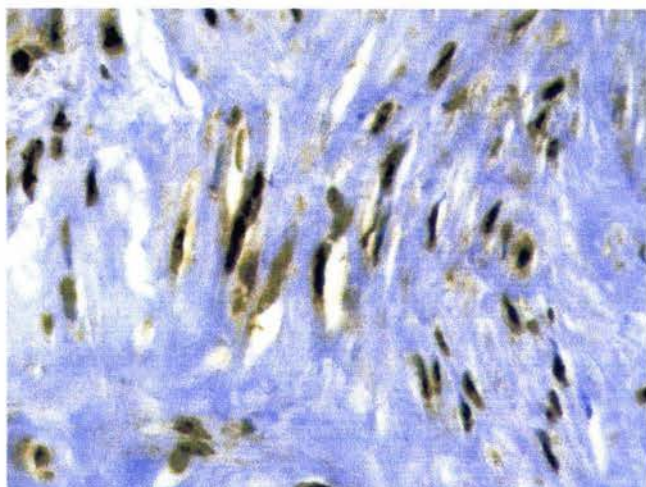


Figura 10. Tinción inespecífica con anticuerpo monoclonal anti-BK Virus antigeno T largo subtipo IgG-2a MAB-8505 (CHEMICON) en Células de músculo liso.

DISCUSIÓN.

Se informa en la literatura que la infección por el virus del poliovirus humano tipo BK se puede encontrar hasta en el 10% de los pacientes receptores de trasplante renal. En este estudio el porcentaje de pacientes con infección por el virus del poliovirus humano tipo BK por microscopía de luz es más alto (15.3%), sin embargo no es posible demostrar esta asociación en ausencia de estudios de biología molecular.

Los pacientes receptores de trasplante renal de diferentes grupos de edad de 3 hospitales de tercer nivel de la ciudad de México en los que además de los datos clínicos e histológicos de rechazo con o sin cambios citopáticos sugestivos de infección viral no fue posible demostrar las inclusiones por el virus del poliovirus humano tipo BK por microscopía de luz excepto en un caso y el estudio de inmunohistoquímica realizado en tejido congelado y tejido fijado en formol no mostró la presencia del virus en el primero y cuando se utilizó el anticuerpo contra el antígeno T largo subtipo IgG-2^a MAB-8505 (CHEMICON) se observó tinción inespecífica de la mayoría de los núcleos de las células epiteliales tubulares, mesangiales y endoteliales de los riñones, así como en los núcleos de los adipocitos, troncos nerviosos y tejido muscular.

Se ha descrito en la literatura que el anticuerpo contra el antígeno T largo subtipo IgG-2^a MAB-8505 (CHEMICON) es específico para demostrar el antígeno T largo del virus del poliovirus humano tipo BK en el tejido, lo cual no parece ser reproducible en nuestras manos así como en otro grupo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Dr. Salvador Zubirán" quienes han observado que la tinción de inmunohistoquímica con este anticuerpo es inespecífica tanto en tejidos normales como tumorales ¹⁸.

En la serie informada por las Dras. Ríos y Uribe ¹⁷ en donde se demuestra la utilidad de la inmunohistoquímica para confirmar la presencia del virus BK utilizando el mismo anticuerpo no fue considerada la posibilidad de tinción inespecífica.

Los pacientes con alteraciones histológicas sugestivas de infección por el virus del poliovirus humano tipo BK se informaron al médico tratante y a dichos pacientes se les disminuyó la dosis de inmunosupresión observándose mejoría relativa la cual deberá ser valorada a largo plazo utilizando otros métodos de biología molecular para documentar la infección por el virus del poliovirus humano tipo BK en estos pacientes.

Con el objeto de tratar de separar si los cambios sugestivos de infección viral podrían ser secundarios a infecciones por citomegalovirus se realizaron tinciones de inmunohistoquímica para demostrar la presencia del virus, las cuales fueron negativas en todos los casos.

CONCLUSIONES.

- En 15.38% de los pacientes con trasplante renal se encontraron cambios histológicos sugestivos de infección viral.
- No se demostró por inmunohistoquímica la presencia del virus del poliooma humano tipo BK debido a la inespecificidad de los anticuerpos utilizados.
- En ninguno de los casos se demostró infección por citomegalovirus por inmunohistoquímica que explicara los cambios histológicos observados.
- La mayoría de los pacientes muestran alteraciones histológicas atribuibles a rechazo agudo y nefropatía crónica del trasplante.
- Es necesario realizar estudios de biología molecular para documentar la infección por el virus del poliooma humano tipo BK en los pacientes transplantados en nuestras Instituciones ya que se desconoce la prevalencia de infección por el virus tipo BK en México.

ANEXO 1

IDENTIFICACIÓN DEL VIRUS DE POLIOMA HUMANO BK EN BIOPSIAS DE ALOINJERTOS RENALES CON NEFROPATIA VIRAL

Hospital _____ No. Biopsia _____

1. Glomeruloesclerosis
 - 1.1 número de glomérulos ()
 - 1.2 número de glomérulos esclerosados ()
 - 1.3 esclerosis segmentaria si () no ()
2. Glomerulitis (g) 0 () 1 () 2 () 3 ()
3. Inflamación intersticial (i) 0 () 1 () 2 () 3 ()

() neutrófilos () eosinófilos linfocitos () Células plasmáticas ()
4. Arteritis de la íntima (v) 0 () 1 () 2 () 3 () no valorable ()
5. Tubulitis (t) 0 () 1 () 2 () 3 ()
6. Hialinización arteriolar (ah) 0 () 1 () 2 () 3 () forma nodular si () no ()
7. Cambio glomerular crónico (cg) 0 () 1 () 2 () 3 ()
- 7b. Incremento de la matriz mesangial (mm) 0 () 1 () 2 () 3 ()
8. Fibrosis intersticial (ci) 0 () 1 () 2 () 3 ()
9. Atrofia tubular (ct) 0 () 1 () 2 () 3 ()
10. Esclerosis de la íntima vascular (cv) 0 () 1 () 2 () 3 () no valorable ()
 1. Otros hallazgos:

Cambios citopáticos : SI () NO ()
12. Categorías diagnósticas (señale según sea apropiado)

Biopsia renal normal-KDARO ()

Rechazo mediado por anticuerpos-KDAB ()

Cambios limitrofes (i0-2, t0-2, v0)-KDARB ()

Rechazo agudo (especifique grados g,i,t,v) ()

Banff tipo 1A(i1-3, t2,v0) KDAR1A ()

Banff tipo 1B (12-3, t3,v0) KDAR1B ()

Banff tipo 2^a (i1-3,t3,v1) KDAR2A ()

Banff tipo 2B (i1-3,t0-3,v2) KDAR2B ()

Banff tipo 3 (i1-3,t0-3,v3) KDAR3 ()

Nefropatía crónica del trasplante (especifique grados cg,ci,ct,cv)

Leve, sin cambios específicos sugestivos de rechazo crónico KDCR1A ()

Leve, con cambios específicos sugestivos de rechazo crónico KDCR1B ()

Moderado sin cambios específicos sugestivos de rechazo crónico KDCR2A ()

Moderado con cambios específicos sugestivos de rechazo crónico KDCR2B ()

Severo sin cambios específicos de rechazo crónico KDCR3A ()

Severo con cambios específicos de rechazo crónico KDCR3B ()

Número de arterias: ()

ANEXO 2.

IDENTIFICACIÓN DEL VIRUS DE POLIOMA HUMANO TIPO BK POR INMUNOHISTOQUIMICA EN BIOPSIAS DE ALOINJERTOS RENALES CON NEFROPATIA VIRAL

HOSPITAL _____

PACIENTE _____

N° de biopsia _____

EDAD _____

SEXO

M F

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

DIAGNOSTICO CLINICO _____

TIPO DE INFILTRADO INTERSTICIAL

LINFOCITARIO	<input type="checkbox"/>
PLASMOCITARIO	<input type="checkbox"/>
PMN Y EOSINOFILOS	<input type="checkbox"/>
AUSENTE	<input type="checkbox"/>

LOCALIZACIÓN DEL INFILTRADO:

<input type="checkbox"/>	INTERSTICIAL _____ %
<input type="checkbox"/>	TUBULAR _____ %
<input type="checkbox"/>	INTRATUBULAR _____ %

INCLUSIONES INTRANUCLEARES POR VIRUS DEL POLIOMA TIPO BK

NO SI SITIO: EPITELIO TUBULAR
 GLOMERULOS

INCLUSIONES VIRALES POR OTRO AGENTE: _____

DATOS DE RECHAZO

AGUDO
 TIPO _____
 CRONICO
 TIPO _____

INMUNOHISTOQUIMICA

VIRUS BK POSITIVA SI PORCENTAJE %
 NO

REFERENCIAS

- 1.- Vandana S M, Olson JL, Darragh TM, Yen B. Polyomavirus-induced interstitial nephritis in two renal transplant recipients: Case reports and review of the literature. *Am J Kid Dis* 1997; 29(5): 754-758.
2. Braunwald E, Fauci A., Isselbacher K., et al. Harrison. Principios de Medicina Interna. 14ªed. New York: McGraw Hill, 1998: 963.
3. Nickleit V, Klimkait T, Binet IF, Dalquen P, del Zenero V, Thiel G, Mihatsch MJ, Hirsh HH. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1309-1315.
4. Howell DN, Smith SR, Butterly DW, Klassen PS, Krigman HR, Burchette JL, Miller SE. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1279-1288.
5. Drachenberg CB, Beskow CO, Cangro CB, Bourquin PM, Symsir A y col. Human polyoma virus in renal allograft biopsies: Morphological findings and correlation with urine cytology. *Human Pathol* 1999; 30: 970-977.
6. Pappo O, Demetris AJ, Raikow RB, Randhawa PS. Human polyoma virus infection of renal allografts: Histopathologic diagnosis, clinical significance, and literature review. *Modern Pathol* 1996; 9: 105-109.
7. Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, Shapiro R, Vivas C, Jordan M, Picken MM, Demetris AJ. Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 1999; 67: 103-109.
8. Binet I, Nickleit V, Hirsch HH, Price O, Delquen P, Gudat F, Mihatsch MJ, Thiel G. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs. *Transplantation* 1999; 67: 918-922.
9. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bosnsib SM, Castro CM y col. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney International* 1999 ; 55: 913-723.
10. Braunwald, E., Fauci, A., Isselbacher, K., et al. Harrison. Principios de Medicina Interna. 14ªed. New York; McGraw Hill, 1998: 1728.
11. Sola, E., Garcia, I., Burgos, D., et al. Nefropatía por poliomavirus tipo BK en el trasplante renal. *Nefrología* 2001; 21(6): 548-555.

12. Tong, CY., Ali, B., Malik, P., et al. The association of viral infection and chronic allograft nephropathy with graft dysfunction after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74(4): 576-578.
13. Randhawa, PS; Demetris, AJ. Nephropathy due to Polyomavirus type BK. *The New England Journal of Medicine*. 2000. 342(18): 1361-1363.
14. Hirsch, HH., Knowles, W., Dickenmann, M., et al. Prospective Study of Polyomavirus Type BK Replication and Nephropathy in Renal-Transplant Recipients. *NEJM*. 2002. 347 (7): 488-496.
15. Petrogiannis-Haliotis, T., Sakoulas, G., Kirby, J., et al. Brief Report: BK-Related Polyomavirus Vasculopathy in a Renal-Transplant Recipient. *NEJM*. 2001. 345 (17): 1250-1255.
16. Nickleit, V. BK-virus nephropathy in renal transplants tubular necrosis, MHC class II expression and rejection in a puzzling game (review). *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2000. 15: 324-32.
17. Rios, P., Uribe, N. Poliomasvirus en Biopsias de Riñones Transplantados. *Patología*. 2003. Vol 41 (1):S-18.
18. Comunicación personal de la Dra. Norma Uribe. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Dr. Salvador Zubirán".