

Enfermedad de Chagas en pacientes trasplantados renales en un centro de trasplante de zona de alta endemicidad

BIBOLINI J¹, BANGHER MC²

1 Maestrando. Hospital de Alta Complejidad Pte Juan Domingo Perón, Formosa. 2 Directora de Tesis. Instituto de Cardiología de Corrientes.

INTRODUCCION

La enfermedad de Chagas es una infección parasitaria sistémica que afecta al paciente durante toda la vida, causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi* que afecta a unos 18 millones de personas en América Latina. Las personas infectadas pueden desarrollar miocardiopatía, megavísceras digestivas, o ambos¹. Esta enfermedad se transmite principalmente por transmisión vectorial. El vector es un insecto de la familia Redúviidae, de la subfamilia Triatominae. Pero también es posible la transmisión vía vertical, como la segunda causa mas frecuente. Y en menor medida puede ocurrir la transmisión a través de la transfusión de sangre no analizada, el trasplante de órganos, ingesta de alimentos contaminados o accidente laboral. A pesar de ello, esta bien documentado y reportado, que el trasplante renal con órganos infectados tienen buenos resultados y buen pronóstico²⁻⁵.

La fase aguda de la enfermedad de Chagas es una enfermedad mayormente asintomática, pudiendo presentar fiebre y otros síntomas inespecíficos, aunque, en algunos casos, se pueden producir miocarditis y meningoencefalitis severa. Con una tasa de mortalidad de 8.2%. Después de 2-4 meses le sigue un período asintomático que podría durar años. La evolución clínica de la fase crónica puede variar entre la ausencia de signos o síntomas y la afectación grave del corazón, esófago, colon o una combinación de ellos¹. Los que evolucionan a la enfermedad representan el 30% de los casos crónicos.

La reactivación de la enfermedad puede ocurrir en pacientes inmunodeprimidos, como los receptores de trasplante o pacientes con VIH, lo que representa un desafío debido a la capacidad limitada para controlar la infección en este grupo de pacientes⁶. La reactivación o la transmisión ocurren en su mayoría en el período temprano del post-trasplante relacionada a la intensa inmunosupresión. La prevalencia en los receptores de trasplantes de riñón es del 18%. La reactivación puede ocurrir años después de la infección, y se puede presentar en una forma similar a un tumor, con uno o más abscesos cerebrales de

características granulomatosas⁷. Este cuadro ha sido descrito en pacientes con SIDA, y en muy pocos casos de receptores de trasplante de órgano sólido⁷⁻¹³.

OBJETIVOS

Analizar la prevalencia en la reactivación en pacientes trasplantados renales con diagnóstico de Chagas crónico, en un hospital localizado en una zona geográficamente de alta endemicidad, y la morbi-mortalidad de la enfermedad de Chagas en estos pacientes de un centro de trasplante de Argentina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio clínico, retrospectivo, descriptivo y observacional. Se incluyeron pacientes (p) mayores de 15 años, trasplantados renales desde enero del 2007 hasta diciembre del 2014, con al menos dos estudios serológicos con metodología (ELISA y HAI), positivos para Chagas, trasplantados en el Hospital de Alta Complejidad Pte Juan D Perón, Argentina. Se tabularon a partir de las historias clínicas de los pacientes: datos demográficos, presentación de manifestaciones clínicas compatibles con reactivación. En las reagudizaciones, en pacientes inmunodeficientes, las manifestaciones más frecuentes son el síndrome febril prolongado y las neurológicas (meningoencefalitis y/o granuloma cerebral). En orden de frecuencia le siguen las manifestaciones cardiológicas (miocarditis, arritmias, insuficiencia cardíaca). También pueden presentar paniculitis aguda en brazos, piernas y abdomen. Se tomaron datos de laboratorio: Strout (Técnica que detecta Tripomastigote en la sangre periférica), biopsia de tejidos, PCR de sangre o líquidos. Estudio por imágenes, tratamiento antiparasitario y evolución clínica (cura o muerte).

La reactivación de la enfermedad se describe como el pasaje desde un estado crónico o latente, en el que el paciente se encuentra estable, hacia una condición aguda con parasitemia y marcadores serológicos. La transmisión del parásito, o adquisición de la infección, de los pacientes estudiados, es previo al trasplante. Todos son oriundos de Formosa, con alto riesgo de transmisión vertical.

RESULTADOS

En la fecha estudiada se efectuaron en total 102 trasplantes. 21 receptores tenían diagnóstico de Chagas crónico sin afectación de órgano blanco. Ninguno había recibido tratamiento previo. A todos se les realizó Strout como estudios post-trasplante, semanal durante dos meses, luego quincenales hasta los seis meses y después mensual hasta los 12 meses del trasplante. Se presentaron dos episodios de reactivación. En

uno de los casos, a los dos meses post-tx presentó parasitemia en la pesquisa parasitológica. Y en el segundo caso presentó un chagoma cerebral, a los 6 años del tx, diagnosticado por PCR del LCR, resolviendo el cuadro ad integrum con el tratamiento. En los dos casos se realizó tratamiento con benznidazol durante 60 días. La tasa de reactivación fue del 9,52%. Todos los pacientes tenían epidemiología para Chagas. **Estudios pre-trasplante:** par serológico ELISA y HAI, ante discordancia IFI, Rx de tórax (F y P), ECG y estudios por imágenes para tubo digestivo. **Manifestaciones clínicas:** el único que presentó síntomas fue el paciente con la lesión cerebral con cefalea y convulsiones. Se describe con mas detalle de ambos casos clínicos en el anexo uno. **Diagnóstico:** Strout positivo durante pesquisa: Chagas agudo por reactivación con parasitemia. El segundo caso por PCR del LCR y respuesta al tratamiento, Chagoma cerebral por características de los estudios de RMN y TAC de cerebro. **Tratamiento:** benznidazol x 60 días. **Evolución:** ningún fallecimiento, tampoco hubo recaída.

DISCUSIÓN

Nuestro centro está ubicado en la provincia de Formosa, norte de Argentina, una zona endémica de alto riesgo de transmisión de la enfermedad de Chagas. En estos casos siempre se evalúa el riesgo-beneficio de la terapia profiláctica, también se realiza un monitoreo frecuente de la infección por *T. cruzi* en los receptores para detectar el parásito en forma temprana y así ser capaz de iniciar el tratamiento de inmediato para eliminar la infección⁵. La reactivación de la enfermedad se describe como el pasaje desde un estado crónico o latente, en el que el paciente se encuentra estable, hacia una condición aguda con parasitemia y marcadores serológicos. Se han reportado casos de reactivación de esta enfermedad en pacientes con SIDA, leucemia y trasplante de órganos. En pacientes con SIDA, la reactivación puede presentarse con meningoencefalitis y abscesos cerebrales. En pacientes trasplantados con órganos sólidos (corazón, riñón, hígado) y aquellos que recibieron terapia inmunosupresora, se ha descrito lesiones en la piel, meningoencefalitis y menos frecuencia, miocarditis. Carlos Chagas describió en 1913 la afectación del sistema nervioso central por *T. cruzi* como encefalitis, en la fase aguda, en un pequeño número de pacientes. En un estado de inmunodeficiencia, la probabilidad de infección de novo o su reactivación se incrementa significativamente¹³. Los parásitos en forma de amastigotes están presentes en las biopsias de tejidos¹¹. Ya desde el año 1969 se ha descripto la afectación del sistema nervioso en forma aguda, en pacientes con la enfermedad de Chagas crónica. El uso extendido de corticosteroides, la terapia inmunosupresora, y la aparición del SIDA hicieron más común estas afectaciones^{11,15}.

En Argentina, Córdoba et al describieron pacientes con VIH con reactivación de la enfermedad, que involucraban el sistema nervioso central ⁹. En estos casos, la serología no tiene ningún valor diagnóstico después del Tx. Las pruebas serológicas para T. cruzi, a pesar de ser frecuentemente positivas, pueden ser insuficientes para el diagnóstico. Debería ser necesaria la detección del parásito en sangre o LCR o en una biopsia de tejido ⁸. El estudio de la cadena de polimerasa (PCR) se está convirtiendo en la herramienta de monitorización preferida. La realización de PCR ha permitido la detección precoz de la reactivación (ha resultado mas precoz que la positivización de la prueba de Strout y que las manifestaciones clínicas) y a permitido también el mejor monitoreo de la respuesta al tratamiento. Los estudios observacionales realizados permiten inferir el valor predictivo de reactivación de PCR lo que podría ser de utilidad en el manejo clínico y en el establecimiento del tratamiento anticipado (pre-emptive).

Sólo el benznidazol y el nifurtimox han demostrado eficacia en el tratamiento contra la enfermedad de Chagas. El benznidazol tiene el mejor perfil de seguridad y eficacia y la dosis recomendada es de 5.7 mg / kg / día en dos dosis diarias divididas durante 60 días ¹⁻¹⁴.

CONCLUSIÓN

En nuestro trabajo la prevalencia es mas baja que lo reportado en la literatura. No tuvimos mortalidad pero el número de casos es bajo por lo que no se puede sacar mas conclusiones al respecto. Como en nuestros pacientes, la intensa inmunosupresión juega un papel importante. El screening con strout en estos pacientes es lo indicado y es de suma importancia, pero hay técnicas mas sensibles como la PCR que se deberían utilizar para llegar al diagnóstico mas temprano y para evaluar la respuesta al tratamiento. El diagnóstico precoz precisa de un alto índice de sospecha clínica en todo paciente con Chagas crónico. Este síndrome debe incluirse en el diagnóstico diferencial de procesos infecciosos graves en pacientes trasplantados. El tratamiento de elección sigue siendo el Benznidazol.

El riesgo de reactivación de la enfermedad de Chagas no debe ser subestimada en pacientes con trasplante renal, ni siquiera en áreas no endémicas, ya que la inmigración y los viajes hacia y desde los países en desarrollo puede hacer que esta enfermedad sea más común.

BIBLIOGRAFIA:

1. Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388–402. doi:10.1016/S0140-6736(10)60061-X.
2. Lattes R, Radisic M, Leon L, Rial M CD. Chagas Disease in Kidney Transplantation: a Single Center Experience. In: Vol 94.; 2012:2012.
3. Riarte A, Luna C, Sabatiello A, et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience, 1989–1996. *Clin Infect ...* 1999;29:561–567. Available at: <http://cid.oxfordjournals.org/content/29/3/561.short>. Accessed June 26, 2013.
4. Márquez E, Crespo M, Mir M, et al. Chagas' disease and kidney donation. *Nefrologia*. 2013;33(1):128–33. doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Sep.11636.
5. Cicora F, Escurra V, Silguero S, González IM, Roberti JE. Use of kidneys from trypanosoma cruzi-infected donors in naive transplant recipients without prophylactic therapy: the experience in a high-risk area. *Transplantation*. 2014;97(1):e3–4. doi:10.1097/01.TP.0000437673.86339.82.
6. Kun H, Moore A, Mascola L, et al. Transmission of Trypanosoma cruzi by heart transplantation. *Clin Infect Dis*. 2009;48(11):1534–40. doi:10.1086/598931.
7. Py MO. Neurologic manifestations of Chagas disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11(6):536–42. doi:10.1007/s11910-011-0225-8.
8. Antunes ACM, Cecchini FMDL, Bolli FVB, et al. Cerebral trypanosomiasis and AIDS. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(3-B):730–3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15356839>.
9. Cordova E, Boschi A, Ambrosioni J, Cudos C, Corti M. Reactivation of Chagas disease with central nervous system involvement in HIV-infected patients in Argentina, 1992-2007. *Int J Infect Dis*. 2008;12(6):587–92. doi:10.1016/j.ijid.2007.12.007.
10. Gluckstein D, Ciferri F, Ruskin J. Chagas' disease: another cause of cerebral mass in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 1992;92(4):429–32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10932401>.
11. Pittella JEH. Central nervous system involvement in Chagas disease: a hundred-year-old history. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103(10):973–8. doi:10.1016/j.trstmh.2009.04.012.
12. De Queiroz AC. Tumor-like lesion of the brain caused by Trypanosoma Cruzi. *Am J Trop Med Hyg*. 1973;22(4):473–476.

13. Marchiori PE, Alexandre PL, Britto N, et al. Late reactivation of Chagas' disease presenting in a recipient as an expansive mass lesion in the brain after heart transplantation of chagasic myocardiopathy. *J Hear lung Transplant*. 2007;26(11):1091-6. doi:10.1016/j.healun.2007.07.043.
14. Schwartz BS, Mawhorter SD. Parasitic infections in solid organ transplantation. *Am J Transplantat*. 2013;13:280-303. doi:10.1111/ajt.12120.
15. Chimelli L, Scaravilli F. Trypanosomiasis. *Brain Pathol*. 1997;7:599-611.
16. Lury KM, Castillo M. Chagas' disease involving the brain and spinal cord: MRI findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185(2):550-2. doi:10.2214/ajr.185.2.01850550.
17. Lattes R. **Chagas Disease in Solid Organ Transplant Recipients. 23rd ECCMID. Berlin - Germany 27-30 April 2013**
18. **Kotton C, Lattes R. Parasitic infections in solid organ transplant recipients *AST Infectious diseases guidelines AJT 2009;9(54) S4:S234-S251***
19. The Chagas' Disease Argentine Collaborative Transplant Consortium et al *Transpl Proc* 2010; 42:3354-3359

ANEXO UNO

PRIMER CASO

Paciente femenino, con diagnóstico de Chagas crónico sin afectación de órganos previo al trasplante. A la paciente se le realiza el trasplante renal con donante cadavérico en agosto del año 2011 sin complicaciones. El régimen de inmunosupresión fue con tacrolimus, micofenolato y corticoides. En el mes de octubre del mismo año, en uno de los controles programados de STROUT, se detectan tripomastigotes. Clínicamente no presentaba síntomas compatibles con reactivación.

Se asume como reactivación e inicia tratamiento con benznidazol x 60 días. Los controles posteriores no comprobaron parasitemia. La paciente evoluciona sin complicaciones. No volvió a tener reactivación.

SEGUNDO CASO

Paciente masculino, con diagnóstico de Chagas crónico sin afectación de órganos previo al trasplante. A la paciente se le realiza el trasplante renal con donante vivo relacionado en noviembre del año 2007 sin complicaciones. El régimen inmunosupresor incluyó tacrolimus, micofenolato y corticoides.

Cuatro años después del trasplante, se produjo un rechazo del injerto y fue tratado con tres pulsos de metilprednisolona. Cuatro meses más tarde, un nuevo rechazo del injerto Banff IA se manejó con la misma terapia. Luego del trasplante, y después de cada uno de los episodios de rechazo, se realizaron pesquisas de búsqueda de parasitemia, según protocolo recomendado por la Comisión de Infección en Trasplante de la SADI y SAT.

Seis años después del trasplante, el paciente fue admitido en nuestro hospital con herpes oftalmológico y quejándose de dolor de cabeza severo. La administración de tacrolimus y micofenolato se suspendieron y el tratamiento con aciclovir se inició a 10 mg / kg al día durante 10 días. Además, una tomografía computarizada se realizó (Figura A). El estudio por imagen mostró una lesión nodular sólida subcortical con edema perilesional. Tanto un cuadro de malignidad (neoplasia) y causas infecciosas tuvieron que ser incluidos en el diagnóstico diferencial. Por desgracia, la resonancia magnética del cerebro no se pudo realizar debido a problemas relacionados con el seguro médico del paciente. Un mes antes, durante las visitas regulares de control, el STROT había sido negativa para *T. cruzi*.

Debido a la posible infección del sistema nervioso central (SNC), el paciente fue sometido a una punción lumbar. El líquido cefalorraquídeo fue clara, y el examen mostró 2 células/mm³ de hematíes, 0

células/mm³ blancos (linfocitos), ácido láctico 1,2 mmol / L, proteínas totales de 0,29 g / l, glucosa 61 mg / dl (glucemia 73 mg / dL), proteínas de 139 mg / dl. La tomografía computarizada del cerebro se repitió (Figura B), que mostró Licuefacción de la porción central del nódulo con mayor edema vasogénico. Las pruebas realizadas en la tinción de tinta china y Antigenemia fueron negativos para *Cryptococcus*. El análisis del LCR para toxoplasmosis o VDRL fueron negativos. Pruebas de diagnóstico directo y cultivo para las infecciones para otras micosis profundas oportunistas fueron negativas. Se realizó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *T. cruzi* en el líquido cefalorraquídeo y sangre que mostraron resultados positivos. Durante su internación se diagnosticó, concomitantemente, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* que se detectó en el lavado broncoalveolar; así, el paciente fue tratado con sulfametoxazol / trimetoprim.

Con el resultado de la PCR, se inició tratamiento con benznidazol 7 mg / kg / día durante 60 días. Diez días después del inicio del tratamiento, los inmunosupresores tacrolimus y micofenolato se reinicia. Quince días después de la introducción de benznidazol, se realizó una nueva tomografía computarizada del cerebro que mostrará una reducción significativa del edema y del tamaño de la lesión (Figura C). El paciente no mostró ningún efecto adverso a benznidazol durante el tiempo del tratamiento.

Luego de seis meses de finalizado el tratamiento el paciente no presentaba reactivación.

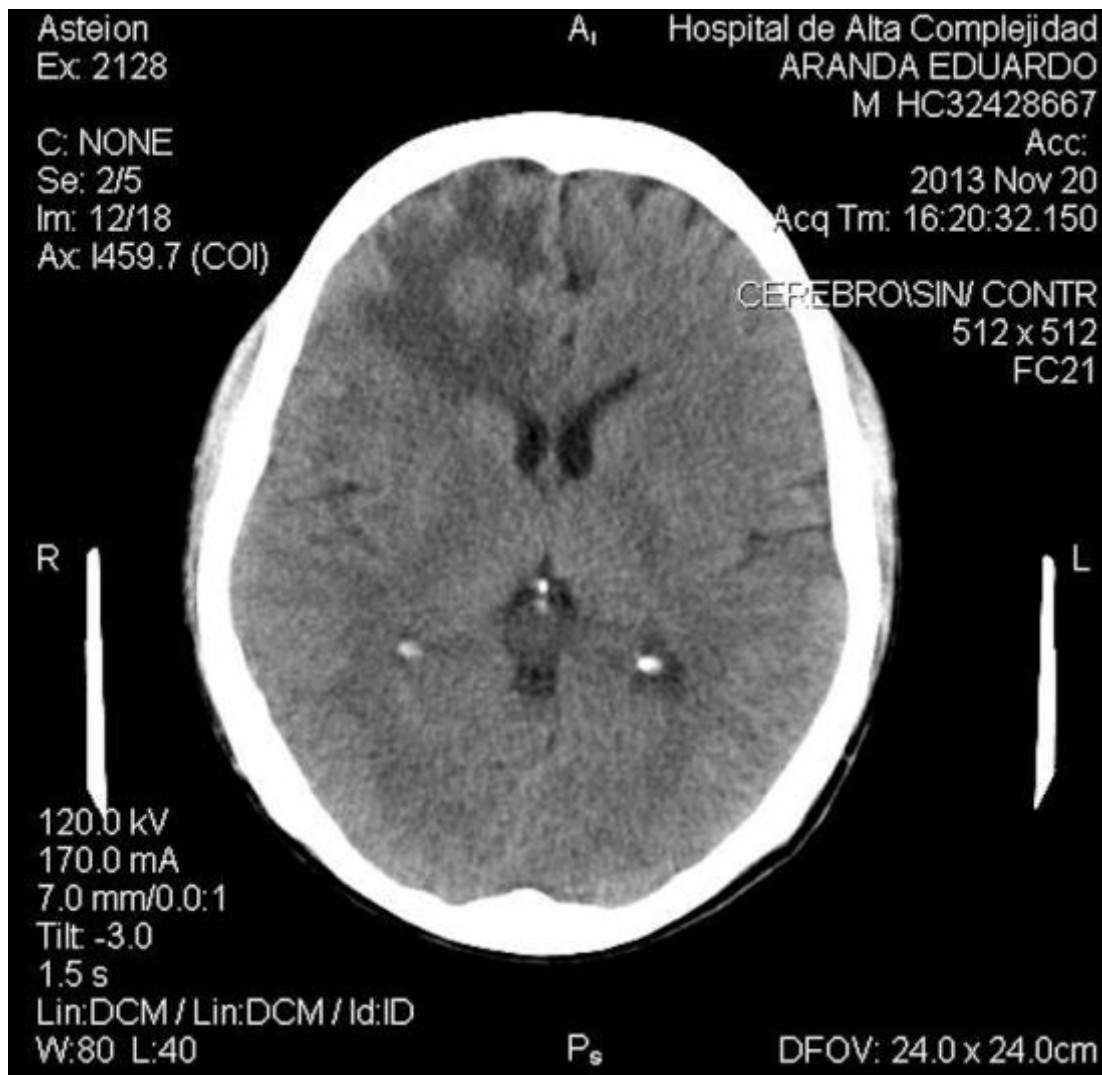


Figure A. Imagen nodular sólida subcortical con edema perilesional.



Figura B: Licuefacción de la porción central del nódulo con mayor edema vasogénico

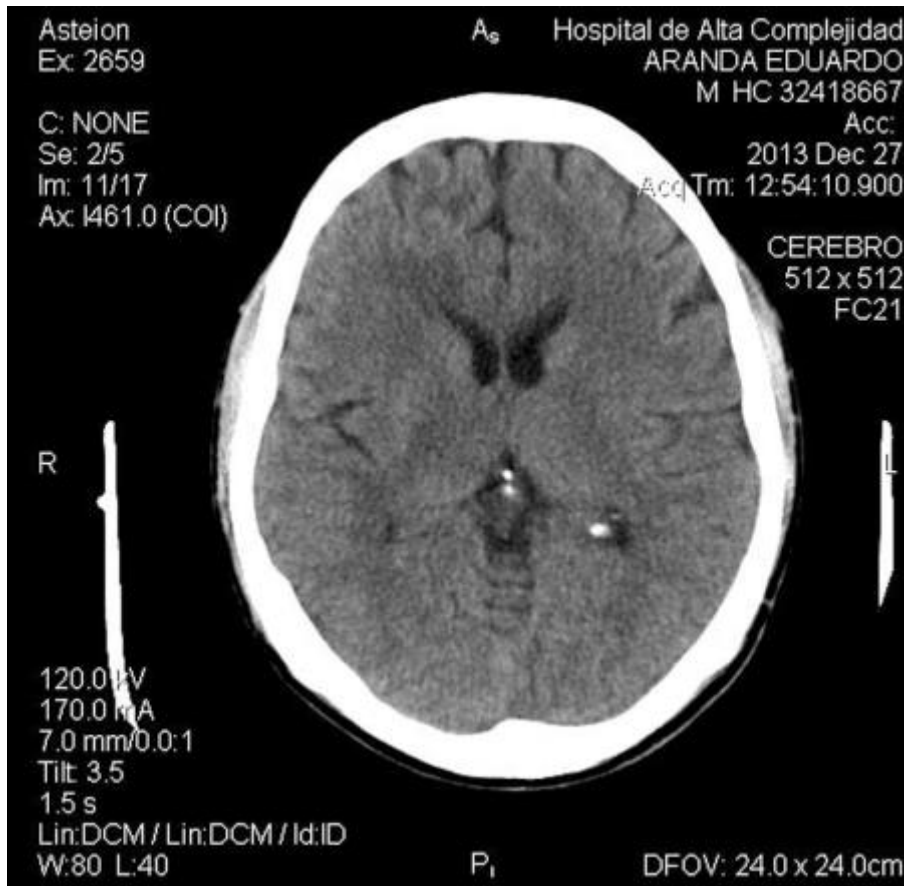


Figura C. Disminución del tamaño del nódulo y de la reacción edematosa adyacente