

Chagas agudo por trasplante renal

Presentación de un caso

del Barco, Mónica⁽¹⁾; Streiger, Mirtha⁽¹⁾; Caraballo, Ricardo⁽¹⁾;
Demonte, Miguel Ángel⁽¹⁾; Gaité, Luis⁽²⁾.

⁽¹⁾ Centro de Investigaciones sobre Endemias Nacionales "Dr Ramón Carrillo" -CIEN- Facultad de Bioquímica y Cs. Biológicas. Universidad Nacional del Litoral. Ciudad Universitaria. Paraje El Pozo. CC 530. 3000-Santa Fe. Argentina. Tel. # (042) 571138. Fax: # (042) 571153. e-mail: mdbarco@fbc.unl.edu.ar

⁽²⁾ Departamento de Trasplantes Renales. Clínica de Nefrología y Urología. Av. Gdor. Freyre 3074. 3000-Santa Fe. Argentina. Tel: # (042) - 557276

RESUMEN: La vehiculización del *T. cruzi* a través del trasplante de órganos es una vía de transmisión a tener en cuenta en áreas endémicas y no endémicas.

En pacientes transplantados la alteración de la respuesta inmune modifica la relación huésped-parásito, condicionando manifestaciones clínicas nuevas o más graves.

Caso: **Receptor** masculino de 28 años con insuficiencia renal crónica, sometido a hemodiálisis durante 7 meses previo trasplante. Procedía de zona no endémica, con serología para Chagas negativa. **Donante vivo** de 57 años, con infección chagásica crónica.

La evolución post trasplante se siguió mediante controles clínicos, parasitológicos y serológicos. Ante sintomatología de hipotermia prolongada se diagnosticó Chagas agudo por presencia de parásitos y conversión serológica. Se descartó transmisión vectorial y transfusional. No hubo otras evidencias clínicas aún con terapia anti rechazo.

Conclusión: un rápido diagnóstico de Chagas en un inmunodeprimido tuvo respuesta favorable al tratamiento tripanocida, con remisión de síntomas, negativización parasitológica y disminución de títulos de Ac anti *T. cruzi*, evitando complicaciones más graves.

SUMMARY: One of the possible ways of transmission of Chagas disease, both in endemic and nonendemic areas, is organ transplantation. In transplanted patients, the altered immune response modifies the host-parasite relationship, giving rise to new or more serious clinical events. The case presented, is that of a 28 year-old man, who suffered from chronic renal failure due to kidney atrophy. Before the operation took place, he underwent dialysis for 7 months. He came from a nonendemic area, with negative serological tests for Chagas disease. The donor was his mother, 57 years old, with chronic Chagas disease. The post-transplant evolution was monitored by direct blood method (Strout), clinical and serological tests. Infection by blood transfusion or vectors was discarded. Acute Chagas disease was diagnosed by seroconversion and the presence of the parasite in direct tests. The patient showed no symptoms like hepatosplenomegaly, CNS involvement or cardiac affection even after the immunosuppression therapy. The only symptom he developed was fever during seven days. The diagnosis in the early phase of acute Chagas disease in the immunosuppressed patient allowed him to suitable treatment for symptom remission to be achieved. Thus, the direct blood tests turned to negative and the serological titers of *T. cruzi* antibody decreased, all these preventing more severe complications.

Introducción

La Tripanosomiasis Americana o enfermedad de Chagas, es una de las principales endemias que afectan Centro y Sudamérica. Carlos Chagas fue quien en 1909, trabajando en una zona rural de Brasil la descubrió. El insecto que la transmite es un triatomino, cuya especie domiciliaria más frecuente en Argentina es el *Triatoma infestans*, comúnmente llamado "vinchuca". Al parásito protozoario que la produce Chagas lo denominó "*Trypanosoma cruzi*" (*T. cruzi*), y posteriormente describió el cuadro clínico (1-2).

La vía de transmisión más importante de la

infección chagásica, en área endémica, es la entomológica (3). En centros urbanos de zonas no endémicas otras vías han adquirido importancia sanitaria: la transfusional (4) y la transplacentaria (5-6), para las que existen normas de prevención y control específicas (7).

La presencia de infección chagásica en pacientes candidatos a trasplantes de órganos, donantes o receptores, ha llevado a tener en cuenta este mecanismo de transmisión (8).

El riesgo de infección con *T. cruzi* por trasplante de órganos existe en Argentina, ya que la prevalencia global de infección chagásica en varones de 18 años en 1994 fue 1,5 %, con variaciones del 17,1 % al 0,2 % en distintas provincias (9-11), datos que se asocian al incremento en el número de trasplantes que se realizan.

En Argentina, según Censo Nacional de 1991, la

población del país es de 32.615.528 habitantes, siendo la tasa general de implantes de órganos de 17,9 por millón de habitantes. En 1996 se implantaron un total de 584 órganos, el 89% correspondió a pacientes adultos y 11 % a pacientes pediátricos. Del total de implantes efectuados 381 fueron renales y el 7,6 % se realizaron con riñones procurados por la región del litoral del país (12).

Por otra parte, existen evidencias que la inmunosupresión tiene un efecto deletéreo sobre la infección chagásica experimental (13-14).

El grado de inmunosupresión es diferente según el órgano a transplantar, el protocolo de drogas quimioterápicas empleadas y las patologías asociadas en el paciente receptor del trasplante (15-18).

El implante de un órgano de un donante con serología positiva para infección chagásica o de un receptor previamente infectado, plantea la alteración de la respuesta inmune debido al tratamiento inmunosupresor, modifica la relación huésped-parásito y condiciona nuevas y/o más graves manifestaciones clínicas (19-20).

Existen comunicaciones no siempre coincidentes acerca de que la inmunosupresión en un infectado chagásico puede conducirlo a reactivar la enfermedad o infección (21-22).

En América los receptores de trasplantes de órganos no sólo están expuestos al riesgo de adquirir la infección chagásica por transfusiones pre-trasplante (23), también existe la posibilidad que el propio órgano sea el vector de la infección si el donante es portador de la misma (8),(24).

La alta prevalencia de infección chagásica en provincias y regiones de Argentina por una parte, las no concordantes publicaciones científicas que relacionan enfermedad de Chagas-inmunosupresión-trasplante por la otra, unido a la ausencia de normas para su manejo, nos induce a comunicar un caso de Chagas agudo que presentó un paciente sometido a trasplante renal (tx. renal) en nuestro medio.

Material y métodos

Exámenes serológicos para infección chagásica realizados: Reacciones de Aglutinación Directa sin y con 2-ME (AD), Hemoaglutinación Indirecta (HAI), e Inmunofluorescencia Indirecta (IFI).(25-27). Se consideran positivas diluciones del suero iguales o mayores a 1/32 (título serológico).(28-29)

Exámenes parasitológicos realizados: método de Strout.(30)

Exámenes clínicos, radiológicos (Rx) y electrocardiográficos (ECG).(31)

Receptor: Sexo masculino, 28 años de edad, residente en Paraná, provincia de Entre Ríos, Argentina. Exámenes serológicos (AD, HAI, IFI) y parasitológicos (Strout) negativos para infección chagásica. No poseía antecedentes epidemiológicos (migratorios, transfusionales, habitacionales). El paciente presentaba el siguiente diagnóstico de base previo: Vasculitis sistémica, falla renal por glomerulonefritis rápida y progresiva asociada a nocardiasis y citomegalovirus y tratamiento prolongado con inmunosupresores y antibióticos previos a la insuficiencia renal terminal. Siete meses previo al trasplante renal es sometido a hemodiálisis. Protocolo de inmunosupresión utilizado: ciclosporina (7 mg./kg/día), prednisona (40 mg/kg/día) y azatioprima (2 mg/kg/día).

Donante vivo: Sexo femenino, 54 años de edad, madre del receptor. Serología positiva para infección chagásica (AD, HAI, IFI), parasitemia no determinada por la baja sensibilidad de los métodos en la etapa crónica de la infección. No presentaba manifestaciones clínicas ni anormalidades del sistema nervioso central (SNC), Rx de tórax y ECG normales. No se administró tratamiento (tto) antiparasitario específico previo a la cirugía

Estudio de histocompatibilidad: el donante vivo comparte un haplotipo HLA con el receptor.

El órgano fue aceptado para el trasplante en virtud de las necesidades del caso y ante la imposibilidad de optar por otras soluciones.

Resultados

Se realizó el trasplante, recibiendo el receptor el esquema inmunosupresor mencionado con anterioridad y cuatro unidades de sangre, de donantes voluntarios con serología negativa para infección chagásica.

La evolución post trasplante se controló mediante exámenes seriados clínicos, serológicos (AD, HAI, IFI) y parasitológicos (Strout) para infección chagásica (Tabla 1).

Veintiocho días post trasplante el receptor presentó serología y parasitemia negativa para Chagas.

A los treinta y cuatro días presenta un cuadro febril de una semana de duración, acompañado de mialgias, artralgiyas y astenia. No hubo evidencias clínicas de hepatoesplenomegalia, adenopatías ni afección del sistema nervioso o cardiovascular. Con

la finalización de la hipertermia desaparecen espontáneamente los dolores musculares y articulares.

Cincuenta y ocho días post trasplante se realizó el diagnóstico de Chagas agudo; se confirma la presencia del parásito por el método de Strout y la conversión serológica con los siguientes resultados que evidencian un título alto de Ig M específica: AD s/c 2-ME = 4096 / 32, HAI = 1/8 (neg), IFI = de 1/32.

Se administró tratamiento antiparasitario específico: Benznidazol en dosis de 8 mg/kg/día durante 4 semanas. Fue suspendido por presentar el receptor un episodio de rechazo agudo al trasplante, con disfunción renal. Se indicó pulsos de metil-

prednisolona como terapia y evolucionó favorablemente. La eficacia del tratamiento tripanocida fue evaluada con controles seriados clínicos, serológicos (AD, HAI, IFI) y parasitológicos (Strout), negatizando las reacciones serológicas a los tres meses.

Doscientos cincuenta y tres días post trasplante, recae con un nuevo rechazo agudo que concluyó con la pérdida funcional del órgano y es sometido nuevamente a hemodiálisis.

Seis años después, el paciente se encuentra asintomático con serología y parasitemia negativos para infección chagásica.

Tabla 1. Evolución post trasplante renal de receptor S (-) y donante S (+) para Chagas. Controles serológicos, parasitológicos y clínicos.

Tiempo	Serología			Parasitemia
	AD	HAI	IFI	Strout
Pre tx renal	(-)	(-)	(-)	
Post tx renal				
28 días	(-)	(-)	(-)	(-)
34 días - Sintomatología: fiebre, mialgias, artralgias, astenia.				
38 días	(-)	(-)	(-)	(-)
48 días	NR	1/8 (-)	1/32	(-)
58 días	4096/32	1/8 (-)	1/32	(+)
59 días Tro: Benznidazol + Terapia inmunosupresora				
Post tto. antiparasitario específico:				
18 días	1/64	1/64	1/64	NR
29 días	NR	1/8 (-)	1/1024	(-)
30 días interrumpe tto. antiparasitario - disfunción renal - rechazo tx.				
43 días	NR	1/8 (-)	1/512	
60 días	NR	1/8 (-)	1/128	
81 días	NR	1/8 (-)	1/64	
109 días	NR	1/8 (-)	1/32	
↓				
6 años	(-)	(-)	(-)	(-)

Discusión

A partir de la década del setenta se describieron casos de pacientes con trasplante renal que fallecieron por infección chagásica aguda transmitida por transfusiones sanguíneas (32). En este caso la vía transfusional quedó descartada, debido a los controles estrictos realizados a los donantes de sangre; del mismo modo la vía vectorial ya que, durante el corto período en que fue dado de alta, el paciente vivió en zona no endémica. En consecuencia no quedan dudas que, por los antecedentes presentes, la infección chagásica fue adquirida a través del órgano (riñón) transplantado.

La sintomatología observada y el tiempo en que se presentó no fue lo habitual ni lo esperado para un Chagas agudo en su forma clásica o asociada a inmunosupresión (20),(33). Sin duda el modo de presentación del Chagas agudo en un trasplante puede estar asociado a condiciones inherentes al receptor, al agente infeccioso, a la inmunosupresión necesaria y al inóculo del tejido transplantado. La sintomatología y el tiempo transcurrido hasta la aparición de la misma concuerda con lo observado por Figueredo y col. (24).

Es importante señalar que, a los 58 días post trasplante, los exámenes que confirmaron el diagnóstico de Chagas agudo fueron los que evidenciaron la parasitemia y la conversión serológica, más que la sintomatología en sí.

Frente a altas dosis de inmunosupresores, debido al tratamiento antirrechazo, el paciente respondió bien a la droga antiparasitaria específica. Su eficacia se evidenció por la negativización parasitológica a los 29 días post tratamiento y la disminución de los títulos de anticuerpos específicos anti T. cruzi durante los 4 meses posteriores de seguimiento.

En consecuencia podemos señalar que todo receptor de órganos, chagásico o no, de donante seropositivo para Chagas (vivo o cadavérico), sometido a tratamiento inmunosupresor, debe ser rigurosamente evaluado en forma periódica por exámenes clínicos, serológicos y parasitológicos para infección chagásica.

Con respecto a las transfusiones de sangre que recibe cualquier paciente, en este caso inmunodeprimido, se hace imprescindible extremar cuidados en la selección de donadores a fin de evitar una transmisión por esta vía.

Los resultados de los métodos serológicos si bien en este caso fueron de gran utilidad, podrían relativizarse debido al cuadro de inmunosupresión

que cursan los pacientes transplantados. La negativización serológica no se puede utilizar como control precoz de la efectividad del tratamiento (34-35) puesto que necesita ser reevaluada mediante estudios serológicos seriados y otros métodos no convencionales.

Para el diagnóstico de Chagas agudo son fundamentales los exámenes de laboratorio que intensifiquen la búsqueda del parásito (*T. cruzi*), siendo los más aconsejables por su simplicidad y rapidez los métodos parasitológicos directos como el de Strout o el micrométodo de los capilares.

Un diagnóstico rápido en este tipo de pacientes es de fundamental importancia ya que experiencias (21-22) han demostrado que tanto las reactivaciones como las infecciones agudas para Chagas tienen respuesta favorable al tratamiento precoz, que en consecuencia resulta efectivo.

Por último consideramos que la enfermedad de Chagas no debería ser una contraindicación absoluta para el trasplante de órganos (36), pero es necesario utilizar estrictos criterios de seguimiento, tratamiento y controles tanto de donadores como de receptores chagásicos.

Bibliografía

- 1- Chagas, C. 1922. "The discovery of *Trypanosoma cruzi* and of American Trypanosomiasis" Historic retrospect. Mem. Oswaldo Cruz 15:4.
- 2- Chagas, C. 1920. "Clinical and anatomo-pathological aspects of American Trypanosomiasis." New Orleans Med. Surg. J. 72:630.
- 3- Jorg, M.E. 1957. "Límite sur de la dispersión geográfica del *Triatoma infestans* y su infestación por *T. cruzi* en la Arg." Bol. Of. Sanit. Panam. 42:59.
- 4- Pérez, A.C.; Segura, E. L. 1989. "Transfusión de sangre y transmisión de la infección chagásica en Arg." Rev. Arg. Transf. 15:127.
- 5- Barousse, A.; Eposto, M.; Mandel, S.; Sousa Martínez, F. 1978. "Enfermedad de Chagas congénito en área no endémica." Medicina (Bs. As.) 38:611.
- 6- Streiger, M.; Fabbro, D.; del Barco, M.; Beltramo, R.; Bovero, N. 1995. "Chagas congénito en la ciudad de Santa Fe. Diagnóstico y tratamiento." Rev. Medicina (Bs. As.) 55 (2): 125-132.
- 7- Ley 22.360 Ley de prevención y lucha contra la enfermedad de Chagas. Sancionada y promulgada en Argentina el 23/12/1980. --Normas de atención médica del infectado chagásico. Ministerio de Salud y Acción Social y Consejo Federal de Salud, 1983. --Normas para los Servicios de Hemoterapia, Inmunohematología y Bancos de sangre. Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología. 1997.

- 8- Chocair, P.; Sabbaga, E.; Amado Neto, V.; et al. 1981. "Transplante de rim: Nova modalidade de transmissão da doença de Chagas ao homem" Congreso Internacional sobre Doença de Chagas. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo; 23:280-282.
- 9- Segura, E.L.; Pérez, A.C.; Yanovsky, J.F.; Andrade, J.; Wynne de Martini, G.J. 1986. "Disminución en la prevalencia de infección chagásica en jóvenes de la Argentina." Bol. Of. Sanit. Panam. 100:493.
- 10- Manzullo, E. "Epidemiología de la Enfermedad de Chagas en la Argentina" 1988. Rev. Fed. Arg. Cardiol. 17:141.
- 11- Streiger, M.; Ingaramo, M.; del Barco, M.; Demonte, M.A.; Fabbro, D. "Disminución de la prevalencia de infección chagásica en preconceptos del Distrito Militar Santa Fe." 1993. Medicina (Bs. As.) 53(1):74.
- 12- Datos proporcionados por el C.U.D.A.I.O. Santa Fe - Pcia. de Sta. Fe. Arg. Año:1997.
- 13- Pizzi, T.; Rubio, M.; Prager, R.; Silva, R. 1952 "Acción de la cortisona en la infección experimental por T cruzi". Bol. Inf. Paras. Chil. 7:22.
- 14- Bouillon, F.; Sinagra, A.; Riarte, A.; Lauricella, M.; Barra, J.; Besanson, M.; Lejour, C.; Lopez Blanco, O.; Favaloro, R.; Segura, E. 1988 "Experimental cardiac transplantation and chronic Chagas disease in dogs transplant." Proc. 20 (1):432
- 15- Chocair, P.R. et al. 1994 "Does low allopurinol with azathioprine, cyclosporin and prednisolone improve renal transplant immunosuppression." Adv. Exp. Med. Biol. 370:205-208
- 16- Lauricella, M.; Riarte, A. 1993 "Enfermedad de Chagas y trasplante renal". Medicina (Bs. As.) Vol. 53 supl. I:78-9
- 17- Rosemberg, S.; Chaves, C.J.; Higuchi, M.L.; López, M.B.S.; Castro, L.H.M.; Machado, L.R. 1992 "Fatal meningoencephalitis caused by reactivation of trypanosoma cruzi infection in a patient with AIDS" Neurology 42:640.
- 18- Kohl, S.; Pickering, L.K.; Frankel, L.S.; Yaeger, R.G. 1982 "Reactivation of Chagas disease during therapy of acute lymphocytic leukemia". Cancer 50:827.
- 19- Jost, L.; Turin, M.; Etchegoyen, F.; Leiguarda, R.; Taratuto, A.L.; Lotti, R. 1977 "Meningoencefalitis chagásica en pacientes con tratamiento inmunosupresor por trasplante renal." Neurol. Arg. 3:425.
- 20- Chocair, P.R., Amado Neto, V.; Sabbaga, E.; Torrecillas, P.H. 1985 "Aspectos clínico-diagnósticos relativos a fase aguda da doença de Chagas, em pacientes sometidos a transplantes de rim e inmunosuprimidos". Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 18:43.
- 21- Gaité L., Gastaldi A., Streiger M., Albertengo A., Kopp N. 1995 "Reactivación de enfermedad de Chagas crónica en trasplantados renales". XIV Reunión Anual de la Soc. Arg. Protozoología y Enfermedades Parasitarias. Santa Fe. Libro de Resúmenes: pág. 13.
- 22- Sinagra, A.; Riarte, A.; Lauricella, M.; Segura, E. 1993 "Reactivation of experimental chronic T. cruzi infection after immunosuppressive treatment by cyclosporin A and betametasone." Transplantation 55:1431.
- 23- Lorca, M.; Lorca, J.; Child, R. 1988 "Prevalence of infection by T. cruzi in patients with multiple blood transfusions" Rev. Med. Chil. 116:112.
- 24- Figueroide, J.F.; Martínez, R.; Costa, J.C.; Neto, M.M.; Suaid, H.J.; Ferraz, A.S. 1990 "Transmission of Chagas disease through renal transplantation: report of a case." Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg 84:61.
- 25- Yanovsky, J. F. 1974. "La reacción de aglutinación directa para Chagas." Bioq. Clínica VIII, 1, 47-54.
- 26- Cerisola, J. A.; Alvarez, M.; Wynne de Martini, G. J.; Bonacci, H. 1971. "La reacción de hemoaglutinación cualitativa para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas." Bioq. Clínica 5: 94.
- 27- Alvarez, M.; Cerisola, J.A. y Rohwedder, R.W. 1968. "Test de inmunofluorescencia para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas." Boletín Chileno de Parasitología, XXIII, 1, 2, 4-9.
- 28- Resolución Ministerio de Salud y Acción Social N^o: 2373 Ley 22360 de la Rep. Arg. 1988. "Normas para el diagnóstico de infección chagásica."
- 29- Dávila, E.V.; Streiger, M.L.; Bovero, N.M. et al. 1982. "Comparación de tres reacciones serológicas para infección chagásica." Acta Hosp. Clín. Lat. Am. 16: 99.
- 30- Strout, R.G. 1962. "A method for concentrating hemoflagellates." J. Parasitol. 48: 100.
- 31- Programa de Salud Humana. Ministerio de Salud y Acción Social. Bs. As. 1985. "Nomenclatura y criterios de diagnóstico electrocardiográficos en la cardiopatía chagásica crónica."
- 32- Atias, A.; Lorca, M.; Canales, M.; Mercado, R.; Reyes, V.; Child, R. 1984 "Transmission by blood trasfusion in Chile." Bol. Hosp. San Juan de Dios (Santiago, Chile). 31:301.
- 33- Cabeza Meckert, P.M.; Chambó, J.C.; Laguens, R.P. 1988 "Modification of the pattern of infection and evolution of cardiopathy in the experimental Chagas disease after treatment with immuno suppressive and trypanocidal drugs". Medicina (Bs. As.) 48:7.
- 34- Cunningham, D.; Grogl, M.; Kuhn, R. 1980 "Suppression of antibody responses in human infected with T. cruzi." Infect. Immun. 30:2496.
- 35- Pizzi, T.P.; Acosta de Croizet, V.; Smok, G.; Diaz, M.A. 1982 "Enfermedad de Chagas en un paciente con trasplante renal y tratamiento inmunosupresor". Rev. Med. Chil. 110:1207.
- 36- López Blanco, A.; González Cappa, S.; Cavalli, N.H.; Muller, L.; Giniger, R.; Patrucco, A.; Bouillon, F.; Jasovich, A.; Gottlieb, D. 1986 "La Enfermedad de Chagas crónica con parasitemia demostrada no es una contraindicación para el trasplante de riñón." Medicina (Bs. As.) 46:552.