

Trasplante Renal en un paciente con Síndrome de Down, Seudo Prune Belly y un trastorno linfoproliferativo post-trasplante: Primer reporte de un caso en Argentina.

Kidney transplantation in a female infant with Down syndrome, Pseudo Prune Belly Syndrome, and a post-transplant lymphoproliferative disorder. First case report in Argentina.

Daniel Alejandro Anriquez ⁽¹⁾, María Belén Pussetto ⁽²⁾, Fiorenza Seia ⁽³⁾.

ABSTRACT

Introduction: Patients with trisomy 21 have a higher risk for congenital anomalies including congenital anomalies of the kidney and urinary tract. The association between Prune Belly Syndrome and Down Syndrome has been described but the occurrence of both conditions would likely represent a coincidence. There are few published reports on renal transplantation in patients with this syndromes. **Clinical Case:** We reporte a 5-year-old female patient with antenatal diagnosis of down syndrome. Post-natal abdominal ultrasound revealed megabladder and dysplastic kidneys. At five months of age, she was commenced on peritoneal dialysis. The patient underwent renal transplantation at age of 3. Acute thrombosis of transplanted renal artery was diagnosed, resulting in graft loss. Four months after second transplantation, the patient presented bilateral tonsillar enlargement and a post-transplant lymphoproliferative disorder was diagnosed. **Conclusion:** We describe the existence of these conditions in a single patient who underwent kidney transplantation, it's clinical manement and follow up. This case has been reported with the hope of contributing to the existing

knowledge which pertains to kidney transplantation patients with Down syndrome.

KEYWORDS: Pseudo Prune Belly, Post-transplant lymphoproliferative disorder, down syndrome, kidney transplantation.

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con trisomía 21 tienen un mayor riesgo de anomalías congénitas, incluidas las anomalías renales y de vías urinarias. La ocurrencia del Síndrome de Prune Belly y el Síndrome de Down ha sido descrita, pero representaría una coincidencia. Existen escasos reportes que describan estos pacientes y que fueran trasplantados. **Caso Clínico:** Paciente de 5 años con diagnóstico prenatal de trisomía 21. La ecografía postnatal reveló megavejiga y riñones displásicos. Comenzó con diálisis peritoneal a los 5 meses de vida. Se realizó el trasplante renal a los 3 años de edad, complicando con trombosis aguda de la arteria y pérdida del injerto. Cuatro meses después del segundo trasplante, la paciente fue diagnosticada con un trastorno linfoproliferativo post-trasplante. **Conclusión:** Se describe la evolución y el manejo de un único paciente

Correspondencia:
Daniel A. Anriquez
ORCID:
0000-0002-0953-7651
daniel.huracan09@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 18-01-2023
Corregido: 31-01-2023
Aceptado: 15-02-2023

1) Departamento de Pediatría, Hospital Privado de Córdoba. Córdoba, Argentina.

2) Departamento de Nefrología Pediátrica. Hospital Privado de Córdoba. Córdoba, Argentina.

3) Departamento de Pediatría, Hospital Privado de Córdoba. Córdoba, Argentina.

que presentó múltiples complicaciones, con la esperanza de contribuir al conocimiento existente en relación con los pacientes trasplantados renales con síndrome de Down.

PALABRAS CLAVE: Seudo Prune Belly, síndrome linfoproliferativo post-trasplante, síndrome de Down, trasplante renal.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) es la anomalía cromosómica más frecuente y se ha asociado a distintos defectos congénitos, trastornos del sistema endócrino y gastrointestinales. Estos pacientes también presentan un riesgo significativamente mayor de padecer anomalías renales y del tracto urinario (CAKUT), así como la obstrucción uretral anterior, riñón displásico quístico e hidronefrosis, entre otras ^(1,3).

El Síndrome de Prune Belly (PBS) comprende a una entidad congénita de etiología incierta, que se presenta casi exclusivamente en varones. Se caracteriza por una alteración de la musculatura abdominal, criptorquidia bilateral y alteraciones en las vías urinarias. Los pacientes con deficiencia parcial o unilateral de la pared abdominal, testículos no descendidos unilaterales o neonatos de sexo femenino con laxitud de la pared abdominal son conocidos como Síndrome de Seudo Prune Belly (SSPB). En general, alrededor del 40% de estos pacientes requiere terapia de sustitución y trasplante renal ⁽⁴⁾.

La asociación entre el SPB y el SD ha sido reportada, aunque la presencia de ambas condiciones representaría una coincidencia ^(5,7).

El objetivo de este trabajo es presentar el caso de un paciente de 5 años de edad con ambos síndromes que desarrolló insuficiencia renal terminal y que fuera trasplantada, presentando diversas complicaciones durante el seguimiento.

CASO

Paciente de sexo femenino de 5 años de edad nacida en España, con diagnóstico prenatal de SD, hidronefrosis y riñones multiquísticos-displásicos. El bebé era producto de un tercer embarazo llevado a término. Nacida por cesárea, con un peso de 2940 kg y apgar 7/8. La ecografía abdominal postnatal confirmó la presencia de una megavejiga y riñones displásicos con cortezas

renales pequeñas. Permaneció internada en la unidad de cuidados intensivos neonatales durante 2 semanas. Se indicaron suplementos de hierro, calcio y vitamina B12. No se prescribió profilaxis antibiótica.

La paciente tuvo seguimiento en nuestra institución desde los 3 meses de vida. Comenzó con el deterioro progresivo de su función renal, requiriendo iniciar diálisis peritoneal (DP) a los cinco meses de edad.

Durante este periodo, la paciente fue diagnosticada con peritonitis en quince oportunidades. En los cultivos de líquido peritoneal se aislaron *Staphilococcus aureus* y *Staphilococcus epidermidis* en dos oportunidades cada uno, y notablemente, se aisló *H. influenzae* en el cultivo en tres oportunidades. Recibió tratamiento con antibióticos intraperitoneales en todos los casos, mostrando óptimas respuestas y sin presentar otras complicaciones. Fue logrando una estabilización clínica y a los pocos meses mostró índices de KT/V peritoneal de 1,9.

La paciente recibió un trasplante renal a la edad de 3 años. Desafortunadamente, complicó con una trombosis aguda de la arteria renal trasplantada, provocando la pérdida del injerto.

La paciente debió iniciar hemodiálisis (HD) dos veces por semana a través de un catéter venoso yugular por 11 meses, hasta que se realizó un segundo trasplante cadavérico. A las 24 horas posterior a la cirugía, la ecografía doppler renal evidenció la estenosis de la arteria, requiriendo la colocación de un stent por hemodinamia (**Imagen 1**). Recibió basiliximab 20 mg los días 1 y 5 como terapia de inducción en combinación con el régimen inmunosupresor estándar (Prednisolona 250 mg los días 0-2, luego 150 mg, 100 mg y 60 mg los siguientes 4 días, seguido de 40 mg/día durante 3 días, 30 mg/día durante 3 días y luego 20 mg/día, descendiendo la dosis cada tres semanas hasta una dosis final de 5 mg/día). Se administró tacrolimus (FK-506) a 1000 mg/8 hs (dosis que fue ajustada para mantener niveles sanguíneos de FK-506 entre 8 y 10 ng/mL), y micofenolato mofetil a 250 mg/m² cada 12 horas.

La recuperación total de la función renal se obtuvo al cabo de tres semanas. El clearance de creatinina al alta fue de 71,1 ml/min/1,73 m².

Cuatro meses después del trasplante, la paciente comenzó con un cuadro de odinofagia progresivo. El laboratorio mostraba una ligera

leucocitosis ($12,4 \times 10^9/L$) con fórmula a predominio linfocitaria, sin anemia ni alteración del recuento plaquetario. Los valores de creatinina sérica se mantenían estables, oscilando entre 0,50 y 0,67 mg/dl. Se tomaron cultivos e inició esquema antibiótico empírico.

En las siguientes dos semanas no se evidenció mejoría clínica e incluso destacaba aumento del

tamaño de las amígdalas y la asimetría de las mismas, con la consecuente obstrucción parcial de la luz de la orofaringe. Se realizó interconsulta con otorrinolaringología y se decidió realizar una amigdalectomía en frío. El examen histológico reveló un linfoma de células B grandes (CD 20 positivo) (**Imagen 2**).

Imagen 1: Stent renal expandible implantado al confirmarse estenosis del vaso (flecha).

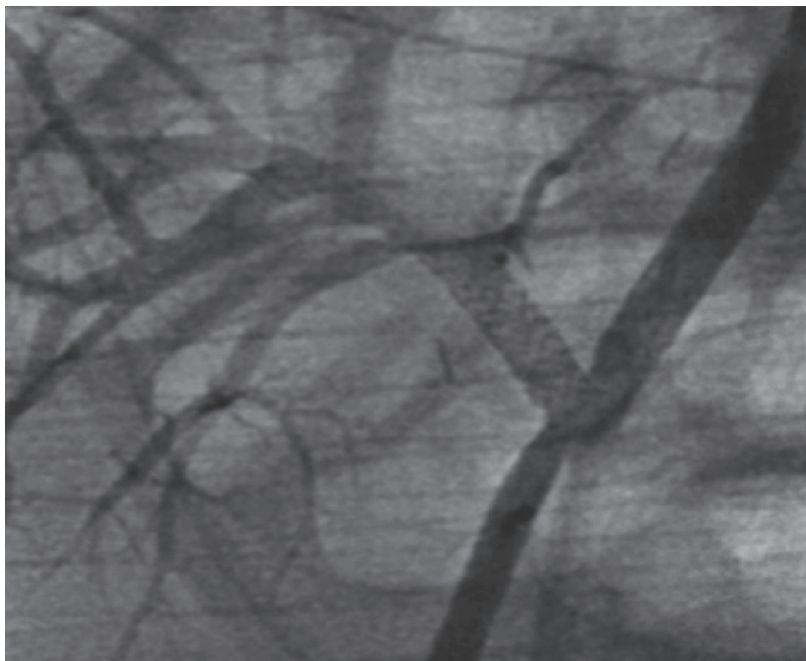
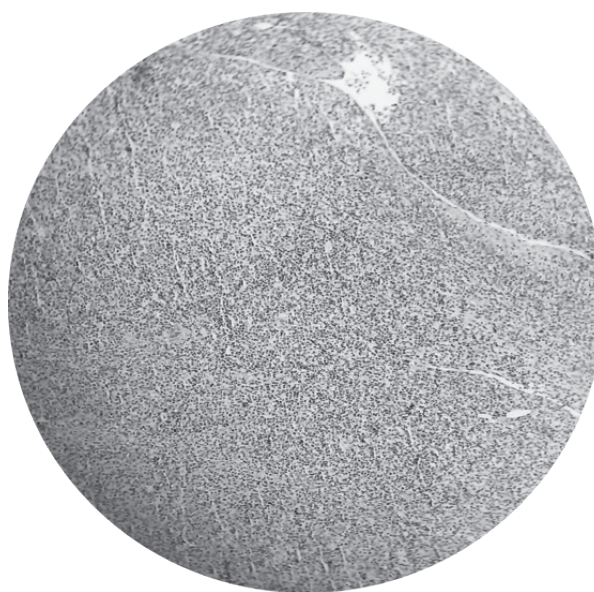
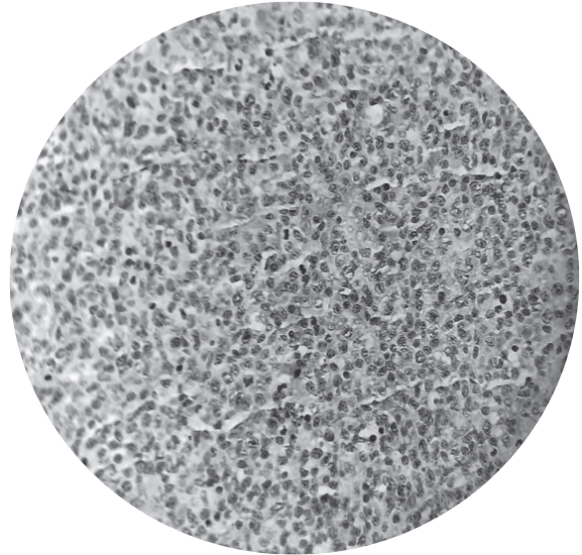


Imagen 2: Imágenes patológicas de la PTLD que afecta a la amígdala.

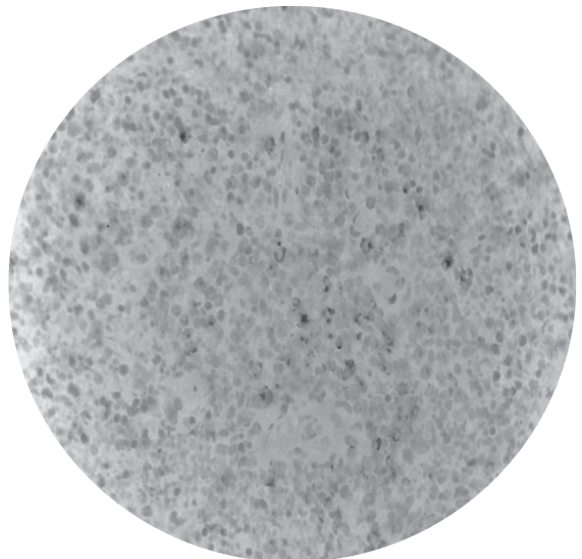


A) Desplazamiento de la arquitectura de la amígdala izquierda por un infiltrado nodular formado predominantemente por linfocitos pequeños. La tinción HE se muestra en A (x10).

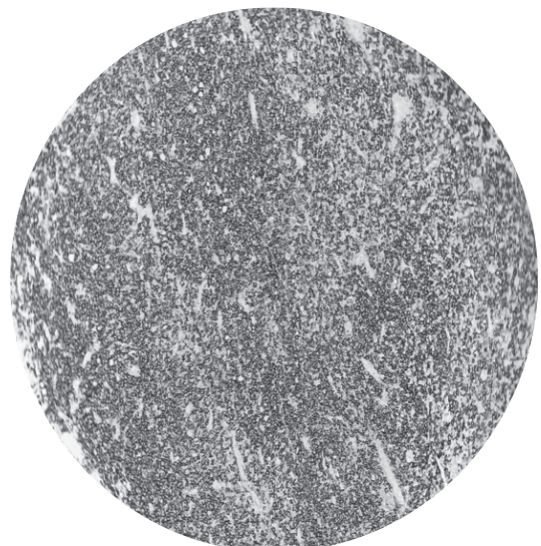
B) Numerosos linfocitos de tamaño mediano-grande con citoplasma claro, varios números de inmunoblastos, células plasmáticas y neutrófilos dispersos (x40).



C) Las células neoplásicas son células B CD20 positivas. (Inmunohistoquímica, aumento original $\times 10$).



D) Detección de EBER por hibridación *in situ* (x10).



HE = hematoxilina y eosina, **PTLD** = trastorno linfoproliferativo post-trasplante, **IHC** = inmunohistoquímica, **EBER**= ARN pequeño codificado por el VEB.

Se apoyó el diagnóstico de trastorno linfoproliferativo post-trasplante (PTLD) según la biopsia y el análisis de inmunohistoquímica (IHC): CD20 (+), CD 3 (+), CD 10 (-), BCL2 (+), BCL6 (-) CD21 (-), Kappa (+), Lambda (+), Ki-67 (+). La hibridación in situ para la expresión de pequeños ARN nucleares codificados por el virus de Epstein-Barr (VEB) fue positiva. En el examen radiológico el tumor no se extendía más allá de las amígdalas. No se resecaron ganglios linfáticos.

Recibió 4 ciclos de monoterapia con rituximab (375 mg/m²) los días 1, 8, 15 y 22. Catorce meses después de finalizar el tratamiento, sigue en remisión y la función renal es estable.

La paciente sigue recibiendo inmunosupresores prednisolona 2,5 mg/día, Tacrolimus 2 mg/12 hs, con valores de FK en sangre entre 5 - 8 ng/ml.

DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos, este es el primer informe que describe la existencia de estas condiciones en un solo paciente sometido a trasplante renal. No obstante, la hipótesis para explicar la baja frecuencia de anomalías cromosómicas con el SSPB es que se trataría de una serie de eventos independientes ^(3,6).

Se ha descrito que los pacientes que inician la terapia de DP durante su primer año de vida tienen una tasa anualizada de peritonitis de 0,79 en comparación con los niños mayores de 12 años con tasas de peritonitis de 0,57, lo que les sitúa en un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con la diálisis ^(8,9). La paciente experimentó cuadros de peritonitis quince veces durante el periodo de DP, y el aislamiento de gérmenes fue posible en siete de ellas (tres veces *H. influenzae*). Pese a tratarse de un agente poco habitual, está descrito que esta infección puede tratarse con éxito con sin necesidad de retirar el catéter de DP. Los factores asociados al sexo pueden ser importantes en la peritonitis por *H. influenzae* en pacientes en DP, y la muestra de hisopo nasal y la muestra de hisopo del introito vaginal son consideradas en otras series, pero no fueron estudiadas en nuestro caso ⁽¹⁰⁾.

Por otra parte, se conoce que el SD se ajusta a un inmunofenotipo de inmunodeficiencia combinada con inmuno-disregulación, que se manifiesta con una mayor susceptibilidad a las infecciones, autoinmunidad y enfermedades autoinflamatorias ^(11,12). A pesar de que las neoplasias hematológicas son más comunes en el SD, el riesgo global de desarrollar linfomas parece ser

comparable al de la población general, y los tumores sólidos son menos frecuentes en el SD, con la excepción del cáncer de testículo. Sin embargo, el linfoma de Hodgkin (LH) primario que afecta a la amígdala es extremadamente raro. Sólo se han descrito unos 20 casos con verificación de biopsia e inmunohistoquímica. Debido a su rareza y a su presentación clínica poco llamativa, el diagnóstico correcto a tiempo es muy difícil ^(13,14).

La EBV-PTLD puede ocurrir con una frecuencia cada vez mayor debido al creciente número de receptores de trasplantes. Se trata de una complicación a menudo mortal de los trasplantes de órganos sólidos y de células madre. Por lo tanto, el médico de trasplantes debe ser consciente de condición, cuyo diagnóstico requiere altos niveles de vigilancia clínica.

La tasa de remisión es baja con Rituximab como monoterapia en pacientes con enfermedad extensa o con remisión parcial, siendo necesario el uso de terapias adicionales hasta en el 50% de los casos. La propuesta más reciente encontrada en la literatura es administrar una terapia secuencial con R-CHOP, con tasas de respuesta global del 90%, pero con una alta tasa de complicaciones y mortalidad. Nuestra paciente recibió 4 ciclos de rituximab y se suspendió el micofenolato mofetilo. Recibió dosis más bajas de prednisolona y fue inmunosuprimida con tacrolimus a nivel terapéutico (5-8ng/ml). Actualmente, sigue en remisión. Basándonos en lo reportado por Trappe et al. ⁽¹⁵⁾, pensamos que podría ser un tratamiento suficiente para los pacientes con una respuesta completa después de la inducción con rituximab, y como monoterapia podría ser una estrategia terapéutica eficaz para los pacientes que desarrollan EBV-PTLD localizado después de un trasplante de órgano sólido.

CONCLUSIÓN

Este caso se ha comunicado con la esperanza de contribuir a los conocimientos existentes en relación con los pacientes de trasplante renal con SD. Su asociación con el SPB no es frecuente, lo que la convierte en una entidad extremadamente rara, y el manejo de estos pacientes continúa siendo un desafío.

Solo unos pocos casos de SSPB han sido discutidos en detalle, aunque ninguno describiendo el periodo de seguimiento posterior al trasplante.

La PTLD es una complicación a menudo

mortal que requiere una gran vigilancia clínica.

Divulgación: Se ha obtenido el permiso informado por escrito y la autorización ética del paciente para publicar los datos del caso.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Cleves MA, Hobbs CA, Cleves PA, Tilford JM, Bird TM, Robbins JM. Congenital defects among liveborn infants with Down syndrome. *Birth Defects Res. A. Clin Mol. Teratol.* 2007; 79: 657-663.
- 2) Kupferman JC, Druschel CM, Kupchik GS. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome. *Pediatrics.* 2009; 124(4): 615-621.
- 3) Bhatt NR, Murchison L, Yardy G, Kulkarni M, Mathur AB. Bladder bowel dysfunction in children with Down's syndrome. *Pediatr Surg Int.* 2020; 36(7):763- 772.
- 4) Arlen AM, Nawaf C, Kirsch AJ. Prune belly syndrome: current perspectives. *Pediatric Health Med Ther.* 2019; 10:75-81.
- 5) Metwalley KA, Farghalley HS, Abd-Elsayed AA. Prune belly syndrome in an Egyptian infant with Down syndrome: a case report. *J Med Case Rep.* 2008; 2: 322.
- 6) Al Harbi NN. Prune-belly anomalies in a girl with Down syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18(11):1191-1192.
- 7) Wightman A, Young B, Bradford M, Dick A, Healey P, McDonald R, Smith J. Prevalence and outcomes of renal transplantation in children with intellectual disability. *Pediatr Transplant.* 2014; 18(7):714-719.
- 8) Aksu N, Yavascan O, Anil M, Kara OD, Bal A, Anil AB. Chronic peritoneal dialysis in children with special needs or social disadvantage or both: contraindications are not always contraindications. *Perit Dial Int.* 2012; 32(4):424-30.
- 9) Vidal E. Peritoneal dialysis and infants: further insights into a complicated relationship. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33(4):547-551.
- 10) Otsuka T, Hasegawa H, Yamada T, Kaneko U, Saitoh A. *Haemophilus influenzae* peritonitis in a girl on automated peritoneal dialysis: Case report and review of the literature. *IDCases.* 2017. 15 (9):47-49.
- 11) Verstegen RHJ, Kusters MAA. Inborn Errors of Adaptive Immunity in Down Syndrome. *J Clin Immunol.* 2020; 40(6):791-806.
- 12) Verstegen RHJ, Chang KJJ, Kusters MAA. Clinical implications of immune-mediated diseases in children with Down syndrome. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 31(2):117-123.
- 13) Hasle H, Friedman JM, Olsen JH, Rasmussen SA. Low risk of solid tumors in persons with Down syndrome. *Genet Med.* 2016; 18:1151-1157.
- 14) Nieto-Ríos JF. Gómez dRSM.Serna-Higuita LM.GálvezCárdenas KM Enfermedad linfoproliferativa postrasplante de órgano sólido. *Iatreia.* 2016; 29(3): 312-22.
- 15) Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, et al. Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification into Rituximab or R-CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(5):536-543