

La importancia del estudio histológico e inmunohistoquímico en el diagnóstico de la enfermedad grave por citomegalovirus con carga viral indetectable

The importance of the histological and immunohistochemical evaluation for diagnosis of serious cytomegalovirus disease without detectable viral load

Sr. Director:

La afectación gastrointestinal por citomegalovirus (CMV) es cada vez más frecuente en los pacientes trasplantados en gran parte por la introducción en los últimos años de los inhibidores de las purinas¹, pudiendo aparecer en cualquier momento de su evolución. La enfermedad invasiva severa por CMV es poco frecuente por el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento anticipado², y se define como la presencia de síndrome viral con replicación de CMV en sangre y/o demostrar la presencia del virus en el órgano afecto³.

La confirmación de la sospecha clínica viene determinada en la mayoría de los casos por la presencia de replicación viral en sangre que se relaciona de forma directamente proporcional con la presencia de enfermedad^{4,5}. La técnica que se utilizaba hace años era la determinación de la antigenemia, que constituye un marcador indirecto de infección diseminada, pero que actualmente ha sido relegada a un segundo plano por las técnicas de PCR en plasma, con mayor sensibilidad (hasta el 93%)⁵. Los casos en los que la carga viral en sangre es muy baja o hay ausencia de viremia, con inmunohistoquímica positiva en tejido, implica reactivación en mucosa del colon sin traducción sistémica, por lo que no es frecuente encontrarse con casos de enfermedad grave por CMV⁶.

Presentamos el caso de un paciente trasplantado en tratamiento con micofenolato mofetil, con enfermedad grave por CMV que cursó con carga viral indetectable mediante PCR en plasma, y fue el estudio histológico e inmunohistoquímico, junto con una alta sospecha clínica, lo que nos llevó al diagnóstico de certeza.

Se trata de un varón de 59 años, con insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía IgA, con antecedentes de hipertensión arterial, cardiopatía hipertensiva, arteriopatía periférica, IAM posteroinferior, y primer trasplante renal de cadáver en el 2000, con nefropatía crónica del injerto. Recibe segundo trasplante renal, esta vez de donante vivo, en 2012, precisando bolus de metilprednisolona, timoglobulina y rituximab por rechazo agudo mediado por anticuerpos (día +8 y +55 del trasplante), posteriormente en tratamiento inmunosupresor con prednisona, micofenolato y tacrolimus. Seis meses después del trasplante acude a urgencias por diarrea acuosa de 13 días de evolución, sin productos patológicos, con

abdominalgia, fiebre y astenia intensa. En la analítica destaca leucopenia (leucocitos 2.700/mm³), trombocitopenia (plaquetas 89.000/mm³), elevación de transaminasas (GOT 653, GPT 494 y GGT 1.924 U/l) y deterioro de función renal (Cr 4 mg/dl). El coprocultivo y la toxina del *Clostridium difficile* fueron negativos. Se reduce la dosis de micofenolato sin mejoría del cuadro, y se solicita la PCR del CMV que resulta negativa (IgM suero 0,12, negativa). Ante la fuerte sospecha clínica se realiza una endoscopia, en la que se observa una colitis de aspecto infeccioso a nivel rectal, obteniendo el diagnóstico de certeza con la anatomía patológica en la que se observan células de gran tamaño, con amplio citoplasma eosinófilo, con presencia de cuerpos de inclusión intranucleares, con tinción inmunohistoquímica para CMV positiva. Ante los hallazgos encontrados se inicia tratamiento con ganciclovir intravenoso, con desaparición de la sintomatología y mejoría de los parámetros analíticos, recuperando su función renal basal.

Creemos importante mantener un alto índice de sospecha en cualquier momento de la evolución postrasplante y tener presente que la ausencia de replicación viral en plasma no descarta el diagnóstico de enfermedad⁷, siendo necesario en estos casos realizar una endoscopia para demostrar la presencia de CMV en tejido mediante inmunohistoquímica dada su alta rentabilidad diagnóstica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ter Meulen CG, Wetzels JF, Hilbrands LB. The influence of mycophenolate mofetil on the incidence and severity of primary cytomegalovirus infections and disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:711-4.
2. Torres-Madriz G, Boucher HW. Immunocompromised hosts: Perspectives in the treatment and prophylaxis of cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2008;47:702-11.
3. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1094-7.
4. Tong CY, Cuevas LE, Williams H, Bakran A. Prediction and diagnosis of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients using qualitative and quantitative polymerase chain reaction. *Transplantation.* 2000;69:985-91.

5. Franco A, Serrano R, Gimeno A, de Juan J, Merino E, Jiménez del Cerro L, et al. Estudio de carga viral y antigenemia como valores predictivos de recidiva de infección de CMV en el trasplante renal. *Nefrología*. 2007;27:202-8.
6. Roncero García-Escribano O, Legaz Huidobro M, Bernardos E, Sánchez Manajavacas N. Reactivación de CMV: ¿dónde está el límite del diagnóstico? *Enfermedad inflamatoria intestinal* al día. 2012;11:118-24.
7. Franco-Esteve A, Tordera-Fuentes D, Balibrea-Lara N, Merino E, del Pozo C, Olivares J. Enfermedad tardía gastrointestinal por citomegalovirus con carga viral indetectable, un nuevo reto en trasplante renal. *NefroPlus*. 2013;5:15-8.

Paula Martín Escuer, Sara Alvarez Tundidor*,
Carlos Ruiz-Zorrilla López, Ester Hernández García,
Victoria Oviedo Gómez y Fernando Sousa Pérez

Sección de Nefrología, Hospital Universitario Río Carrión, Palencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: salvtund@hotmail.com
(S. Alvarez Tundidor).

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.10.009>

Enfermedad renal «oculta» en ancianos: ¿deja de ocultarse a los 10 años de seguimiento?

Hidden renal disease in the elderly is not longer buried after 10 years of follow up

Sr. Director:

La enfermedad renal «oculta» (ERO) se define por la presencia de un filtrado glomerular < 60 ml/min junto con creatinina sérica en rango normal. Pocos trabajos se han centrado en conocer qué ocurre a largo plazo con aquellos pacientes que son diagnosticados de ERO. Nosotros habíamos comunicado nuestros resultados del seguimiento durante un periodo de 5 años, concluyendo que la creatinina sérica se seguía manteniendo en rango normal con un filtrado glomerular disminuido (< 60 ml/min/1,73 m²), pero sin variaciones significativas respecto a sus valores basales¹. En el presente trabajo analizamos los resultados de la evolución a largo plazo.

Del estudio de «Ancianos con Enfermedad Renal Crónica del Hospital General de Segovia», que incluía a 80 ancianos, reclutados entre enero y abril de 2006, 38 pacientes tenían la creatinina sérica en rango normal de laboratorio ($\leq 1,1$ mg/dl)². De ellos, estudiamos en los pacientes diagnosticados de ERO sus características basales y su evolución al cabo de 10 años.

De los 80 pacientes, 18 (22,5%) de ellos podrían considerarse portadores de ERO, todas mujeres, con una edad media de 81,33 \pm 6 años. Un 33,3% eran diabéticas y un 83,3% estaban diagnosticadas de hipertensión arterial. Durante el seguimiento de estas 18 pacientes diagnosticadas de ERO, 12 fueron exitus. Las restantes 6 pacientes con vida, tenían una edad media a los 10 años de 87,33 \pm 6 años; no han presentado episodios de insuficiencia cardiaca ni de cardiopatía isquémica durante el transcurso del periodo de estudio. En ninguna de las 18 pacientes se ha constatado progresión de la enfermedad renal a nefropatía terminal, ni tampoco han precisado terapia de reemplazo renal.

Los datos analíticos basales y tras 10 años se presentan en la [tabla](#).

Un seguimiento durante un periodo de 10 años, podríamos considerarlo un tiempo prudente, para que una enfermedad renal dejara de ocultarse y comenzara a expresarse clínicamente: nuestras ancianas que continúan con vida, siguen presentando las mismas características que en el periodo basal, es decir un filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m², pero estable, como *única manifestación renal*, manteniendo valores de creatinina sérica en rango normal. Y, también siguen sin presentar otras manifestaciones típicas de enfermedad renal como son la anemia ni la hipocalcemia. Por otra parte, nuestras ancianas con vida a los 10 años, tienen una media de edad superior a la esperanza de vida actual para mujeres³, se han encontrado asintomáticas respecto a enfermedad cardiaca y sin presentar progresión de la enfermedad renal a

Tabla 1 – Datos basales, y tras 10 años de seguimiento, de los 6 pacientes diagnosticados de enfermedad renal oculta que continúan con vida

	Basal	Diez años	Valor de p
Creatinina (mg/dl)	1,01 \pm 0,04	1,01 \pm 0,23	NS
Glucosa (mg/dl)	129,00 \pm 34	129,40 \pm 52	NS
Potasio (mmol/l)	4,18 \pm 0,38	4,86 \pm 0,60	0,018
Calcio (mg/dl)	9,56 \pm 0,42	9,30 \pm 0,77	NS
Hematocrito (%)	40,30 \pm 4	39,13 \pm 6	NS
MDRD (ml/min/1,73 m ²)	56,01 \pm 2	58,12 \pm 17	NS

NS: no significativo.