



Citomegalovirus atípico en el trasplante renal: una nueva forma de presentación

M. A. Pérez-Valentín*, F. Cofán*, M. Solé**, J. Llach***, N. Esforzado*, J. M.^a Campistol* y F. Oppenheimer*

*Unidad de Trasplante Renal. **Servicio de Anatomía Patológica. ***Sección de Endoscopia Digestiva. Hospital Clínic. Barcelona.

RESUMEN

La infección por citomegalovirus (CMV) es la infección oportunista más frecuente en el trasplante renal (TR). La infección asintomática es la forma más común de manifestarse. La enfermedad por CMV (ECMV) se manifiesta habitualmente en forma de fiebre, leucopenia, trombopenia y leve aumento de transaminasas. Actualmente, el desarrollo de formas invasivas severas es poco frecuente con la monitorización post-trasplante del CMV, las pautas de profilaxis o tratamiento anticipado en pacientes de alto riesgo y el tratamiento precoz con ganciclovir.

Se describen dos pacientes trasplantados renales de edad avanzada en tratamiento con tacrolimus, micofenolato y prednisona que debutaron con una hemorragia digestiva severa como forma de presentación de la ECMV a las 9 y 14 semanas post-TR. En ambos pacientes la monitorización post-trasplante mediante antigenemia pp65 fue negativa. Un paciente debutó en forma de shock hipovolémico por rectorragias severas detectando una úlcera sangrante atípica en la válvula ileocecal. El otro paciente presentó una hemorragia digestiva alta con una úlcera duodenal sangrante. El estudio histológico e inmunohistoquímico confirmó el diagnóstico.

Se discute la influencia del micofenolato-mofetil y los nuevos fármacos inmunosupresores en el desarrollo de la infección por CMV.

Palabras clave: Citomegalovirus. Trasplante renal. Micofenolato-mofetil. Gastrointestinal.

ATYPICAL CYTOMEGALOVIRUS IN RENAL TRANSPLANTATION: A NEW FORM OF PRESENTATION

SUMMARY

Infection due to cytomegalovirus (CMV) is the most frequent opportunistic infection following renal transplantation (RT). It is usually asymptomatic. Cytomegalovirus disease causes fever leucopenia, thrombocytopenia and slightly elevated transaminases. The development of severe invasive forms is uncommon

Recibido: 7-III-2002.

En versión definitiva: 7-VI-2002.

Aceptado: 11-VI-2002.

Correspondencia: Dr. Federico Cofán Pujol
Unidad de Trasplante Renal
Hospital Clínic
Villarroel, 170
08036 Barcelona
E-mail: fcofan@medicina.ub.es

nowadays with post-transplantation monitoring, prophylactic regimens in high-risk patients and early treatment with ganciclovir.

We report two renal transplant recipients who presented with severe gastrointestinal bleeding as the first manifestation of CMV disease at 9 and 14 weeks after transplantation. In both patients repeated post-transplantation pp65 antigenemia monitoring was negative. One patient developed hypovolemic shock due to severe rectal bleeding; an atypical bleeding ulcer was detected in the ileocecal valve. The other patient presented with upper gastrointestinal hemorrhage from a bleeding duodenal ulcer. Histological and immunohistochemical study confirmed the diagnosis. Both patients were elderly and on triple therapy with tacrolimus, mycophenolate and prednisone.

We discuss the role of mycophenolate and the new immunosuppressant agents as factors favoring a state of enhanced immunosuppression, which may facilitate the onset of severe atypical forms of CMV disease.

Key words: *Cytomegalovirus. Kidney transplantation. Mycophenolate mofetil.*

INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus (CMV) representa el paradigma de la infección oportunista en el trasplante renal (TR). Afecta a un 50-70% de los pacientes aunque es asintomática en la mayor parte de los casos. La enfermedad por CMV (ECMV) es actualmente poco frecuente afectando a un 10-15% de los pacientes trasplantados renales. La ECMV se caracteriza principalmente por un cuadro poco severo de fiebre bien tolerada, artralgias, elevación moderada de las transaminasas y grados variables de leucopenia y/o trombopenia que responde de forma rápida al tratamiento con ganciclovir. Actualmente el desarrollo en el TR de una enfermedad invasiva grave por CMV es infrecuente. Esto es debido a tres hechos: (a) el establecimiento de un diagnóstico precoz de la infección por la monitorización sistemática post-trasplante del CMV (antigenemia o PCR-cuantitativa); (b) la utilización de pautas de profilaxis y esquemas de tratamiento anticipado en los grupos de riesgo y (c) la existencia de un tratamiento efectivo con ganciclovir^{1,2}. La introducción en los últimos años del micofenolato-mofetil se ha asociado a un incremento en la prevalencia de infección por CMV³.

Se presentan dos casos de enfermedad por CMV severa en pacientes portadores de un trasplante renal con una forma de presentación atípica.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Varón de 63 años con antecedentes de insuficiencia renal crónica terminal secundaria a poli-

quistosis renal autosómica dominante que había permanecido en programa de hemodiálisis periódica durante 2 años. El paciente recibió un trasplante renal heterotópico de donante cadáver, siendo el estado serológico del donante y el receptor para CMV positivo (D+/R+). Recibió tratamiento inmunosupresor con basiliximab (2 dosis de 20 mg), micofenolato-mofetil (MMF) a dosis de 2 g/día y esteroides. El curso post-trasplante inicial fue correcto con función renal inmediata y rápida recuperación de la función renal con creatinina al alta de 1,2 mg/dl. Presentó un episodio de rechazo agudo a los 2 meses del trasplante (Grado IA Banff-97) que fue tratado con bolus de metilprednisolona (3 dosis de 500 mg) e introducción de tacrólimus, con respuesta clínica parcial (Cr 2,5 mg/dl). La monitorización post-trasplante del CMV mediante antigenemia (pp65) fue negativa.

Posteriormente, a las 14 semanas post-trasplante el paciente ingresó de forma urgente por un cuadro de shock hipovolémico por rectorragias severas con anemia y deterioro de la función renal. El paciente estaba afebril y antes del ingreso no había presentado en ningún momento fiebre ni dolor abdominal. En la analítica destacaba hemoglobina 4,4 g/dl, hematocrito 14%, leucocitos 4.620/mm³ (fórmula normal), plaquetas 209.000/mm³ y hemostasia normal. La función hepática y los parámetros de coagulación eran normales. Los niveles de creatinina eran de 5,9 mg/dl con sodio 136 mEq/l, potasio 5,2 mEq/l y niveles de tacrólimus de 6,5 ng/ml. El paciente recibía tratamiento con tacrólimus (2 mg/12 horas), micofenolato (500 mg/día) y prednisona (15 mg/día). La antigenemia para CMV pp65 en el momento del ingreso fue negativa. Tras estabilización hemodinámica del paciente con transfusión de hemáties y expansores plasmáticos se realizó fibroco-

lonoscopia urgente. Esta exploración objetivó una válvula ileocecal aumentada de tamaño, edematosa con una superficie irregular, friable y ulcerada (fig. 1). No se observaron otras lesiones en mucosa colónica. Se practicó hemostasia de las lesiones sangrantes y se tomaron múltiples biopsias para estudio anatomopatológico. El estudio histológico mostró la presencia de cuerpos de inclusión intranucleares altamente sugestivos de infección por citomegalovirus (fig. 2), que se confirmó por estudio inmunohistoquímico. Se realizó una PCR-CMV cualitativa en suero que resultó positiva. Se pautó tratamiento con ganciclovir a dosis ajustadas para la función renal (5 mg/kg/día) durante 3 semanas. Tras la estabilización inicial del paciente, la evolución posterior del cuadro digestivo fue favorable, permaneciendo du-

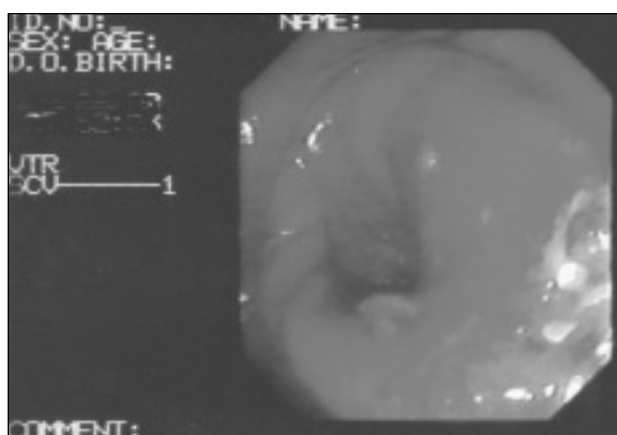


Fig. 1.—Imagen de fibrocolonoscopia que muestra una válvula ileocecal aumentada de tamaño, edematosa con una superficie irregular, friable y ulcerada.

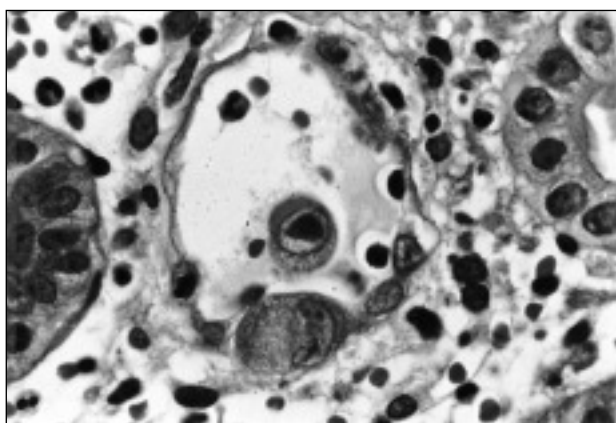


Fig. 2.—Imagen característica de inclusión citomegálica en un capilar de mucosa del colon (H-E 600).

rante el resto del ingreso estable hemodinámica, sin signos de sangrado, afebril y asintomático. Desde el punto de vista analítico se objetivó recuperación progresiva de función renal hasta alcanzar creatininas de 3 mg/dl y las cifras de leucocitos, plaquetas y transaminasas se mantuvieron en el rango de la normalidad. Cuatro semanas después de la colitis por CMV (estando en tratamiento con tacrólimus y prednisona) el paciente presentó un nuevo episodio rechazo agudo del injerto renal (grado II-B Banff-97) corticorresistente que evolucionó de forma rápida hacia la insuficiencia renal terminal. Dada la edad y la evolución clínica, se instauró únicamente tratamiento con bolus de esteroides, sin obtener respuesta y precisando reiniciar nuevamente programa de hemodiálisis.

Caso 2

Varón de 70 años en programa de hemodiálisis desde hacía 5 años por insuficiencia renal crónica secundaria a nefroangiosclerosis. Trasplante renal de donante cadáver (serología para CMV D+/R+), en tratamiento inmunosupresor inicial con basiliximab, micofenolato-mofetil y prednisona. La evolución inicial fue correcta con creatinina de 1,5 mg/dl a las dos semanas post-trasplante. El paciente presentó un episodio de rechazo agudo a las 7 semanas post-trasplante (grado II-A Banff-97) que fue tratado con bolus de metilprednisolona e introducción de tacrólimus con evolución satisfactoria y recuperación completa de la función renal (creatinina 1,6 mg/dl). Las antigenemias seriadas de CMV (pp65) realizadas hasta este momento resultaron negativas.

Dos semanas después ingresa por dolor epigástrico, hematemesis, melenas e inestabilidad hemodinámica. El paciente estaba afebril y únicamente destacaba como antecedente un dolor epigástrico en los días previos al ingreso sin otra sintomatología acompañante. En la analítica se observaba hemoglobina 7,9 g/dl, hematocrito 25%, plaquetas 94.000/mm³, leucocitos 2.300/mm³ con fórmula normal, ASAT 108 U/l, ALAT 104 U/l, GGT 189 U/l, bilirrubina 0,7 mg/dl y discreto deterioro de función renal (creatinina 2,4 mg/dl) y niveles de tacrólimus de 9,9 ng/ml. La radiografía de tórax al ingreso fue normal. El tratamiento inmunosupresor del paciente consistía en tacrólimus (1 mg/12 horas), micofenolato (500 mg/12 horas) y prednisona (15 mg/día). Tras estabilización del paciente y transfusión se realizó fibrogastroscoopia que evidenció la presencia de pequeñas ulceraciones redondeadas y eritematosas con escasa fibrina situadas a nivel de la segunda porción duodenal (fig. 3). El estudio histológico demostró la presencia de cuerpos de

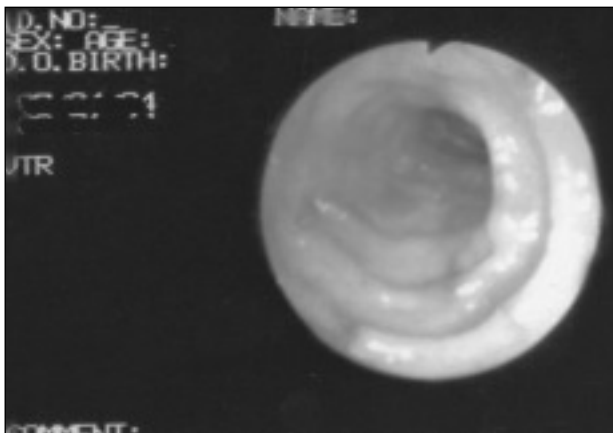


Fig. 3.—Imagen de fibrogastroscofia a nivel de la segunda porción duodenal que evidencia la presencia de pequeñas ulceraciones redondeadas y eritematosas con escasa fibrina.

inclusión por CMV. La antigenemia de CMV (pp65) fue de 28×10^5 LPSP y se inició tratamiento con ganciclovir a dosis ajustadas. Tras la resolución del cuadro digestivo y la recuperación de la función renal, el paciente presentó un cuadro de sepsis e insuficiencia respiratoria aguda por superinfección pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* y *Aspergillus fumigatus* falleciendo a los 18 días del ingreso.

DISCUSIÓN

El CMV es un virus DNA que pertenece a la subfamilia de los beta-herpesvirus de la familia de los *herpesviridae*. Representa el agente patógeno oportunista más frecuente en el paciente trasplantado renal^{1,2}. Se puede adquirir mediante primoinfección, reactivación del propio virus por la inmunosupresión o reinfección por otro serotipo diferente. La infección asintomática es la forma más frecuente de manifestación. La enfermedad por CMV (ECMV) se caracteriza habitualmente por un cuadro poco severo de fiebre bien tolerada acompañada de leucopenia con/sin trombopenia y leve aumento de transaminasas. En ocasiones únicamente aparece la fiebre. El diagnóstico de la infección por CMV ha experimentado un notable avance en los últimos años, de modo que actualmente ha dejado de ser una enfermedad de difícil diagnóstico. Se basa en la demostración de la replicación activa del virus en sangre o la invasión tisular por estudio histológico. La técnica más utilizada actualmente por su rapidez y elevada sensibilidad es la determinación de la antigenemia pp65 en leucocitos de sangre. La determinación del DNA mediante

PCR aumenta la sensibilidad aunque es una técnica compleja y con un valor predictivo de enfermedad todavía no definido. El tratamiento actual con ganciclovir ha cambiado sustancialmente el curso y pronóstico de la enfermedad ya que la respuesta es excelente¹. Recientemente se han empezado a describir casos de CMV resistentes al ganciclovir requiriendo en algunos casos tratamiento con foscarnet⁴.

Actualmente, la aparición de formas severas de ECMV con colitis, hepatitis, neumonía, pancreatitis o encefalitis son muy poco frecuentes¹. Hay que destacar que en los pacientes inmunodeprimidos es muy importante la realización de biopsias de las lesiones observadas ya que permite realizar el diagnóstico precoz. En el primer caso la imagen atípica en la válvula ileocecal podía confundirse con una úlcera neoplásica. En el segundo caso las imágenes eran similares a una duodenitis inespecífica.

En estos dos casos llama la atención la forma de presentación de la infección por CMV. *A priori*, ambos pacientes no eran de alto riesgo de presentar ECMV. En los dos pacientes el estado serológico para CMV era positivo en donante y receptor (D+/R+), no habían recibido suero antilinfocitario policlonal (ATG) ni OKT3 y en la monitorización previa del CMV (mediante antigenemia en sangre) no se había detectado infección asintomática previa. A pesar de ello, los dos pacientes debutaron de forma aguda y abrupta con la enfermedad por CMV en forma de hemorragia digestiva severa en ausencia de fiebre. Igualmente la evolución clínica fue especialmente severa dado que un paciente presentó posteriormente un episodio de rechazo agudo con pérdida del injerto y el otro paciente presentó una superinfección irreversible por *Aspergillus* y *Pseudomonas*. Al analizar las características de estos pacientes se observa que los dos pacientes comparten cuatro características: a) Edad superior a 60 años; b) tratamiento inmunosupresor inicial con basiliximab-micofenolato-esteroides; c) tratamiento inmunosupresor en el momento de la enfermedad por CMV con tacrólimus-micofenolato-prednisona, y d) rechazo agudo previo tratado con bolus de esteroides en las 2 y 6 semanas previas a la ECMV. Este trabajo no es un estudio caso-control que permita discriminar los factores de riesgo, sin embargo sí permite realizar algunas consideraciones.

La utilización de basiliximab en combinación con ciclosporina-prednisona o triple terapia convencional no se ha asociado con un aumento en la frecuencia de ECMV⁵. La mayor eficacia de tacrólimus tampoco se ha asociado con un mayor riesgo de infección o ECMV en comparación con ciclosporina^{6,7}. Por el contrario, la utilización de micofenolato-mofetil se ha asociado con un mayor riesgo de presentar enfermedad por CMV. En los grandes es-

tudios multicéntricos publicados con micofenolato (Europeo, Americano) ya se observó un incremento en la frecuencia de ECMV en relación a placebo o azatioprina^{8,9}. Otros estudios han publicado resultados similares^{10,11}. Giral y cols., no observan diferencias significativas en la frecuencia de ECMV entre los pacientes que recibieron azatioprina o micofenolato (21,6% vs 24,6%). Sin embargo se trata de un estudio retrospectivo, no randomizado y las conclusiones se basan en dos series históricas de pacientes¹². Meulen y cols., analizaron la evolución de 84 trasplantes renales de alto riesgo (D+/R-) que no recibieron profilaxis frente al CMV en tratamiento con CyA-MMF-prednisona (n = 24) o CyA-prednisona (n = 60). Este autor no observa diferencias en la frecuencia de primoinfección por CMV en ambos grupos (75% vs 63%). Sin embargo la frecuencia de enfermedad por CMV fue claramente superior en el grupo que recibió micofenolato (67% vs 30%)³. Por el contrario, Palmer y cols., en un estudio randomizado en trasplante pulmonar no observó diferencias en la frecuencia de infección por CMV entre azatioprina y micofenolato¹³ Slifkin y cols., describieron 5 pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido que presentaron ECMV tardía (> 6 meses) y de presentación atípica. Tres de ellos eran trasplantados renales y presentaron la ECMV en forma de enteritis-hepatitis (1 caso), hepatitis (1 caso) y colitis (1 caso). Este autor sugiere que esta forma de presentación puede estar relacionada por el efecto potenciador de los nuevos fármacos inmunosupresores¹⁴. Sin embargo, todavía debe profundizarse en el efecto del MMF sobre la infección por CMV¹⁵.

En nuestros dos casos probablemente la explicación de esta forma atípica y severa de iniciarse la ECMV no es debido a un único factor. La coexistencia simultánea en un breve período de tiempo de varios factores probablemente han potenciado el estado de inmunosupresión, facilitando de este modo la reactivación del CMV (edad avanzada, triple terapia con tacrólimus-micofenolato-prednisona, tratamiento previo con anticuerpos anti-receptor IL-2 y bolus de metilprednisolona recientes).

En definitiva, se exponen una forma de presentación atípica y severa de enfermedad por CMV en dos pacientes trasplantados renales en tratamiento con tacrólimus-micofenolato-prednisona. En ambos casos el estado serológico para CMV del donante y receptor no era de riesgo elevado. La forma de debut consistió en un cuadro de hemorragia digestiva severa en ausencia de fiebre y sin evidencia previa de infección asintomática. Es posible que con la utilización de potentes esquemas de inmunosupresión en base a los nuevos fármacos inmunosupresores estemos asistiendo a un cambio epidemiológico y clí-

nico de la infección por citomegalovirus. La demostración de este hecho en series amplias permitirá replantear los protocolos de profilaxis frente al CMV en grupos de pacientes no considerados hasta ahora de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brennan DC: Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 12: 848-855, 2001.
2. Kuypers DR, Vanrenterghem Y: Prophylaxis of cytomegalovirus infection in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 13: 3012-3016, 1998.
3. 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* 15: 711-714, 2000.
4. Bienvenu B, Thervet E, Bedrossian J y cols.: Development of cytomegalovirus resistance to ganciclovir after oral maintenance treatment in a renal transplant recipient. *Transplantation* 69: 182-184, 2000.
5. Ponticelli C, Yussim A, Cambi V y cols.: A randomized, double-blind trial of basiliximab immunoprophylaxis plus triple therapy in kidney transplant recipients. *Transplantation* 72: 1261-1267, 2001.
6. Mourad G, Garrigue V, Squifflet JP y cols.: Induction versus noninduction in renal transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 72: 1050-1055, 2001.
7. Pirsch JD: Cytomegalovirus infection and posttransplant lymphoproliferative disease in renal transplant recipients: results of the U.S. multicenter FK506. Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 68: 1203-1205, 1999.
8. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 345: 1321-1325, 1995.
9. Sollinger HW: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 60: 225-232, 1995.
10. Folkmane I, Chapenko S, Amerika D, Bicans J, Murovska M, Rosentals R: Beta-herpesvirus activation after kidney transplantation with mycophenolate mofetil-based maintenance immunosuppression. *Transplant Proc* 33: 2384-2385, 2001.
11. Cailhier JF, Boucher A, Beliveau C y cols.: CMV in kidney transplants in the tacrolimus-mycophenolate era. *Transplant Proc* 33: 1196-1197, 2001.
12. Giral M, Nguyen JM, Daguin P y cols.: Mycophenolate mofetil does not modify the incidence of cytomegalovirus (CMV) disease after kidney transplantation but prevents CMV-induced chronic graft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 12: 1758-1763, 2001.
13. Palmer SM, Baz MA, Sanders L y cols.: Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. *Transplantation* 71: 1772-1776, 2001.
14. Slifkin M, Tempesti P, Poutsiaika DD, Snyderman DR: Late and atypical cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 33: 62-68, 2001.
15. Helderman JH, Goral S: Gastrointestinal complications of transplant immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 13: 277-287, 2002.