



Microangiopatía trombótica asociada a infección por citomegalovirus como manifestación clínica inicial de primoinfección por VIH

V. Esteve, E. Reynaga* y X. de las Cuevas

Servicio de Nefrología. Servicio de Medicina Interna*. Consorci Sanitari de Terrassa.

Sr. Director:

La microangiopatía trombótica incluye dos entidades, la púrpura trombótica - trombocitopénica (PTT) y el síndrome hemolítico urémico (SHU), ambas caracterizadas por la presencia de trombopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada a lesiones en diversos órganos^{1,2}.

Un paciente de 28 años de edad, sin antecedentes patológicos de interés ni hábitos tóxicos conocidos, había acudido a su médico de cabecera tres semanas antes por febrícula y odinofagia, orientándose como cuadro de faringoamigdalitis aguda e iniciando tratamiento médico con ibuprofeno y amoxicilina-clavulánico durante una semana. Por persistencia de astenia y malestar general se inició estudio ambulatorio, destacando en una analítica realizada únicamente alteración de las enzimas hepáticas sugestivas de hepatitis aguda (GOT 2065 U/L, GPT 3290 U/L). Las serologías cursadas para virus de Epstein Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), virus de la hepatitis A (VHA), hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC) fueron todas ellas negativas. Unas serologías realizadas dos meses antes con motivo de una donación sanguínea voluntaria habían resultado negativas para lúes, VHB, VHC y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Acudió al hospital por empeoramiento del estado general y vómitos. En la exploración física inicial destacaba febrícula, ictericia conjuntival y presencia de petequias en cara, tronco y ambas extremidades superiores. El hemograma mostraba 11.000 Leucos con fórmula normal, hemoglobina 14,2 g/100 ml, Hematocrito 41% y 12.000 plaquetas, con pruebas de coagulación normales. En la bioquímica sanguínea existía insuficiencia renal sin alteraciones en el ionograma (urea 67,9 mg/ dL, creatinina 3,3 mg/dL), alteración de enzimas hepáticas (GOT 163 U/L, GPT 229 U/L, GGT 130 U/L), elevación importante de los

niveles de LDH (4460 U/L) y bilirrubina total (6,25 mg/dL). La extensión en sangre periférica mostró esquistocitos. La exploración neurológica inicial era normal, presentando a las pocas horas de su llegada al hospital fiebre, anemia importante (Hemoglobina 7,9 g/ 100 mL, Hto 24%) y rápido deterioro neurológico con desorientación temporo-espacial, agitación psicomotriz, afasia de expresión y hemiparesia braquial derecha. El paciente fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos, siendo necesaria la instauración de drogas vasoactivas para el control hemodinámico, ventilación mecánica no invasiva e inicio de hemodiálisis por oligoanuria y sobrecarga de volumen. Un TAC craneal no mostró alteraciones significativas. Se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro con piperacilina-tazobactam, transfusión de varios concentrados de hemáties, bolus de corticoides e infusión seriada de plasma fresco congelado. Los cultivos bacteriológicos realizados en sangre y orina, así como el estudio inmunológico, que incluía la determinación de Ac anti MBG, Ac- anticardiolipina, ANA, ANCA, dosificación de inmunoglobulinas y complemento, resultó negativo. El fondo de ojo reglado mostró lesiones compatibles con vasculitis microangiopática y posteriormente se confirmó una antigenemia IgM positiva para CMV y una serología positiva para VIH mediante las técnicas de enzimoanálisis y Western-Blot con carga viral de 720 copias/ mL y población linfocitaria de CD4 de 754 m/L. A los pocos días el paciente evolucionó de forma satisfactoria, sin evidencia de déficit neurológico, con normalización del número de plaquetas y cifras de hemoglobina, disminución significativa de los valores plasmáticos de LDH, desaparición de esquistocitos en sangre periférica y recuperación «ad integrum» de la función renal. Se decidió cobertura antiviral con Ganciclovir durante tres semanas e inicialmente se demoró el tratamiento antiretroviral por la carga viral y el número de linfocitos. Posteriormente el paciente fue dado de alta hospitalaria.

El hallazgo de anemia hemolítica con hemáties fragmentados, trombocitopenia con pruebas de coagulación normales, fiebre, trastornos neurológicos e insuficiencia renal constituyen los cinco datos clásicos inicialmente descritos por Moskowitz de la PTT³. Afecta más a adultos jó-

Correspondencia: Dr. Vicente Esteve Simo
Servicio de Nefrología
Hospital Consorci Sanitari de Terrassa
Ctra Torrehonica s/n. Sabadell
08227 Barcelona

venes y es característica la particular predilección por el sistema nervioso central, encontrando desde cambios leves en el estado mental hasta signos focales fluctuantes e incluso situaciones de coma. En adultos, constituye una entidad infrecuente, con diversas formas de presentación y un pronóstico no tan favorable. A pesar de que la mayoría son idiopáticas, un gran número de entidades se han visto asociadas a este proceso. Las principales causas conocidas engloban factores genéticos (deficiencia de Factor V de Leiden, déficit de ADAMTS 13), procesos neoplásicos, anticonceptivos, diversos fármacos inmunosupresores, enfermedades sistémicas de origen inmunológico e infecciones, tanto víricas como bacterianas⁴⁻⁸.

La mayoría de las infecciones por CMV en la población general son asintomáticas. La primoinfección sintomática en adultos inmunocompetentes cursa con un cuadro de astenia, febrícula y malestar general que suele acompañarse de alteraciones hepáticas. En los pacientes inmunocomprometidos la afectación por CMV suele ser sintomática y aparece en estados avanzados de inmunosupresión, siendo la afectación retiniana, gastrointestinal, suprarrenal y del SNC particularmente graves y frecuentes^{11,12}. El diagnóstico de las infecciones por CMV se comprueba mediante el aislamiento y la identificación del virus, si bien un método útil para diferenciar las primoinfecciones de las reactivaciones lo constituye la serología¹³, siendo los resultados difíciles de interpretar, dada la elevada prevalencia de CMV en la población asintomática.

La PTT constituye una causa importante de fracaso renal agudo en pacientes VIH^{14,15}. Puede aparecer asociada al propio virus o bien como consecuencia de una infección oportunista en un paciente VIH. La presencia de PTT en éstos últimos casos, le confiere un peor pronóstico, con una elevada mortalidad asociada^{16,17}. El uso de las terapias plasmáticas ha modificado el pronóstico y la supervivencia de las microangiopatías de forma considerable¹⁸. A pesar del tratamiento son frecuentes las recidivas, requiriendo entonces nuevas tandas de tratamiento. La plasmaféresis constituye un tratamiento útil en aquellos casos primarios o idiopáticos, mientras que el uso de infusiones de plasma fresco congelado parece resultar eficaz en los casos secundarios, especialmente en aquellos con infección por VIH¹⁹⁻²¹.

En resumen, describimos el caso de un paciente diagnosticado casualmente de una primoinfección por VIH tras presentar como manifestación clínica inicial, una microangiopatía trombótica asociada a una infección aguda por citomegalovirus, en base a los hallazgos clínicos y los datos de laboratorio descritos anteriormente y ante la ausencia de manifestaciones clínicas y datos de laboratorio sugestivos de enfermedad sistémica autoinmune, que presentó una evolución clínica favorable tras tratamiento antiviral, infusión de plasma fresco congelado y corticoides. Tras el hallazgo casual en nuestro paciente, se debería va-

lorar siempre la infección por VIH entre las potenciales causas de PTT, así como considerar la determinación del VIH de forma rutinaria como parte inicial en el despistaje de dicha enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G: Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 60 (3): 831-46, 2001.
2. Remuzzi G: HUS and TTP: Variable expression of a single entity. *Kidney Int* 32 (2): 292-308, 1987.
3. Amorosi E, Ultmann J: Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 16 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 45: 139, 1966.
4. Tostivint I, Mougnot B, Flahault A, Vigneau C, Cosata MA, Haymann JP, Sraer JD, Rondeau E: Adult haemolytic syndrome and uraemic syndrome: Causes and prognostic factors in the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 17 (7): 1228-34, 2002.
5. Remuzzi G, Galbusera M, Noris M: Von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS 13) is deficient in recurrent and familial thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome. *Blood* 100 (3): 778-85, 2002.
6. Gottschall JL, Neahrng B, McFarland, JG y cols.: Quinine induced immune thrombocytopenia with haemolytic uremic syndrome: clinical and serological findings in nine patients and review of the literature. *Am J Hematol* 47 (4): 283-89, 1994.
7. Badesha PS, Salkayen MG: Haemolytic uremic syndrome as a presenting form of HIV infection. *Nephron* 72 (3): 472-5, 1996.
8. Constantinescu Ar, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, Trachtmann H: Non enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis* 43 (6): 976-82, 2004.
9. Crowley B, Dempsey J, Olujuhngbe A, Khan A, Mutton K, Hart CA: Unusual manifestations of primary cytomegalovirus infection in patients without HIV infection and without organ transplants. *J Med Virol* 68 (2): 237-40, 2002.
10. Bonnet F, Neau D, Viillard JF, Morlat P, Ragnaud JM y cols.: Clinical and laboratory findings of cytomegalovirus infections in 115 hospitalized non-immunocompromised adults. *Ann Med Interne (Paris)* 152 (4): 227-35, 2001.
11. Bonnet F, Neau D, Viillard JF, Morlat P, Ragnaud JM, Dupon M y cols.: Hematological and immunologic manifestations of primary cytomegalovirus infections in non-immunocompromised hospitalized adults. *Rev Med Interne* 21 (7): 586-94, 2000.
12. Becker S, Fusco G, Fusco J, Balu R, Gangjee S, Brennan C, Feinberg J: HIV-associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: an observational study. *Clin Infect Dis* 39 (Supl. 5): 67-75, 2004.
13. Abraham B, Baud O, Bonnet E, Roger PM, Chossat I, Merle C, Reynes J, Groupe Infection -sud: Thrombotic microangiopathy during HIV infection. A retrospective study performed in infectious disease units in southern France. *Presse Med* 30 (12): 581-5, 2001.
14. Ucar A, Fernández HF, Byrness JJ, Lian EC, Harrington WJ Jr.: Thrombotic microangiopathy and retroviral infection: a 13-year experience. *Am J Hematol* 45 (4): 304-9, 1994.
15. Peraldi MN, Maslo C, Akposso K, Mougnot B, Rondeau E, Sraer JD: Acute renal failure in the course of HIV infection: a single-institution retrospective study of ninety-two patients and sixty renal biopsies.

16. Thompson CE, Damon LE, Ries CA, Linker CA: Thrombotic microangiopathy in the 1980's: clinical features, response to treatment and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic. *Blood* 80 (8): 1890-5, 1992.
17. Rothele E, Krumme B, Rump LC: Design of the prospective randomised study for the treatment of patients with thrombotic microangiopathy. PRODRONI Study Group. *Ther Apher* 4 (5): 327-31, 2000.
18. Nguyen TC, Stegmayr B, Busund R, Buchman TE, Carcillo JA: Plasma therapies in thrombotic syndromes. *Int J Artif Organs* 28 (5): 459-65, 2005.
19. Novtzky N, Thomson J, Abrahams L, Toit C, McDonald A: Thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with retroviral infection is highly responsive to plasma infusion therapy. *British J Hematol* 128 (3): 373, 2005.