



## CASOS CLÍNICOS

# Perforación de vesícula biliar en el seno de una infección por citomegalovirus en trasplante renal

A. Franco, M. Planelles\*, J. de Juan, A. Payá\*, S. Ceballos\* y J. Olivares

\*Servicio de Nefrología y Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Alicante.

### RESUMEN

Se describe el caso de un receptor de trasplante renal con serología CMV positiva que desarrolló una infección por CMV que provocó una colecistitis alitiásica, con posterior perforación de la vesícula biliar. En el momento de su ingreso la antigenemia CMV era negativa, efectuándose el diagnóstico de infección por CMV al evidenciar numerosas inclusiones citomegálicas en las células endoteliales de la pieza de colecistectomía.

Se inició tratamiento con Ganciclovir iv en el momento del diagnóstico, que fue ineficaz ya que posteriormente el paciente presentó una pancreatitis aguda necrotizante (grado E de Baltazar), también por la acción del CMV y posteriormente una sobreinfección por *aspergillus* falleciendo el enfermo en el seno de un fracaso multiórganico. En los estudios histológicos efectuados se objetiva la presencia de inclusiones citomegálicas en vesícula biliar y páncreas entre otros órganos, así como *aspergilosis* invasiva en pulmón y miocardio.

Palabras clave: **Trasplante renal. CMV. Perforación biliar. Aspergilosis.**

### PERFORATION OF THE ACALCULOUS GALLBLADDER IN A RENAL TRANSPLANT RECIPIENT WITH CMV INFECTION

### SUMMARY

We report the case of a renal transplant recipient who developed acute acalculous cholecystitis resulting in gallbladder perforation. At admission CMV antigenemia was negative. Emergency laparotomy was performed and showed the gallbladder to be infarcted with a perforation. The abdominal cavity contained two litres of sterile bilious fluid. The pathological report showed frequent endothelial cells contained intranuclear and intracytoplasmic inclusion (fig. 1).

Treatment with Ganciclovir iv was started after diagnosis, but a computerized tomography scan demonstrated severe acute pancreatitis (grade E. Baltazar). The patient developed multiorgan failure and died on 19<sup>th</sup> day after surgery.

Necropsy showed cytomegalic inclusions in pancreas (fig. 2), gastrointestinal tract, lung and graft. A necrotizing pneumonia with Mycotic spores and hiphae was seen. *Aspergillus* was also observed in myocardium (fig. 3).

Key words: **Renal transplantation. CMV. Gallbladder perforation. Aspergilosis.**

**Correspondencia:** Antonio Franco Esteve  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario de Alicante  
Maestro Alonso, 109  
03010 Alicante  
E-mail: francoant@gva.es

## INTRODUCCIÓN

El CMV es un virus DNA de la familia de los betaherpes viridae<sup>1</sup> y es considerado el agente infeccioso causante de mayor morbilidad en receptores de trasplante renal<sup>2</sup>. Los principales factores de riesgo descritos para el desarrollo de una infección severa por CMV son el uso de importante inmunosupresión, con anticuerpos mono o policlonales, y la recepción de un injerto de donante CMV seropositivo por un receptor seronegativo<sup>3</sup>.

El CMV provoca un cuadro infeccioso que puede afectar con frecuencia a órganos como pulmón, tubo digestivo, hígado e incluso el propio injerto<sup>4</sup>, aunque raramente a otros como páncreas y vesícula biliar<sup>5,6</sup>, junto con una inmunomodulación que por un lado favorece el desarrollo de rechazo agudo<sup>7</sup> y por otro produce un efecto inmunosupresor que condiciona la aparición de sobreinfecciones por organismos oportunistas como *aspergillus* y *neumocistis carinii*<sup>8,9</sup>.

El ganciclovir por vía intravenosa es el tratamiento de elección de la infección por CMV y ha permitido un cambio sustancial en el pronóstico de estos enfermos<sup>10</sup>.

La perforación de la vesícula biliar, en ausencia de tratamientos laparoscópicos<sup>11</sup>, es una complicación casi exclusiva de las colecistitis agudas, acompañadas o no de colelitiasis<sup>12</sup>, aunque otras etiologías como la invasión metastásica de la pared o traumáticas han sido publicadas<sup>13,14</sup>.

Dos grupos de pacientes tienen un mayor riesgo de colecistitis aguda alitiásica, aquellos con enfermedades sistémicas como la diabetes o vasculopatías periféricas, y enfermos que reciben inmunosupresores de forma crónica<sup>15</sup>. Los receptores de trasplante renal presentan ambos factores de riesgo, por lo que han sido comunicados algunos casos de perforación biliar alitiásica en este grupo de pacientes<sup>16,17</sup>.

Describimos el caso de un paciente con trasplante renal que desarrolló una infección por CMV, que produjo una perforación biliar alitiásica, posteriormente una pancreatitis aguda necrotizante y por último un fracaso multiorgánico en el seno de una infección invasiva por CMV y *aspergillus* a pesar del tratamiento recibido.

## CASO CLÍNICO

Enfermo de 56 años con insuficiencia renal crónica de etiología no filiada, en programa de hemodiálisis desde hace 2 años. Antecedentes personales de hipertensión arterial, gonartrosis bilateral y malformación congénita de pie derecho. Serología IgG CMV positiva.

Recibió un trasplante renal de cadáver 45 días antes del ingreso, siendo una mujer de 51 años con serología CMV positiva, fallecida por traumatismo craneoencefálico, con la que compartía tres identidades HLA. La inmunosupresión se efectuó con ciclosporina, micofenolato y esteroides. El paciente presentó una necrosis tubular que evolucionó favorablemente y alcanzó una Creatinina sérica de 2,6 mg/dl. Quince días después presentó un deterioro de la función renal con incremento de la Creatinina hasta 3,6 mg/dl por un rechazo agudo bordeline, que se resolvió con 3 bolus de 500 mg de metilprednisolona.

Ingresó por dolor abdominal difuso de tres días de evolución y en la exploración física se objetivó un abdomen doloroso a la palpación superficial, con ausencia de ruidos peristálticos. TA: 105/70 mmHg, FC: 112 lpm y T<sup>a</sup>: 37,8 °C. En la analítica practicada: Leucocitos: 6.590 (94% Neutrófilos), Hb: 14 gr/dl, Hto: 42%, Urea: 156 mg/dl, Cr: 4,3 mg/dl, Na: 127 meq/dl, K: 4,2 meq/dl, BT: 2,8 mg/dl, BD: 1,7 mg/dl, Amilasa: 31 U/l, GOT: 39 U/l, GPT: 41 U/l, PCR: 30,7 mg/dl (rango 0-1). Estudio de coagulación: APTT: 42,9, Índice de Quick: 59%. Antigenemia CMV: 0 células/200.000 leucocitos. El TAC evidencia líquido libre peritoneal. En la laparotomía de urgencia se objetivó una colecistitis gangrenosa, sin evidencia de litiasis, perforación de la vesícula biliar y ascitis biliosa de 2.000 cc, cuyo cultivo bacteriológico fue negativo. El informe anatomopatológico, 7 días después, confirma estos hallazgos y en la pared se observan numerosas células con inclusiones nucleares y citoplásmicas por CMV, que afecta principalmente a células endoteliales y pericitarias (fig. 1). En ese momento se evidencia una antigenemia CMV: 20 células/200.000 y una carga viral: 1.120  $\square$  10<sup>3</sup> copias.

El paciente recibió tratamiento con meropenem desde el ingreso y ganciclovir iv a partir del séptimo día, tras el diagnóstico anatomopatológico. Se inició nutrición parenteral en el postoperatorio inmediato, que se mantuvo durante una semana y se retiró ante el inicio de tolerancia digestiva y mejoría clínica del paciente.

El undécimo día post-cirugía, el enfermo presenta desorientación temporo-espacial e inestabilidad hemodinámica. En la analítica se objetivó Leucocitos: 920 (610 Ne), Pla $\square$ : 35.000, Cr: 3,5, Urea: 191, Hto: 37%, Hb: 9,2, Amilasa: 83, Lipasa: 60, BT: 0,9, GOT: 170, GPT: 38. Ante la sospecha de perforación de víscera hueca se efectuó un TAC abdominal que evidencia una pancreatitis aguda grado E de Baltazar.

El paciente desarrolla un fracaso multiorgánico y fallece 19 días después de la intervención.

La necropsia objetivó una necrosis del tejido peripancreático, con un infiltrado linfocitario en el intersticio del parénquima, concordante con pancreatitis, objetivándose en las células acinares y de los islotes de Langerhans inclusiones citomegálicas (fig. 2). Se observó la presencia de CMV en las luces vasculares de la serosa y áreas ulceradas de la mucosa del intestino grueso, esófago, estómago e intestino delgado. En pulmón se evidenció una neumonía necrotizante con presencia de CMV y de invasión bronquiolar y vascular por hifas y esporas micóticas compatibles con *Aspergillus*. En el corazón se objetivó una miocarditis intersticial, con áreas de necrosis miocárdica colonizadas por *Aspergillus* (fig. 3). En el riñón trasplantado se demostró la presencia de CMV en el endotelio glomerular.

## DISCUSIÓN

Se han descrito pocos casos de perforación de la vesícula biliar por colecistitis aguda alitiásica en pacientes con trasplante renal<sup>15-17</sup>. La etiología de dicha perforación fue variada: así Uchida describe un caso en el post-trasplante inmediato por depósito de  $\beta$  2 microglobulina en la pared arterial<sup>16</sup>, Feltas otro caso de etiología incierta<sup>15</sup> y Hopkinson dos que achaca a estrés postoperatorio aso-

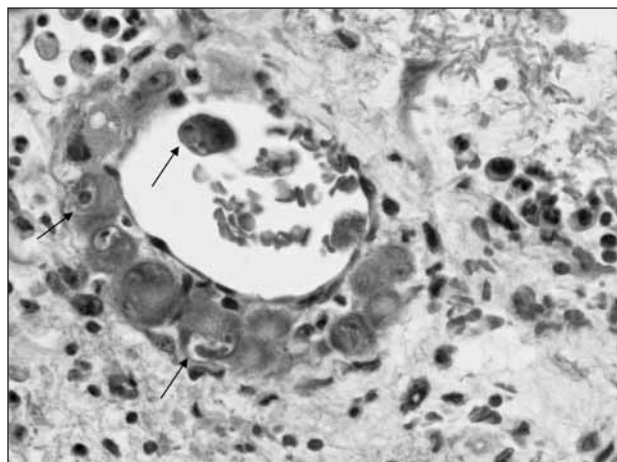


Fig. 1.—Pared de vesícula biliar. (Hematoxilina-Eosina, 400  $\square$ ). Vaso submucoso con presencia de inclusiones citoplasmáticas y nucleares por citomegalovirus en células endoteliales y pericitarias.

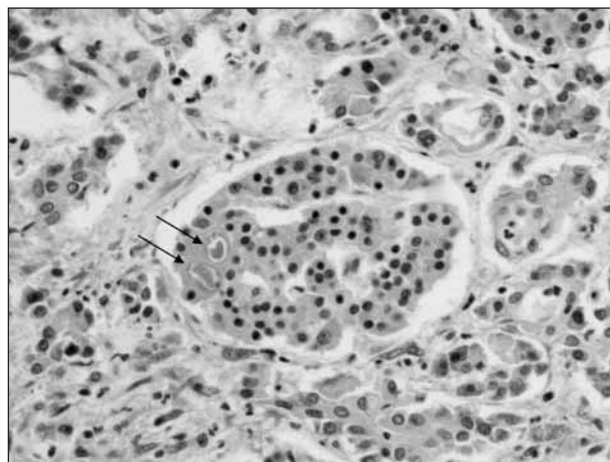


Fig. 2.—Páncreas. (Hematoxilina-Eosina, 200  $\square$ ). Inclusiones por CMV en islotes de Langerhans.

ciado a la medicación inmunosupresora<sup>17</sup>. En ninguno de los casos descritos se evidenciaron inclusiones citomegálicas en las piezas histológicas extirpadas<sup>15-17</sup>. Blumberg y cols. presentan el caso de un portador del síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida que presentó una colecistitis gangrenosa alitiásica en el seno de una infección por CMV, pero diversos gérmenes como Klebsiella, Pseudomona y Criptococo también fueron aislados en la vesícula biliar extirpada<sup>18</sup>. En nuestro paciente la causa de esta rara entidad fue la infiltración del endotelio arterial por CMV, sin objetivar litiasis ni datos que avalaran la presencia de una colecistitis aguda de origen bacteriano.

La antigenemia CMV, que consiste en la detección de proteínas víricas tardías (pp. 65) que se expresan a las pocas horas de la reactivación viral, es el método actual utilizado para el diagnóstico precoz de infección por CMV, debido a su alta sensibilidad, entre el 60-80%<sup>19</sup>. En nuestro caso el diagnóstico se efectuó tras el estudio de la pieza histológica, ya que la antigenemia CMV en el momento del ingreso fue negativa. Posteriormente se positivizó y el receptor presentó en dicho momento una muy elevada carga viral. La sensibilidad de esta prueba es todavía mayor que la de la antigenemia, por lo que esta determinación podría haber sido positiva en nuestro paciente en el momento del ingreso, pero su baja especificidad le resta utilidad diagnóstica<sup>20</sup>.

El paciente evolucionó después de la colecistectomía de manera favorable, ya que se logró incluso la retirada de la nutrición parenteral. Posteriormente presentó una pancreatitis aguda por CMV. La pancreatitis aguda es una entidad rara en el trasplante renal, con una incidencia del 1% y con una mortalidad de hasta el 80%, según Fernández Cruz y cols.<sup>6</sup>. Se han descrito varios casos de pancreatitis aguda, en el seno de infección por CMV<sup>6,21</sup>, cuyo mecanismo patogénico es la invasión directa del órgano por el virus de acuerdo con Renning y cols.<sup>22</sup>.

La infección por CMV marcó la evolución de nuestro paciente, por un lado al producir una enfermedad invasi-

va diseminada y por otro lado al favorecer la posterior infección por *Aspergillus*<sup>8,9</sup>.

La incidencia de aspergilosis invasiva en receptores de trasplante renal es baja, del 0,9% según un estudio multicéntrico realizado en nuestro país, pero con una mortalidad alta, del 67%<sup>23</sup>. Nuestro paciente reunía múltiples factores de riesgo para su desarrollo como son: la reintervención quirúrgica, la infección CMV, insuficiencia renal, neutropenia y recibir altas dosis de esteroides<sup>24</sup>, pero consideramos la aspergilosis invasiva únicamente como una contribución final al desenlace del cuadro clínico. La aspergilosis se extendía incluso a miocardio, colonizando áreas de necrosis miocárdica, lo que indica su extensión, aunque el páncreas no estaba afectado.

El tratamiento con ganciclovir iv se inició en el momento del diagnóstico, siete días después del ingreso, lo

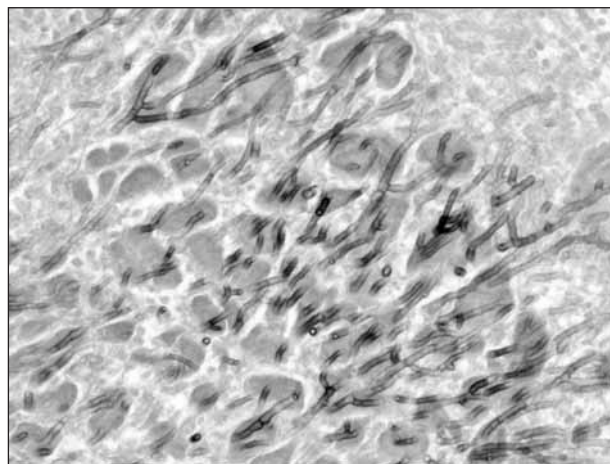


Fig. 3.—Miocardio. Tinción de Grocott, 400  $\square$ . Invasión miocárdica por *Aspergillus*.

que pudo conllevar la mala evolución del paciente. Los hallazgos de la necropsia confirman sin lugar a dudas el fracaso terapéutico, quizá condicionado por una resistencia al fármaco<sup>25</sup>, ya que el paciente no tenía ninguno de los factores de riesgo descritos para el desarrollo de una infección por CMV severa<sup>3</sup>.

El caso descrito recuerda la capacidad patógena del CMV a pesar del avance experimentado en los métodos para su diagnóstico y en su tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Crumpacker CS: Cytomegalovirus. En: Enfermedades Infecciosas: principios y Práctica por Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (ed). Filadelfia, Editorial Médica Panamericana. 1938-54, 2000.
2. Brennan DC: Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Society Nephrol* 12: 848-55, 2001.
3. Martin M: Prophylactic cytomegalovirus management strategies. *Transplant Proc* (Supl. 1): 23-7, 1995.
4. Simmons RL, Matas AJ, Rattassi LC, Balfour HM, Howard RJ, Najarian JS: Clinical characteristics of the lethal Cytomegalovirus infection following renal transplantation. *Surgery* 82: 537-48, 1977.
5. Starzl T, Porter KA, Schroter G, Corman J, Growth C, Sharp HL: Auptopsy findings in a long-surviving liver recipient. *N Engl J Med* 289: 82-4, 1973.
6. Fernández-Cruz L, Targarona EM, Cugat E, Alcaraz A, Oppenheimer F: Acute pancreatitis after renal transplantation. *Br J Surg* 76: 132-1135, 1989.
7. Kashyap R, Shapiro R, Jordan M, Randhama PS: The Clinical significance of cytomegalovirus viral inclusions in the allograft kidney. *Transplantation* 67: 98-103, 1999.
8. Patel R, Payá CV. Infections in solid organ transplant recipients of kidney transplant. *Clin Infect Dis* 16: 677-688, 1993.
9. Nampoory MRW, Khan ZU, Johnny KV, Constandin JN, Gupta RK, Al-Muzari I, Samhan M, Mozavi M, Chugh TD: Invasive fungal infection in renal transplant recipients. *J Infect* 33: 95-101, 1996.
10. Crumpacker CS: Drug therapy: Ganciclovir. *N Engl Med* 335: 721-9, 1996.
11. Hui TT, Giurgiu DI, Margulies DR, Takagi S, Iida A, Phillips EH: Iatrogenic gallbladder perforation during laparoscopic cholecystectomy: etiology and sequelae. *Am Surg* 65: 944-8, 1999.
12. Bedirli A, Sakrak O, Sozuer EM, Kerek M, Giuler I. Factors effecting the complications in the natural history of acute cholecystitis. *Hepatogastroenterology* 48: 1275-8, 2001.
13. Velez SE, Llaryora RG, Lerda FA: Laparoscopy cholecystectomy impenetrating trauma. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 9: 291-3, 1999.
14. Trompetas V, Varsamidakis N, Choreutaki T, Kalokerinos E: Gallbladder perforation associated with metastatic invasion from esophageal carcinoma. *Am J Gastroenterol* 98: 698-9, 2003.
15. Feltis BA, Lee DA, Gruessner RW: Acute acalculous cholecystitis resulting in gallbladder perforation in a solid organ transplant recipient: a case report. *Clin Transplant* 12: 278-80, 1998.
16. Uchida H, Morioka H, Ogawa N, Tomikawua S, Beck Y, Nomura Y, Aqndoh Y, Meigata K, Ohtsubo O: Biliary tract complications in renal allograft recipients: two case reports. *Transplant Proc* 32: 1898-900, 2000.
17. Hopkinson GB, Crowson MC, Barnes AD: Perforation of the acalculous gallbladder following renal transplantation 17: 2014-5, 1985.
18. Blumberg RS, Kelsey P, Perrone T, Dickersir R, Laquaglia M, Ferruci J: Cytomegalovirus and cryptosporidium-associated acalculous gangrenous cholecystitis. *Am J Med* 76: 1118-23, 1984.
19. Gómez E, De Oña M, Escalada P, Melón S, Aguado S, Villar H, Martínez A, Tejada F, Gago E, Álvarez Grande, J: Diagnóstico rápido de la infección por cytomegalovirus en el trasplante renal. *Nefrología* 13: 467-74, 1993.
20. Miller MJ, Bovey S, Pado K, Bruckmer DA: Wagarea Application of PCR to multiple specimen types for diagnosis of cytomegalovirus infection: comparison with cell culture and shell vial assay. *J Clin Microbiol* 5-10, 1994.
21. Parham DM: Post-transplantation pancreatitis associated with cytomegalovirus (report of a case). *Human Pathology* 12: 663-5, 1981.
22. Renning JA, Warden GD, Stevens LE, Reemtsma K: Pancreatitis after renal transplantation. *Am J Surg* 123: 293-6, 1972.
23. Muñoz P, Torres J, Bouza B, Moreno A, Echaniz A, Fortun J and the Spanish Group for infections in transplant patients: a large multicentric study. Invasive aspergillosis in transplant recipients. New Orleans: 36 ICAAC Meeting, 1996.
24. Patel R: Infections in recipients of kidney transplant. *Infect Dis Clin North Am* 15: 901-52, 2001.
25. Limaje AP: Ganciclovir-resistant cytomegalovirus in organ transplant recipient. *CID* 35: 866-72, 2002.