

# Enfermedad letal por citomegalovirus después del trasplante renal

R. SOLA \*, F. ALGABA \*\*, J. A. BALLARIN \* Y G. DEL RIO \*.

\* Servicio de Nefrología. \*\* Sección Anatomía Patológica. Fundación Puigvert. Barcelona.

## RESUMEN

Se describe el caso de una infección por citomegalovirus en una paciente trasplantada renal. La participación pulmonar, digestiva, urinaria y hepática con gran componente colostático, definieron el carácter letal de la infección. El diagnóstico se basó en la positivización del título de anticuerpos, el aislamiento del virus a partir de la orina de la paciente y los hallazgos de inclusiones víricas citomegálicas en el estudio necrópsico.

A pesar de las medidas profilácticas aplicadas de las posibles complicaciones, no se consiguió frenar la evolución fatal del propio proceso infeccioso.

Palabras clave: Citomegalovirus. Trasplante renal.

## LETHAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AFTER RENAL TRANSPLANTATION

### SUMMARY

The case history of a primary infection due to cytomegalovirus in a previously serum-negative female patient who had had renal transplantation, is described.

It was not possible to determinate whether the contagion mechanisms were due to the blood transfusions received, or to the renal graft. The diagnosis was made on the basis of the positivization of the antibodies títel, the isolation of the virus from the patient's urine and the cytomegalic viric inclusions in the necroptic study.

In spite of the prophylactic measures taken against possible complications, we were not able to stop the fatal evolution of the infectious onset.

Key words: Cytomegalovirus. Renal transplantation.

## INTRODUCCION

Las infecciones víricas en los pacientes que han recibido un trasplante renal son frecuentes, principalmente las producidas por el citomegalovirus. Este tipo de infecciones pueden dar una sintomatología variada que en algunos casos pueden llegar a producir la muerte del paciente. Sin embargo, en nuestra experiencia sólo habíamos observado formas clínicas leves o asintomáticas.

En este trabajo se describe una infección letal por citomegalovirus con participación multisistémica en una paciente trasplantada renal.

## EXPOSICION DEL CASO

Mujer de 49 años de edad, en programa de hemodiálisis periódicas desde 1973 por nefroangioesclerosis, a la que se practicó nefrectomía bilateral un año más tarde por hipertensión arterial severa, renino-dependiente. Por este motivo fue necesario transfundir a la paciente en 74 ocasiones, siendo negativos los anticuerpos anti-HLA postransfusionales.

En 1974 padeció una hepatitis aguda con HBsAg positivo que, posteriormente, se negativizó. Desde este momento presentó una hepatomegalia de dos traveses de dedo y una ligera elevación de las transaminasas.

En 1982 recibió un trasplante renal con un riñón procedente de donante cadáver. Durante la intervención fue transfundida con 1.000 ml. de sangre total. Por un hematoma importante en la zona quirúrgica volvió a transfundirse de nuevo a los 2 y 24 días después del trasplante.

A los 15 días de la intervención presentó una crisis de

Recivido: 26-X-1982.  
En forma definitiva: 16-XII-1982.  
Aceptado: 20-XII-1982.

Correspondencia: Dr. R. Solá Puigjaner. Fundación Puigvert. Cartagena, 340. Barcelona-25.

intolerancia aguda que se trató con un curso alto de corticoides. La azatioprina administrada (2-2,5 mg/kg/día) tuvo que suspenderse al mes del trasplante por ligera leucopenia ( $3.700 \text{ leuc/mm}^3$ ) de la que se recuperó inmediatamente, reinstaurándose nuevamente el tratamiento con esta droga a la dosis anterior.

La paciente reingresó de nuevo a los 45 días de haberse practicado el trasplante renal por presentar hipertermia ( $40^\circ \text{ C}$ ), malestar general, ligeras molestias urinarias y tos seca poco importante. De la orina de la paciente se aisló una *E. coli* que posteriormente se negativizó al ser tratada con cefoxitina, a pesar de lo cual persistió el síndrome febril acompañado de dolores óseos en ambas rodillas. La radiografía de tórax fue normal y los hemocultivos seriados fueron negativos para bacterias y hongos. Diez días después presentó una leucopenia importante ( $2.200 \text{ leuc/mm}^3$ ) con marcada desviación a la izquierda, por lo que se suprimió la administración de azatioprina. Se mantuvo al corticoterapia con la dosis basal de 0,25 mg/kg/día. Al mismo tiempo presentó una ligera elevación de las transaminasas, ya previamente alteradas, de las fosfatasas alcalinas, de la bilirrubinemia, principalmente a expensas de la directa, de las  $\gamma\text{GT}$  y LDH. El recuento de plaquetas fue normal.

En este momento se instauró una disnea de reposo progresiva que exigió oxigenoterapia, con lo que se mantuvo la  $\text{pO}_2$  normal en sangre arterial. La radiografía pulmonar mostraba un edema basal que posteriormente se generalizó (Fig. 1). La paciente no presentaba otra patología que justificara este edema pulmonar. El cultivo de esputo mostró la flora saprofita habitual.

El síndrome febril persistió, las pruebas hepáticas empeoraron (bilirrubinemia total 13,2 mg. %, GOT 400 UI, GPT 141 UI, FA 450 UI,  $\gamma\text{GT}$  18.759 UI, LDH 2.560 UI), presentando un síndrome de hipertensión portal con ascitis, hepatomegalia de 4-5 traveses de dedo, blanda y dolorosa y esplenomegalia.

El funcionalismo renal fue normal en todo momento. Se practicó en tres ocasiones una ecografía abdominal

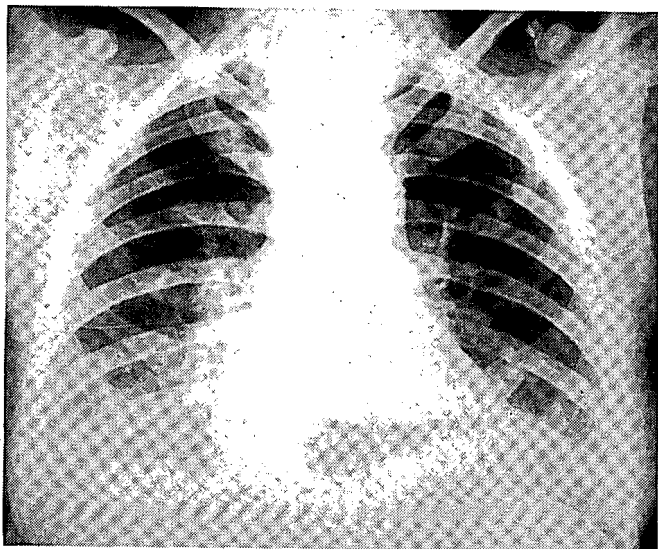


Fig. 1.—Edema basal pulmonar que posteriormente se generalizó.

para descartar una colección purulenta y asegurar la permeabilidad de las vías biliares. Asimismo, se descartó una endocarditis mediante ecocardiografía.

Las seroaglutinaciones para la *Salmonella* y la *Bruceella*, y la reacción del Paul Bunnell fueron negativas. La amilasemia y amilasuria fueron normales.

Ante la sospecha de infección por citomegalovirus fue tratada con una tríada antibiótica para evitar una sobreinfección bacteriana o fúngica, y con cimetidina para prevenir la hemorragia digestiva.

A los 17 días de su ingreso la paciente entró en shock, del cual no se recuperó a pesar de la administración de líquidos y de drogas vasopresoras. En este momento se agravó la insuficiencia respiratoria con una  $\text{pO}_2$  arterial de 42 mm. de Hg, falleciendo con marcada cianosis.

El título de anticuerpos anticitomegalovirus determinados por reacción de fijación del complemento, que previamente era negativo, fue en una determinación posterior de 1/16. Asimismo, se aisló el citomegalovirus a partir de la orina de la paciente.

La autopsia demostró marcada induración pulmonar bilateral (PI-550 gr. y PD-760 gr.) a expensas de una intensa fibrosis alveolar con infiltrado mononuclear. Dicha patología había repercutido sobre el corazón (440 gr. VD-0,7 cm.) condicionando cor pulmonale.

Estos hallazgos se correlacionan perfectamente con el cuadro de insuficiencia respiratoria que presentó la paciente y que fue la causa inmediata de su muerte.

El estudio detenido de todos los órganos nos permitió demostrar inclusiones intranucleares con halo a su alrededor en los macrófagos alveolares (Fig. 2), en las células de Von Kupffer (Fig. 3) del hígado, en las células de la mucosa de la vejiga urinaria y en células macrofágicas del tejido de granulación de una úlcera del 1/3 inferior del esófago.

El hallazgo de estas inclusiones citomegálicas pueden ser consideradas como patógenas, ya que en todos los órganos en que se han encontrado se ha observado reacción tisular bien en forma de neumonitis, bien como

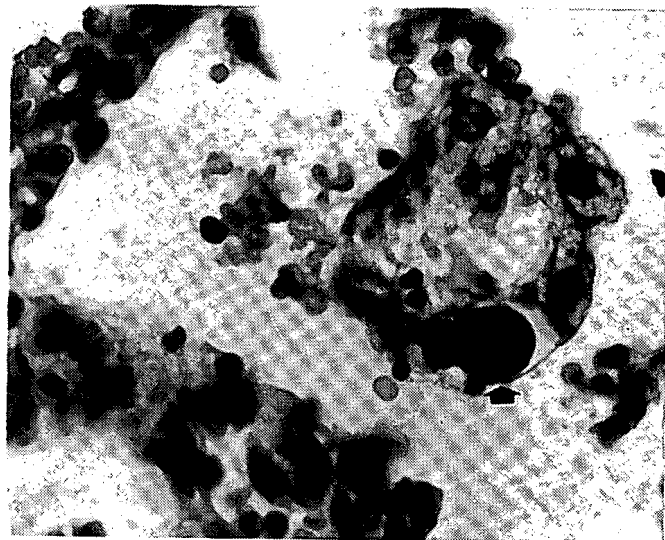


Fig. 2.—Inclusión citomegálica (con halo) en célula macrofágica intralveolar (flecha).

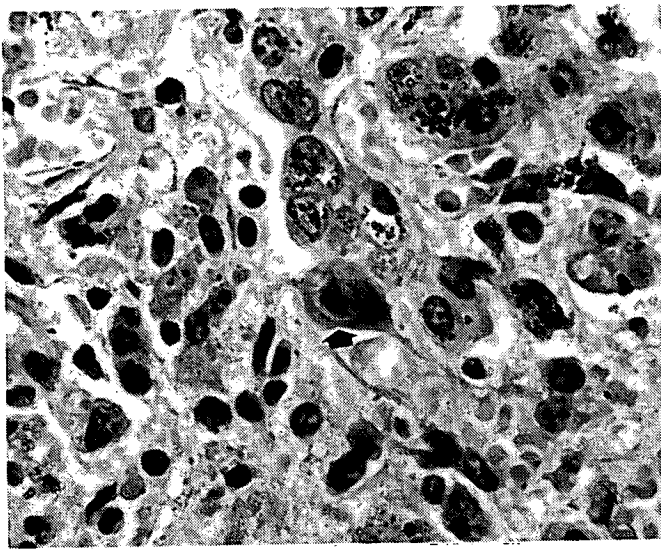


Fig. 3.—Inclusión intranuclear en célula sinusoidal (flecha) hemossiderina hepatocitaria.

necrosis hepatocelular con colapso y fibrosis, o en forma de ulceración (esófago).

Creemos que las inclusiones son de citomegalovirus porque también se encuentran algunas inclusiones intracitoplasmáticas, hecho que, junto con su tamaño es bastante típico de este virus.

Otros hallazgos de interés son la marcada esplenomegalia (640 gr.) correlacionable con la lesión hepática constituida por múltiples focos de necrosis reciente, con reacción linfomonocitaria a su alrededor; alternando con áreas de colapso parenquimatoso, que condicionan bandas irregulares de tejido conectivo que unen espacios porta y centrolobulillares.

Cabe destacar la ausencia de inclusiones víricas en el riñón trasplantado.

## DISCUSION

Las infecciones por citomegalovirus son frecuentes después del trasplante renal, con una mayor incidencia entre el segundo y cuarto mes postrasplante<sup>1-4</sup>. Se califica de primoinfección la sobrevenida a los pacientes seronegativos (con titulación de anticuerpos negativa) y de reinfección a la reactivación del virus en los pacientes que anteriormente habían tenido contacto con él (seropositivos). Esta paciente padeció al mes y medio del trasplante renal una primoinfección, ya que su título previo de anticuerpos anticitomegalovirus fue negativo.

La puerta de entrada del virus podría ser la sangre transfundida a estos pacientes o más probablemente el propio injerto renal<sup>5,6</sup>. En este caso desconocemos tanto el título de anticuerpos del donante cadáver como de la sangre administrada durante o después de la intervención.

Las reactivaciones del virus pueden ser subclínicas, mientras que las primoinfecciones acostumbran a acompañarse de sintomatología<sup>3,4,7</sup>. La clínica ofrecida es

muy variable. Así, PETERSON y col.<sup>8</sup> señalan cuatro grados de severidad: leve, caracterizada por fiebre; moderada, cuya afectación sistémica más importante es la neumonía; severa, con múltiples complicaciones orgánicas, y letal, que produce la muerte del paciente.

Como complicaciones clínicas más frecuentes se describen: la neumonía; la hemorragia intestinal; el disfuncionalismo renal imputable o no a una crisis de intolerancia; la hepatitis, que si se acompaña de gran componente colostático indica un estadio preterminal; las alteraciones hematológicas; la pancreatitis; la retinitis, y los trastornos neurológicos<sup>3,6-11</sup>. En cualquiera de estos cuadros clínicos, la sobreinfección bacteriana o fúngica, facilitadas por el propio proceso viral, ensombrece el pronóstico<sup>8,12</sup>.

En nuestra experiencia, y en la de otros grupos, no habíamos observado ningún caso clínico letal sino solamente cuadros clínicos leves o moderados<sup>13</sup>. Nosotros atribuíamos la mayor severidad de esta infección en otros centros a la aplicación de terapéuticas inmunosupresoras más severas que las empleadas en nuestro medio. Sin embargo, a pesar de que esta paciente recibió solamente un curso alto de corticoides y la dosis habitual de azatioprina, presentó el cuadro letal de infección por citomegalovirus.

Ante un cuadro clínico sospechoso podremos determinar la etiología vírica por los siguientes métodos diagnósticos: el cultivo del virus, la determinación del título de anticuerpos específicos, el examen histológico de los tejidos afectados, la determinación de los antígenos virales en las lesiones y la observación directa por microscopía electrónica del virus en los fluidos corporales<sup>14</sup>.

En nuestra paciente el diagnóstico de sospecha se basó en el síndrome febril prolongado, acompañado de dolores óseos y malestar general, la neutropenia y la afectación hepática y pulmonar, además de haberse descartado cualquier otra etiología compatible con el cuadro clínico. El gran componente colostático indicó el mal pronóstico.

El diagnóstico de certeza se realizó al aislarse el citomegalovirus a partir de la orina de la paciente y al positivizarse el título de anticuerpos. Postmortem se visualizaron las inclusiones celulares del citomegalovirus que se caracterizan por un solo cuerpo intranuclear (con un halo alrededor) y múltiples corpúsculos citoplasmáticos (hematoxilínicos), siendo las células del sistema reticuloendotelial y las epiteliales las que suelen parasitarse<sup>15</sup>.

Las medidas profilácticas consisten en seleccionar la pareja donante-receptor a fin de no injertar órganos de donantes seropositivos a receptores seronegativos, o bien, en vacunar a los enfermos en lista de espera para trasplante<sup>16,17</sup>. Nosotros no podemos aplicarlas, aunque las consideramos de gran utilidad, máxime si aumenta el número de formas clínicas letales en nuestro medio.

El tratamiento será sintomático, corrigiendo los trastornos hidroelectrolíticos, de ventilación pulmonar y de la nutrición, así como de cobertura antibacteriana y antifúngi-

ca para prevenir la sobreinfección. Para evitar el sangrado gástrico deberá administrarse cimetidina, y en caso de hemorragia deberá transfundirse o intervenir quirúrgicamente. Los inmunosupresores deben ser suspendidos, y en caso de presentarse una intolerancia aguda seremos muy cautelosos con las altas dosis de corticoides<sup>4,8,18</sup>. A pesar de haber aplicado estas medidas terapéuticas, la paciente falleció 17 días después de su ingreso por la severidad del proceso vírico.

Recientemente se han empleado antivirales como el interferon, la vidarabine y el aciclovir, con distintos resultados<sup>19</sup>.

Creemos que es imprescindible el conocimiento de esta entidad, a veces de difícil diagnóstico debido a sus múltiples facetas clínicas, puesto que, en algunos casos, el primero en nuestra experiencia, puede llegar a ser mortal máxime si no se tratan correctamente las complicaciones acompañantes.

#### BIBLIOGRAFIA

1. WHELCHER, J. D.; PASS, R. F.; DIETHELM, A. G.; WHITLEY, R. J., y ALFORD, C. A.: «Effect of primary and recurrent cytomegalovirus infections upon graft and patient survival renal transplantation». *Transplantation*, 28: 443-446, 1979.
2. BALFOUR, H. H.: «Cytomegalovirus. The troll of transplantation». *Arch. Intern. Med.*, 139: 279-280, 1979.
3. RUBIN, R. H.; BENEDICT COSIMI, A.; TOLKOFF-RUBIN, N. E.; RUSSELL, P. S., y HIRSCH, M. S.: «Infectious disease syndromes attributable to cytomegalovirus and their significance among renal transplant recipients». *Transplantation*, 24: 458-464, 1977.
4. SIMMONS, R. L.; LOPEZ, C.; BALFOUR, H.; KALIS, J.; RATAZZI, L. C., y NAJARIAN, J. S.: «Cytomegalovirus: Clinical virological correlations in renal transplant recipients». *Ann. Surg.*, 180: 623-632, 1974.
5. HO, M.; SUWAHSIRIKUL, S.; DOWLING, J. N.; YOUNG-BLOOD, L. A., y ARMSTRONG, J. A.: «The transplanted kidney as a source of cytomegalovirus infection». *N. Engl. J. Med.*, 293: 1109-1112, 1975.
6. BETTS, R. F.; FREEMAN, R. B.; DOUBLAS, G., y TALLEZ, T. E.: «Clinical manifestations of renal allograft derived primary cytomegalovirus infection». *Am. J. Dis. Child.*, 131: 759-763, 1977.
7. SUWANSIRIKUL, S.; RAO, N.; DOWLING, I. N., y HO, M.: Clinical manifestations after renal transplantation». *Arch. Intern. Med.*, 137: 1026-1029, 1977.
8. PETERSON, P. K., y SIMMONS, R. L.: «Transplantation and clinical immunology XII». *Ed. Excerpta Médica*, p. 71, Lyon, 1980.
9. DIETHELM, A. G.; GORE, I.; CHIEN, L. T.; STERLING, W. A., y MORGAN, J. M.: «Gastrointestinal hemorrhage secondary to cytomegalovirus after renal transplantation». *Am. J. Surg.*, 131: 371-375, 1976.
10. FIALA, M.; PAYNE, J. E.; BERNE, T. V.; MOORE, T. C.; HENLE, W.; MONTGOMERIE, J. Z.; CHATTARJEE, J. N., y GUZA, L. B.: «Epidemiology of cytomegalovirus infection after transplantation and immunosuppression». *J. Infect. Dis.*, 132: 421-433, 1975.
11. RICHARDSON, W. P.; COLVIN, R. B.; CHEESEMAN, S. H.; TOLKOFF-RUBIN, N. E.; HERRIN, J. T.; COSIMI, A. B.; COLLINS, A. B.; HIRSCH, M. J.; McCLUSKEY, R. T.; RUSSELL, P. S., y RUBIN, R. H.: «Glomerulopathy associated with cytomegalovirus viremia in renal allografts». *N. Engl. J. Med.*, 305: 57-63, 1981.
12. CHATTARJEE, S. N.; FIALA, M.; WEINER, J.; STEWART, J. A.; STACEY, B., y WARNER, N.: «Primary cytomegalovirus and opportunistic infections. Incidence in renal transplant recipients». *JAMA*, 240: 2446-2449, 1967.
13. CHATTARJEE, S. N., y JORDAN, G. W.: «Prospective study of the prevalence and symptomatology of cytomegalovirus infection in renal transplant recipients». *Transplantation*, 28: 457-460, 1979.
14. SIMMONS, R. L., y HOWARD, R. J.: «Surgical infectious diseases». Ed. Appleton-Century-Crofts, p. 155, Nueva York, 1982.
15. STRANO, A. J.: «Pathology annual». Ed. Appleton-Century-Crofts, p. 53, Nueva York, 1976.
16. REVILLARD, J. P.; BOSSHARD, S.; FORTIER, M.; VINCENT, C.; BETUEL, H.; AYMARD, M., y TRAEGER, J.: «Transplantation and clinical immunology». XII Ed. Excerpta Médica, p. 63, Lyon, 1980.
17. PLOTKIN, S. A.: «Transplantation and clinical immunology». XII Ed. Excerpta Médica, p. 77, Lyon, 1980.
18. SIMMONS, R. L.; MATAS, A. J.; RATAZZI, L. C.; BALFOUR, H. H.; HOWARD, R. J., y NAJARIAN, J. S.: «Clinical characteristics of the lethal cytomegalovirus infection following renal transplantation». *Surgery*, 82, 537-546, 1977.
19. HIRSCH, M. S.: «Transplantation and clinical immunology». XII Ed. Excerpta Médica, p. 92, Lyon, 1980.