

Hemorragia digestiva alta recidivante por citomegalovirus en el trasplante renal

A. Franco, M. C. Prados, M. Bovaira, G. Pérez, I. Aranda* y M. Perdiguero

Servicios de Nefrología y * A. Patológica. Hospital SVS Alicante.

RESUMEN

Se presenta el caso de una receptora de trasplante renal con una infección por CMV, que se manifestó como una hemorragia digestiva alta recidivante. Dicho cuadro cedió únicamente con tratamiento antiviral específico.

Se describen las técnicas diagnósticas utilizadas, así como la eficacia y los efectos secundarios del tratamiento empleado.

Palabras clave: **Trasplante renal. Citomegalovirus. Hemorragia digestiva.**

RECURRENT GASTRODUODENAL HEMORRHAGE BY CYTOMEGALOVIRUS IN A RENAL TRANSPLANT RECIPIENT

SUMMARY

We report a renal transplant recipient who had a recurrent gastroduodenal hemorrhage with CMV inclusions in the gastric mucosa.

Rapid reversal of gastroduodenal bleeding occurred with ganciclovir therapy.

Key words: **Cytomegalovirus. Gastroduodenal. Hemorrhage. Renal transplantation.**

Introducción

El citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección en el trasplante renal (Tx)¹. Su espectro de gravedad es muy amplio y abarca desde la infección citomegálica, en la que en un paciente asintomático se detecta el virus mediante un estudio serológico o un cultivo, hasta un cuadro grave que recibe el nombre de enfermedad citomegálica con fiebre, astenia y mialgias con leucopenia e invasión de órganos².

La enfermedad por CMV puede afectar a diversos órganos, dando lugar a neumonitis, hepatitis, pancreatitis, retinitis y hemorragias gastrointestinales^{1,3}.

La afectación aislada del tubo digestivo se ha descrito en pocas ocasiones y puede provocar ulceraciones con hemorragia masiva y perforación a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, acompañándose de una alta mortalidad^{4,6}.

Describimos el caso de una paciente con Tx renal de cadáver que presentó una hemorragia digestiva alta (HDA) recidivante refractaria al tratamiento médico habitual y que cedió con tratamiento antiviral específico.

Caso clínico

Enferma de cuarenta y un años con insuficiencia crónica por nefroangiosclerosis y en programa de hemodiálisis, desde hace cuatro años. Recibe un Tx de cadáver CMV seronegativo, siendo la receptora seropositiva y sin antecedentes de úlcus péptico. La inmunosupresión se realiza con ciclosporina, azatioprina y prednisona.

En el postoperatorio, la función renal es mala, necesitando la paciente diálisis periódica. El decimotercer día post-Tx se evidencia mediante biopsia un rechazo con componente predo-

Recibido: 21-II-1992.

En versión definitiva: 24-VI-1992.

Aceptado: 24-VI-1992.

Correspondencia: Dr. A. Franco.

Servicio de Nefrología.

Hospital SVS Alicante.

Maestro Alonso, 109.

03010 Alicante.

minantemente vascular y se inicia tratamiento con anticuerpos (Ac) monoclonales (5 mg/veinticuatro horas) durante diez días, junto con cinco sesiones de plasmaféresis (2.000 cc/sesión/cuarenta y ocho horas), con lo que la función renal mejora hasta suspender la diálisis a los cuarenta y dos días del trasplante.

El cuarenta y seis día post-Tx, la paciente presenta un cuadro de HDA con caída de ocho puntos en el hematócrito. Endoscópicamente se evidenció una duodenitis erosiva y un doble úlcus duodenal, uno de ellos activo. La hemorragia cedió a las cuarenta y ocho horas con lavados gástricos y cimetidina. Cuatro días después (cincuenta y dos día post-Tx) objetivamos un nuevo episodio de HDA, que cedió a las setenta y dos horas con el mismo tratamiento, sin variación de los hallazgos endoscópicos; sin embargo, a las veinticuatro horas se produjo un tercer episodio de sangrado, que se controló a las cuarenta y ocho horas añadiendo al tratamiento inicial omeprazol y una perfusión de somatostatina (fig. 1).

El cincuenta día post-Tx, la enferma presenta hipertermia de 38° C con dolores musculares, astenia y anorexia. Analíticamente se evidenció un recuento leucocitario de 3.000 céls/mm³, 100.000 plaquetas; GOT, 25; GPT, 29; bilirrubina total, 1 mg/dl; hemocultivos y urocultivos negativos. La radiografía de tórax era normal. Se suspendió la azatioprina dos días después.

El sesenta y un día post-Tx se objetivó un cuarto episodio de HDA. Ante la mala respuesta al tratamiento médico y la alta sospecha de enfermedad citomegálica, realizamos una tercera endoscopia con toma de mucosa gástrica. En el examen histológico destaca la existencia de inclusiones intranucleares con halo claro, en ocasiones células epiteliales y del estroma, características de infección por CMV (fig. 2), por lo que iniciamos tratamiento con ganciclovir el sesenta y tres día post-Tx durante veintiocho días. La tolerancia al fármaco fue buena, la hipertermia que mantenía desde el cincuenta día post-Tx desapareció al comienzo del tratamiento y la HDA cedió a las cuarenta y ocho horas. La enferma presentó leucopenia durante la administración de ganciclovir, que no obligó a suspender el fármaco (fig. 1).

La confirmación serológica de infección por CMV se efectuó tras siete días de tratamiento específico por elevación manifiesta del título de Ac IgG frente al virus, al ser 240 pre-Tx y 9.070 al sesenta y nueve día post-Tx.

A partir del sesenta y un día post-Tx, la función renal de la paciente se va deteriorando progresivamente hasta precisar nuevamente diálisis periódica desde el setenta y un día post-Tx.

La paciente presentó el día ochenta post-Tx un síndrome febril a causa de una infección urinaria por *Pseudomona aeruginosa*, junto a leucopenia, que se achacó al tratamiento con ganciclovir. En dicho momento se produjo un episodio de rectorragias de cuatro días de duración (fig. 1). Su origen se encontraba presumiblemente en intestino delgado, al ser los lavados por sonda nasogástrica limpios y la colonoscopia no demostrar lesiones en colon hasta ciego. Dada la gravedad de la paciente, la ciclosporina se suspendió el ochenta y dos día post-Tx. Su administración se reinició quince días después, dada la buena evolución clínica de la enferma. La función renal mejoró nuevamente a partir del ochenta y siete día post-Tx y la diálisis pudo suprimirse definitivamente el día ciento uno post-Tx (fig. 3).

Durante los distintos episodios de hemorragia gastrointestinal, la enferma precisó un total de 34 U de concentrado de hematies para mantener un hematócrito superior al 24 % y una hemoglobina por encima de 8 g/dl.

En el momento actual, seis meses después del trasplante, la enferma está asintomática, con una creatinina en plasma de 2,5 mg/dl.

Discusión

Nuestra paciente presentó una HDA secundaria a un doble úlcus bulboduodenal junto con una duodenitis erosiva, que respondió a tratamiento médico en las primeras horas, pero recidivó en tres ocasiones. La severidad del

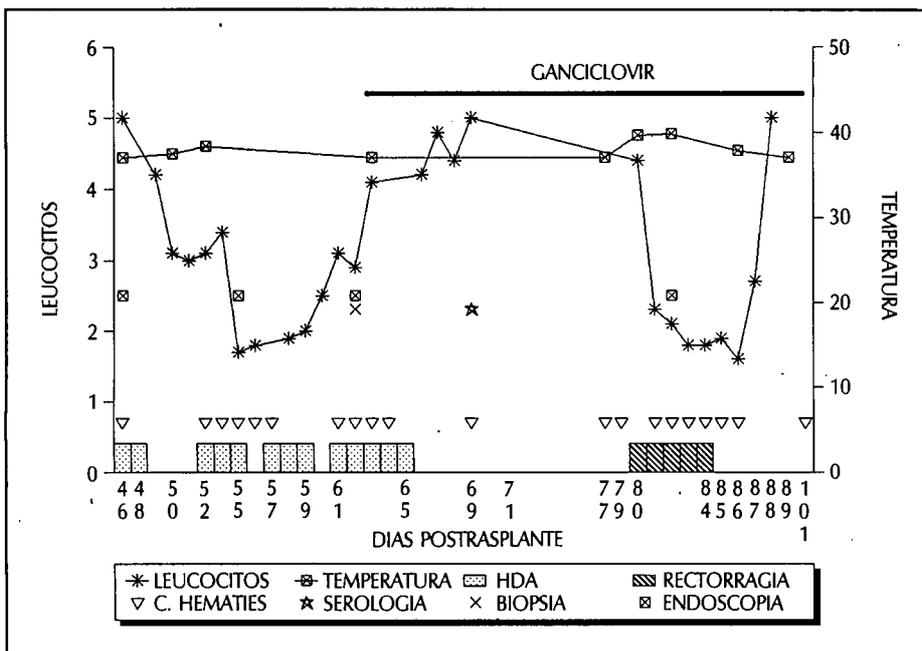


Fig. 1.—Evolución de la infección por CMV y su tratamiento con ganciclovir. HDA: hemorragia digestiva alta.

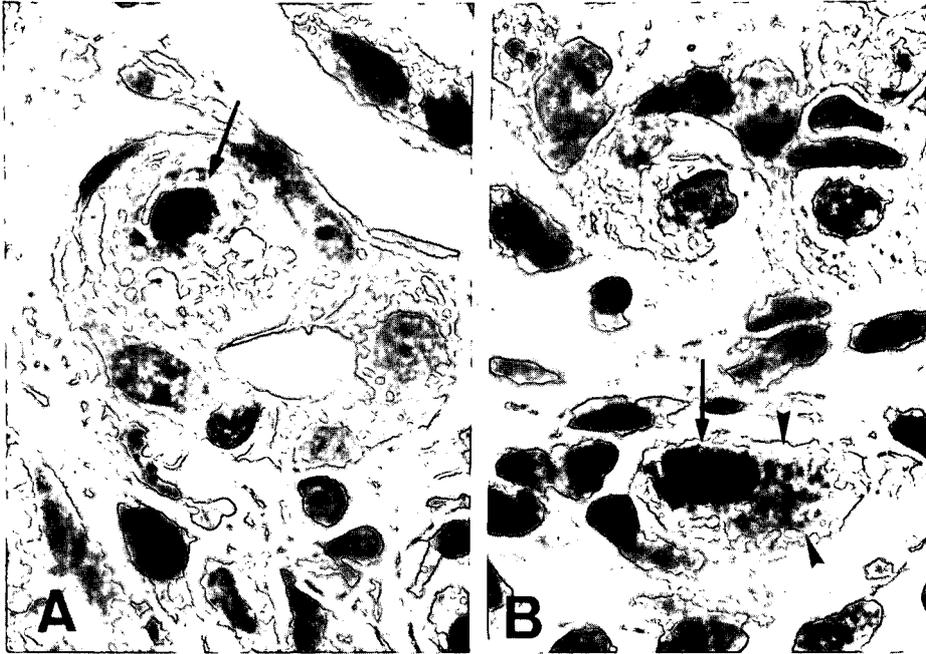


Fig. 2.—Mucosa gástrica con infección por CMV (HE × 400). A) Inclusión intranuclear (flecha) en célula aumentada de tamaño del epitelio glandular. B) Célula del estroma con inclusiones intracitoplasmáticas (puntas de flecha) e intranuclear (flecha).

cuadro vino dada por las grandes necesidades transfusionales y la imposibilidad de lograr una hemostasia definitiva a pesar de la utilización de fármacos que actúan a diversos niveles, eficaces en el tratamiento del úlcus péptico habitual.

La reactivación por CMV se ve favorecida por el incremento de la inmunosupresión ante un episodio de rechazo agudo^{2,6} y más aún con el empleo de Ac monoclo-

nales debido a la depleción de linfocitos que conlleva⁷. Nuestra paciente presentó una reactivación, ya que era seropositiva con donante seronegativo y recibió tratamiento con Ac monoclonales por un rechazo vascular severo.

La enfermedad por CMV se diagnosticó por un cuadro clínico típico² con afectación visceral, dada la negatividad de los cultivos para otros agentes infecciosos y los datos existentes de replicación viral, como la elevación de los

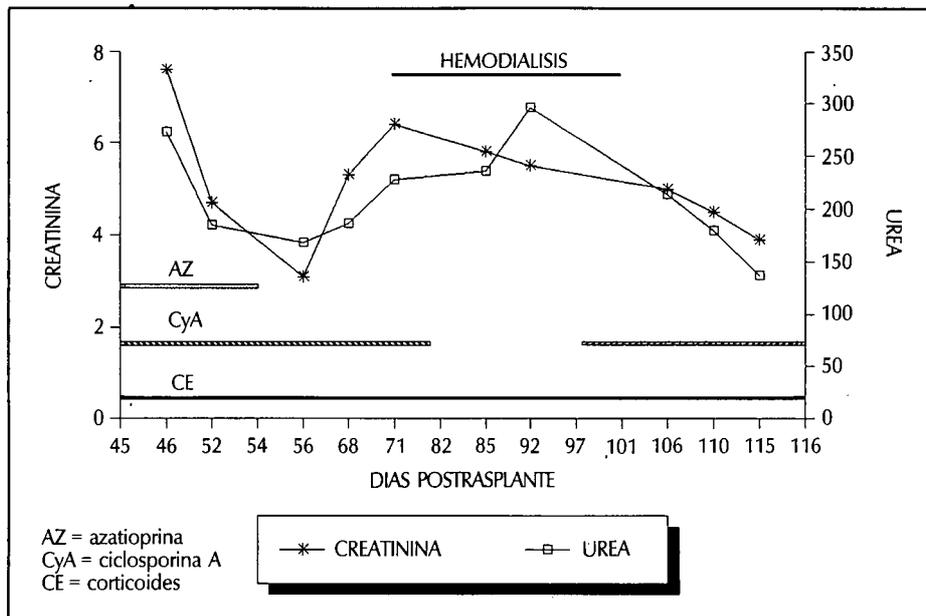


Fig. 3.—Inmunosupresión y evolución de la función renal.

títulos de Ac IgG frente a CMV, superior a cuatro veces su valor previo diecinueve días después del inicio del cuadro^{2,3}.

Este método serológico evidencia de manera tardía la presencia de replicación viral, y en el momento actual se debe recurrir a métodos más rápidos, como la detección del antígeno viral en orina² o la determinación de inmunoglobulinas frente a granulocitos (GAIT), que permiten el diagnóstico a las veinticuatro horas⁸.

La sospecha de una enfermedad por CMV, junto con la persistencia de la hemorragia digestiva, hizo pensar en una relación causa-efecto entre ambos, por lo que se efectuó la biopsia gástrica el sesenta y dos día post-Tx, que puso de manifiesto las inclusiones intranucleares típicas del virus.

Las inclusiones de CMV en el lecho ulceroso implican a este germen como agente causal^{3,6,9}, y aunque es un dato de replicación viral, su presencia por sí sola no permite el diagnóstico de enfermedad citomegálica¹⁰. El CMV infecta las células endoteliales^{6,11} de los pequeños vasos de la mucosa y submucosa, lo que podría propiciar la hemorragia y la resistencia al tratamiento antiulceroso habitual⁵.

El examen histológico de la biopsia endoscópica es un método rápido y certero para el diagnóstico de infección por CMV^{2,3,9,12,13}. La identificación de inclusiones no es difícil ni requiere especiales tinciones ni preparaciones, pero es necesario utilizar múltiples cortes al ser las células con inclusiones escasas, lo que refuerza la importancia de la sospecha previa del diagnóstico^{5,9}.

La biopsia gástrica es una técnica sencilla, rápida y poco cuenta para el diagnóstico de infección por CMV, y en el seno de un cuadro clínico sugestivo, como en el caso referido, indica la necesidad de tratamiento específico con ganciclovir^{2,3,12}, ya que el tratamiento del úlcus péptico es diferente e inapropiado para el problema básico de estos enfermos, que es la infección por CMV.

El ganciclovir en nuestro caso, como en el de otros, fue bien tolerado y eficaz en el tratamiento de la enfermedad por CMV^{2,3,12,13}, ya que la hipertermia desapareció y la HDA cedió significativamente a las cuarenta y ocho horas de su administración. El episodio de rectorragias durante el tratamiento con ganciclovir se produjo, en buena lógica, por acción del mismo agente etiológico a nivel de intestino delgado. La aparición de dicho cuadro, con una resolución rápida y satisfactoria, no parece significar que el tratamiento con ganciclovir fuera ineficaz.

Se ha descrito una alta mortalidad en pacientes con cuadros clínicos similares al referido que no fueron tratados con ganciclovir^{4,6}, lo que refuerza el papel de este fármaco en el tratamiento de la enfermedad citomegálica.

Nuestra enferma mantuvo la función del injerto renal a pesar de que, dada su gravedad, se suspendió temporalmente la inmunosupresión. Esto podría ser debido al efecto inmunosupresor directo del CMV, que actúa disminuyendo la función de los linfocitos T Helper¹⁴. El empeora-

miento tardío de la función del injerto fue reversible y coincidió con el 4.º episodio de HDA, por lo que asumimos que se produjo como consecuencia de la mala situación hemodinámica.

Podemos concluir que en un paciente trasplantado con HDA refractaria al tratamiento médico, debe descartarse siempre que sea causada por CMV, dado que el único tratamiento eficaz en este cuadro es la administración de un fármaco específico como ganciclovir.

Bibliografía

1. Bouza E y Moreno S: Infecciones después del trasplante renal. En Llach F y Valderrábano F (eds.). *Insuficiencia renal crónica. Diálisis y trasplante renal*. Ediciones Norma. Madrid, cap. 40, 909-935, 1990.
2. Dunn DL, Mayoral JL, Gillingham KJ, Loeffler CM, Brayman KL, Kramer MA, Erice A, Balfour HH, Fletcher CV, Bolman III M, Matas AJ, Payne WD, Sutherland DER y Najarian JS: Treatment on invasive cytomegalovirus disease in solid organ transplant patients with ganciclovir. *Transplantation*, 51:98-106, 1991.
3. Mayoral JL, Loeffler CM, Fasola CG, Kramer MA, Orrom WJ, Matas AJ, Najarian JS y Cunn DL: Diagnosis and treatment of cytomegalovirus disease in transplant patients based on gastrointestinal tract manifestations. *Arch Surg*, 126:202-206, 1991.
4. Diethelm AG, Gore I, Ch'ien LT, Sterling WA y Morgan JM: Gastrointestinal hemorrhage secondary to cytomegalovirus after renal transplantation. *Am J of Surgery*, 131:371-374, 1976.
5. Cohen EB, Komorowski RA, Kauffman MH y Adam M: Unexpectedly high incidence of cytomegalovirus infection in apparent peptic ulcers in renal transplant recipients. *Surgery*, 97:606-612, 1985.
6. Sutherland DE, Chan FY, Foucar E, Simmons RL, Howard RJ y Najarian J: The bleeding cecal ulcer in transplant patients. *Surgery*, 86:386-398, 1979.
7. Hibberd LP, Tolkoff-Rubin NG, Cosimi AB, Schooley RT, Isaacson D, Doran M, Delvecchio A, Delmonico FL, Auchincloss H y Rubin RH: Symptomatic cytomegalovirus disease in the cytomegalovirus antibody seropositive renal transplant recipient treated with OKT3. *Transplantation*, 53:68-72, 1992.
8. Debure A, Cartron J, Chkoff N, Celton JL, Rouzioux C, Berche P y Kreis H: Granulocyte-associated immunoglobulins in renal transplant recipients with cytomegalovirus infection. *The Lancet*, 10:1338-1340, 1988.
9. Andrade JS, Bambilra EA, Lima GF, Moreira EF y De Oliveira CA: Gastric cytomegalovirus inclusion bodies diagnosed by histologic examination of endoscopic biopsies in patients with gastric ulcer. *Am J Clin Pathol*, 79:493-496, 1983.
10. Franzin G, Muolo A y Griminelli T: Cytomegalovirus inclusions in the gastroduodenal mucosa of patients after renal transplantation. *Cut*, 22:698-701, 1981.
11. Komorowski RA, Cohen EB, Kauffman HM y Adams MB: Gastrointestinal complications in renal transplant recipients. *Am J Clin Pathol*, 86:161-167, 1986.
12. Hrebinko R, Jordan MD, Dummer JS, Kickey DP, Shapiro R, Vivas C, Satavzov TE, Simmons RL y Hakaha TR: Ganciclovir for invasive cytomegalovirus infection in renal allograft recipients. *Transplant Proc*, 23:134-137, 1991.
13. Paya CV, Hermans PE, Smith TF, Rakela J, Wiesner RH, Krom RAF, Torres VE, Sterioff S y Wilkowske CJ: Efficacy of ganciclovir in liver and kidney transplant recipients with severe cytomegalovirus infection. *Transplantation*, 46:229-234, 1988.
14. Schooley RT, Hirsch MS, Colvin RB y cols.: Association of herpes virus infections with T-lymphocyte-subset alterations, glomerulopathy, and opportunistic infections after renal transplantation. *N Engl J Med*, 308:307, 1983.