

Enfermedad tardía gastrointestinal por citomegalovirus con carga viral indetectable, un nuevo reto en trasplante renal

Antonio Franco-Esteve¹, Diana Tordera-Fuentes¹, Noelia Balibrea-Lara¹, Esperanza Merino², Carlos del Pozo³, Jesús Olivares¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Alicante

² Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Alicante

³ Servicio de Nefrología. Hospital de Alcoy. Alicante

NefroPlus 2013;5(1):15-8

doi:10.3265/NefroPlus.pre2013.May.11954

RESUMEN

La infección por citomegalovirus (CMV) sigue siendo a día de hoy la causa principal de morbilidad viral en el receptor de injerto renal. Clásicamente, el período de mayor riesgo de infección era el comprendido entre el primero y el sexto mes postrasplante. No obstante, en la actualidad la infección puede desarrollarse en cualquier momento y presentarse de forma tardía. El uso generalizado de los inhibidores de las purinas ha condicionado un aumento de la prevalencia de la infección por CMV y un cambio en su presentación clínica, siendo la afectación actual más frecuente la digestiva. Dicha afectación suele ir acompañada de replicación viral en sangre, aunque existen casos en los que dicha premisa no se cumple. La alta incidencia de efectos adversos gastrointestinales de los inhibidores de las purinas obliga a descartar su toxicidad en casos de clínica digestiva en el receptor de trasplante renal. Presentamos 3 casos de enfermedad gastrointestinal por CMV con carga viral negativa en plasma determinada mediante PCR-CMV en tiempo real, cuyo diagnóstico se realizó demostrando la presencia de CMV en las biopsias tomadas mediante colonoscopia. Estos casos señalan la indicación de dicha prueba para la obtención de muestras histológicas en pacientes trasplantados renales con clínica digestiva sin carga viral en plasma, una vez descartado el efecto tóxico de los inhibidores de las purinas.

Palabras clave: Trasplante renal. CMV. Colonoscopia. Enfermedad tardía.

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es un virus ADN de doble cadena que pertenece a la familia de los virus *Herpesviridae*, cuyas principales características son su ubicación latente en el huésped y su efecto citotóxico¹. La infección por CMV sigue siendo a día de hoy la causa principal de morbilidad viral en el receptor de injerto renal².

Las infecciones virales en los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido pueden tener una doble consecuencia: los efectos de la propia enfermedad infecciosa y el efecto inmu-

nomodulador que contribuye a su vez al rechazo del injerto tanto agudo como crónico y a una mayor predisposición a sufrir otras infecciones oportunistas o neoplasias³.

La infección por CMV se define como la evidencia de replicación viral en pacientes asintomáticos, mientras que se considera enfermedad la presencia de síndrome viral con replicación de CMV en sangre o la enfermedad orgánica invasiva demostrando la presencia del virus en el órgano afecto⁴.

Durante los últimos años se han producido avances importantes en el manejo de esta infección. Desde el punto de vista diagnóstico, podemos detectar la presencia de replicación viral en sangre con distintas técnicas como son la antigenemia y la carga viral, que han reemplazado métodos virológicos por cultivos con el fin de detectar y cuantificar la infección para predecir enfermedad y monitorizar el tratamiento antiviral⁵.

Correspondencia: Antonio Franco Esteve

Servicio de Nefrología.

Hospital General Universitario de Alicante.

Maestro Alonso, 109. 03010 Alicante.

franco_ant@gva.es

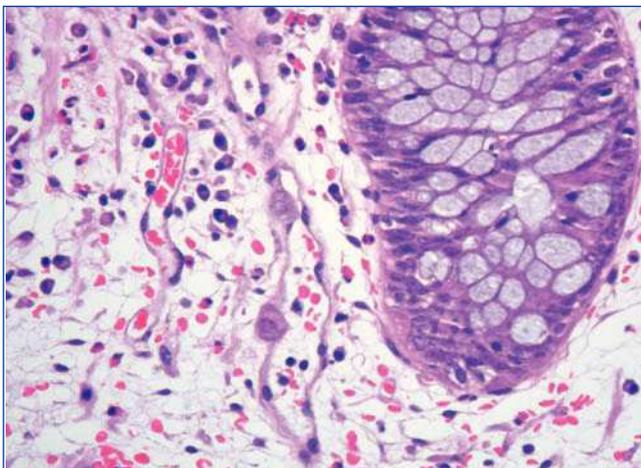


Figura 1. Inclusiones citoplasmáticas por citomegalovirus en mucosa intestinal.

Tinción HE&E 40x donde se observa en el endotelio vascular dos células de gran tamaño con cambios citopáticos atribuibles a infección por citomegalovirus. Granulación basofílica citoplasmática y un gran nucleolo eosinófilo.

Actualmente, por un lado, con la finalidad de prevenir la enfermedad y, por otro, sus consecuencias, se han desarrollado estrategias eficaces de profilaxis universal y tratamiento anticipado⁶. Ambas parecen estar influyendo en el cambio evolutivo de dicha enfermedad, con aparición de nuevos problemas como infecciones tardías por CMV o presentaciones clínicas inhabituales, lo que hace más difícil el diagnóstico por la menor prevalencia de dicha infección pasado el período de mayor riesgo⁷. La replicación viral se relaciona de forma directamente proporcional con la presencia de enfermedad⁸. Aun así, la ausencia de replicación viral en plasma podría no descartar el diagnóstico de enfermedad por CMV.

Como confirmación de este hecho, presentamos tres casos clínicos de enfermedad intestinal por CMV con carga viral negativa en plasma.

CASO 1

Varón de 60 años con hipertensión arterial esencial, valvuloplastia biológica aórtica y enfermedad renal crónica estadio V de etiología no filiada, en programa de hemodiálisis durante un año. Serología del virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) negativa. IgG CMV positiva. Recibió trasplante renal de donante cadáver. La inmunosupresión se efectuó con tacrolimus, micofenolato mofetilo y prednisona. El paciente presentó un curso clínico sin complicaciones y alcanzó función renal normal. Cuatro años después fue admitido en el hospital por un cuadro diarreico inespecífico no acompañado de otra sin-

tomatología, con coprocultivo negativo, que se resolvió con tratamiento sintomático. Un año después ingresó por el mismo motivo y tras la suspensión de micofenolato mofetilo presentó mejoría clínica con resolución del cuadro, siendo remitido a consultas de digestivo de forma ambulatoria para estudio de diarrea crónica. A los tres meses del ingreso hospitalario se realizó colonoscopia con toma de biopsia, donde se observaron inclusiones citoplasmáticas y nucleares atribuibles a CMV (figura 1) con reacción en cadena de la polimerasa (PCR)-CMV 475 532 copias/ml. La PCR para CMV en plasma era negativa. Recibió tratamiento con ganciclovir intravenoso durante tres semanas. El paciente mantuvo función renal estable durante todo el proceso y permanece asintomático hasta el momento actual, diez meses después del diagnóstico.

CASO 2

Varón de 67 años con enfermedad renal crónica estadio V secundaria a nefroangioesclerosis, en programa de hemodiálisis durante dos años. Hipertensión arterial de larga evolución. Accidente cerebrovascular hemorrágico talámico sin secuelas neurológicas. Serología VHB, VHC y VIH negativa. IgG CMV positiva. Recibió trasplante renal de donante cadáver. La inmunosupresión se efectuó con tacrolimus, micofenolato mofetilo y prednisona, con mejoría progresiva de función renal y creatinina sérica al alta de 1 mg/dl. Cuatro años después consultó por deterioro del estado general y deposiciones líquidas sin productos patológicos de varios días de evolución. Presentaba episodios similares en los últimos meses. Tras observarse un deterioro de función renal, ingresó para estudio y reposición hídrica. Se disminuyó la dosis de micofenolato mofetilo y se solicitó carga viral CMV (PCR en tiempo real), que resultó negativa. Ante la persistencia de la sintomatología, se realizó colonoscopia con toma de biopsia rectal que mostró inclusiones citoplasmáticas y nucleares atribuibles a CMV con PCR-CMV 497 000 copias/ml, por lo que se inició tratamiento con ganciclovir intravenoso durante tres semanas, con desaparición de la clínica y recuperación de su función renal basal.

CASO 3

Mujer de 60 años de edad, con enfermedad renal crónica secundaria a nefritis túbulo-intersticial por ácido úrico, en programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria durante dos años. Hipertensión arterial bien controlada. Hernia de hiato. Serología VHB, VHC y VIH negativa. IgG CMV positiva. Recibió trasplante renal de donante cadáver, iniciando inmunosupresión con tacrolimus, micofenolato mofetilo y prednisona, con mejoría progresiva de función renal y sin incidencias. Un mes después ingresó por cuadro de vómitos, dolor tipo cólico y diarrea sin fiebre ni productos patológicos, con coprocultivo negativo y carga viral CMV-PCR en tiempo real no detectable. El cuadro cedió con la retirada de micofenolato mofetilo. Al alta

se reintrodujo en dosis de 250 mg cada 12 horas. Durante su seguimiento persistió la clínica descrita, por lo que se volvió a retirar el micofenolato mofetilo. Dada la recurrencia del cuadro, aun con PCR de CMV negativa en plasma de forma reiterada, se realizó biopsia de colon para descartar enfermedad intestinal invasiva por CMV. Tras confirmación ADN-CMV (89 980 copias/ml) en biopsia de colon y observándose inclusiones citoplasmáticas de CMV mediante inmunohistoquímica, se inició tratamiento intravenoso con ganciclovir durante tres semanas, remitiendo por completo la clínica referida.

DISCUSIÓN

En el trasplante renal, el paciente se ve expuesto a dosis máximas acumulativas de inmunosupresión durante los primeros seis meses de evolución, lo cual lo hace en este período susceptible a la aparición de infecciones por gérmenes oportunistas, entre los que destaca el CMV⁹. En la actualidad, la infección puede aparecer en cualquier momento de la evolución postrasplante¹⁰. Efectivamente, en dos de los tres casos que presentamos la enfermedad por CMV se desarrolló muy tardíamente, a los cuatro años postrasplante, período que en otro tiempo hubiera descartado de entrada el posible diagnóstico de enfermedad por CMV.

En el momento actual hemos asistido a un cambio en el comportamiento de la enfermedad. Previamente la neumonitis por CMV era una presentación habitual y constituía la causa más común de mortalidad en receptores de trasplante renal¹¹. Actualmente la clínica digestiva cada vez es más frecuente, como es el caso de los tres pacientes que presentamos. La introducción prácticamente universal en los últimos años de los inhibidores de las purinas en la inmunosupresión del trasplante renal se ha asociado a un incremento en la prevalencia de infección por CMV en nuestros pacientes y a su afectación predominantemente digestiva¹².

El virus puede afectar cualquier tramo del aparato digestivo en diferentes grados, pudiendo ocasionar desde una sintomatología leve hasta ulceraciones, cuadros hemorrágicos y perforaciones¹³. En consecuencia, ante todo paciente trasplantado que refiera síntomas digestivos, debería considerarse el diagnóstico de enfermedad por CMV, sea cual sea el momento de su evolución postrasplante. Así, Gutiérrez¹⁴ describe un caso de hemorragia digestiva alta con pancreatitis aguda y coagulopatía de consumo. Pérez-Valentín¹⁵ publicó otros dos casos con hemorragia digestiva severa como presentación de enfermedad por CMV, y también se ha descrito otro caso¹⁶ de perforación de vesícula biliar y pancreatitis aguda en el seno de una infección por CMV.

La confirmación de la sospecha clínica de infección por CMV viene dada por la presencia de replicación viral en sangre me-

dante la detección de carga viral o antigenemia¹⁷, pero su ausencia podría conducirnos a descartar el diagnóstico y, como consecuencia, no aplicar su tratamiento.

Por lo tanto, ante pacientes con clínica de afectación intestinal en los que la detección de CMV en plasma a través de PCR es negativa, nos planteamos si sería útil la realización de biopsias intestinales. Según nuestra experiencia en los casos 1 y 2, dicha intervención estuvo justificada y fruto de ella fue el diagnóstico precoz en el caso 3. Por otro lado, el estudio histológico de muestras intestinales en un paciente trasplantado con diarrea crónica puede conducir al diagnóstico de otras enfermedades con no menos morbilidad, aunque mucho menos comunes, como la infección por *Cryptosporidium*¹⁸.

Los criterios establecidos desde 2002 eran bastante estrictos y sostenían que, para diagnosticar la enfermedad, se necesitaría demostrar la presencia de CMV en tejido por aislamiento, tinción o inmunohistoquímica, lo que obligaría a realizar una biopsia a todos los pacientes con clínica digestiva y replicación viral en sangre⁴. Mattes publicó un estudio anatómico-patológico en el que demuestra que el 100 % de los pacientes con inclusiones citomegálicas tenía el ADN-CMV detectable en tejido, de manera que existe una correlación directa entre la carga viral y la presencia de inclusiones citomegálicas¹⁹. En los tres casos descritos los pacientes presentaban una alta carga viral en el tejido junto a inclusiones citoplasmáticas, por lo que nuestra experiencia confirma los datos de Mattes¹⁹.

Pérez-Valentín presenta dos casos de posible disociación entre la detección del virus en plasma y la presencia de este en el tracto digestivo. Los casos de Pérez-Valentín no son comparables a los nuestros, ya que la enfermedad por CMV se desarrolla de forma precoz, en uno de los casos con antigenemia positiva y en el otro con antigenemia negativa, pero con carga viral positiva¹⁵. Estos datos refuerzan la idea de una mayor sensibilidad de la carga viral sobre la antigenemia^{17,20,21}. En nuestros enfermos hay que destacar que, utilizando el método más sensible en la detección de la carga viral, esta fue reiteradamente negativa, aun cuando nuestros pacientes presentaban una enfermedad por CMV.

Los casos 1 y 2 resultan especialmente atípicos, ya que desarrollan la enfermedad por CMV a los cuatro años del trasplante, no siendo en ninguno de ellos una primoinfección ni estando el cuadro en relación con un aumento de la inmunosupresión. Estos casos refuerzan la idea del cambio en la cronología de esta enfermedad, siendo precisa su sospecha en cualquier momento del postrasplante¹⁰. En el caso 3 el diagnóstico fue dificultado por la mejoría clínica de la paciente tras la retirada de micofenolato mofetilo, ya que su toxicidad digestiva entra en el diagnóstico diferencial de las alteraciones intestinales en el trasplante renal,

dada la alta tasa de efectos secundarios sobre el tracto digestivo de este inmunosupresor²². Efectivamente, el descartar el efecto tóxico de los inhibidores de las purinas en el tracto digestivo debe ser siempre el primer paso en el estudio de alteraciones intestinales en el receptor de trasplante renal.

En nuestros casos, la confirmación del diagnóstico de sospecha se observó no solo por la demostración de la replicación viral en el órgano afectado, sino también por la resolución de la clínica en los tres pacientes una vez administrado el tratamiento.

En conclusión, estos casos demuestran la necesidad de obtener muestras histológicas intestinales en el receptor de trasplante renal con clínica digestiva, una vez descartada la posible toxicidad por inhibidores de las purinas, sea cual sea su tiempo de evolución postrasplante, aun con carga viral en plasma negativa, para descartar enfermedad por CMV, dada su alta rentabilidad diagnóstica.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-14.
2. Brennan DC. Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:848-55.
3. Legendre C, Pascual M. Improving outcomes for solid-organ transplant recipients a risk from cytomegalovirus infection: late onset disease and indirect consequences. *Clin Infect Dis* 2008;46(5):732-40.
4. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:1094-7.
5. Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *Am J kidney Dis* 2011;58(1):118-26.
6. Torres-Madriz G, Boucher HW. Immunocompromised hosts: perspectives in the treatment and prophylaxis of cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2008;47:702-11.
7. Aguado JM, Gil S. Profilaxis de la infección por citomegalovirus en el trasplante renal. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29 Suppl 6:38-41.
8. Tong CY, Cuevas LE, Williams H, Bakran A. Prediction and diagnosis of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients using qualitative and quantitative polymerase chain reaction. *Transplantation* 2000;69(5):985-91.
9. Martín-Dávila P, Fortún J. Infección por citomegalovirus en el paciente trasplantado renal: ¿cuál es la mejor forma de prevenirla? *Nefrología* 2008;28(3):253-6.
10. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, Kremers WK, Cosio FG, Patel R, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after Kidney transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;46:840-6.
11. Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993;44(1):221-36.
12. 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* 2000;15:711-4.
13. Peter A, Telkes G, Varga M, Sárváry E, Kovalszky I. Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus infection of upper gastrointestinal tract in solid organ transplant recipients: Hungarian single-center experience. *Clin Transplant* 2004;18:580-4.
14. Gutiérrez E, Hernández E, Morales E, Praga M. Afectación gastrointestinal severa por CMV tardío: la importancia del tratamiento precoz. *Nefrología* 2007;27(6):779-80.
15. Pérez-Valentín MA, Cofán F, Solé M, Llach J, Esforzado N, Campistol JM, et al. Citomegalovirus atípico en trasplante renal: una nueva forma de presentación. *Nefrología* 2002;22(4):381-5.
16. Franco A, Planelles M, De Juan J, Paya A, Ceballos S, Olivares J. Perforación de vesícula biliar en el seno de una infección por citomegalovirus en trasplante renal. *Nefrología* 2006;26(5):619-22.
17. Franco A, Serrano R, Gimeno A, De Juan J, Merino E, Jiménez del Cerro L, et al. Estudio de carga viral y antigenemia como valores predictivos de recidiva de infección de CMV en el trasplante renal. *Nefrología* 2007;27(2):202-8.
18. Franco A, Rocamora N, Merino E, Paya A. Criptosporidiosis. Una infección rara en el trasplante renal. *Nefrología* 2006;26(6):753-4.
19. Mattes FM, McLaughlin JE, Emery VC, Clark DA, Griffiths PD. Histopathological detection of owl's eye inclusions is still specific for cytomegalovirus in the era of human herpesviruses 6 and 7. *J Clin Pathol* 2000;53(8):612-4.
20. Bhatia J, Shah BV, Mehta AP, Deshmukh M, Sirsat RA, Rodrigues C. Comparing serology, antigenemia assay and polymerase chain reaction for the diagnosis of cytomegalovirus infection in renal transplant patients. *J Assoc Physicians India* 2004;52:297-300.
21. Meyer-Koenig U, Weidmann M, Kirste G, Hufert FT. Cytomegalovirus infection in organ-transplant recipients: diagnostic value of pp65 antigen test, qualitative polymerase chain reaction (PCR) and quantitative Taqman PCR. *Transplantation* 2004;77(11):1692-8.
22. De Maar EF, Verschuuren EA, Homan vd Heide JJ, Kas-Deelen DM, Jagernath D, The TH, et al. Effects of changing immunosuppressive regimen on the incidence, duration and viral load of cytomegalovirus infection in renal transplantation: a single center report. *Transpl Infect Dis* 2002;4:17-24.