

Infección por citomegalovirus en Pacientes con SIDA

Cytomegalovirus infection in AIDS patients

Dra. Raquel Alarcón, Dra. María R. Arredondo, Dra Stela Samaniego, Dra. Aurelia Taboada, Dr. Gustavo Benítez. Servicio de Clínica Médica de Adultos. Instituto de Medicina Tropical

Background: Cytomegalovirus (CMV) is the most common agent of viral infections in AIDS patients. Retinitis, gastrointestinal disease, the involvement of the CNS and lung are sites of reactivation and is associated with low levels of CD4. Diagnosis (Dx.) and treatment (tto) appropriate may change the prognosis of the condition that compromises the overall life of patients. **Objective:** To describe clinical characteristics, treatment and outcome of patients with CMV and AIDS admitted to the Institute of Tropical Medicine. **Design:** retroprospective, descriptive, observational, cross-sectional. **Methods:** A total of 16 patient records (Ptes) with Dx. AIDS and CMV, were identified between January 2007 and August 2009. We analyzed age, sex, CD4 count, affected organs, clinical manifestations, methods Dxs, treatment and outcome. **Results:** 16 patients were studied, 13 (81.25%) male. Mean age 34 years. The CD4 count was conducted in 15 (93.75%), of which 12 (80%) with <50 cells and 3 (20%) between 50 and 100. The Dx. CMV pp65 Ag was confirmed in 12 (75%) patients, 3 (18.75%) for biopsy: 1 transbronchial (pp65 Ag negative), 1 colonic and 1 esophageal, 1 PCR in CSF (with pp65 Ag positive), 1 by autopsy (with generalized infection). 8 (50%) patients with pneumonitis, (all with dyspnea, productive cough and fever), 6 (37.5%) gastrointestinal: 5 intestinal (diarrhea and fever), and 1 esophageal (with prolonged fever and dysphagia). 3 (18.75%) ocular form: 2 retinitis (with concomitant pulmonary and gastrointestinal panuveitis with pneumonitis and 1), 1 cerebellitis encephalitis, 1 pancytopenia with severe neutropenia. Ganciclovir treatment was performed in 13 (81.25%) patients, 12 (92.30%) with good outcome, 4 deaths (25%), all with pneumonitis and 3 patients received no treatment specified by the rapid fatal outcome. **Conclusion.** The condition was the most common respiratory half of the cases, followed by digestive, being the eye less than 20%. The presence of CMV antigenemia was demonstrated by in most cases. The outcome was favorable in most of the treated.

Key words: CD4, clinical manifestations, pneumonitis.

Resumen

Citomegalovirus (CMV) es el agente etiológico más frecuente de las infecciones virales en pacientes con SIDA. La retinitis, la enfermedad gastrointestinal, el compromiso del SNC y pulmón son sitios de reactivación y se relaciona con niveles bajos de CD4. Un diagnóstico (Dx.) y tratamiento (tratamiento) oportunos pueden cambiar el pronóstico de la afección que en general compromete la vida de los pacientes.

Objetivo: *Describir las características clínicas, tratamiento y evolución de los pacientes con CMV y SIDA internados en el Instituto de Medicina Tropical.*

Diseño: *Retrospectivo, descriptivo, observacional, de corte transversal.*

Material y métodos: *Se analizaron 16 historias clínicas de pacientes (ptes) con Dx. de SIDA y CMV internados de enero del 2007 a agosto del 2009. Se analizaron la edad, sexo, recuento de CD4, órganos afectados, manifestaciones clínicas, métodos de Dxs, tratamiento y evolución.*

Resultados: *fueron estudiados 16 pacientes, 13 (81,25%) del sexo masculino. Edad media de 34 años. El recuento de CD4 se realizó en 15 (93,75%), de los cuales 12 (80%) con < 50 células y 3(20%) entre 50 y 100. El Dx. de CMV se confirmó por Ag. pp65 en 12 (75%) pacientes, en 3 (18,75%) por Biopsia: 1 transbronquial (con Ag pp65 negativo), 1 colónicas, y 1 esofágica, 1 por PCR en LCR (con Ag pp65 positivo), 1 por autopsia (con infección generalizada). 8 (50%) pacientes, con neumonitis, (todos con disnea, tos productiva y fiebre); 6(37,5%) digestiva: 5 intestinal (con diarrea y fiebre) y 1 esofágica (con fiebre prolongada y disfagia). 3(18,75%) forma ocular: 2 retinitis (con afectación pulmonar y digestiva concomitante y 1 panuveítis con neumonitis), 1 encefalitis con cerebelitis, 1 pancitopenia con neutropenia severa. El tratamiento con ganciclovir se realizó en 13(81,25%) pacientes, 12(92,30%) con buena evolución; 4 óbitos (25%), todos con neumonitis y 3 pacientes no recibieron tratamiento específico por la rápida evolución fatal.*

Conclusión. *La afección más frecuente fue la respiratoria en la mitad de los casos, seguida de la digestiva, siendo la forma ocular menos de 20%. La presencia del CMV se evidenció por antigenemia en la mayoría de los casos. La evolución fue favorable en la mayoría de los que recibieron tratamiento.*

Palabras claves: *CD4, Manifestaciones clínicas, Pneumonitis.*

Introducción

El CMV es un betaherpesviridae, virus DNA, pertenece a la familia *Herpesviridae* (HV 4), que también incluye a los virus *Herpes simple 1 y 2*, *Varicela zoster*, *Herpes Humano* tipo 6 y 7, Epstein-Barr. Es el agente etiológico más frecuente de las infecciones virales en pacientes con SIDA. Incidencia aproximada de 40% en series clínicas y 80% en autopsias. 90% de coinfección en homosexuales; relacionado directamente con los niveles bajos de CD4 (1,2). Su diagnóstico y tratamiento oportunos puede cambiar el pronóstico de la afección que en general compromete la vida de los pacientes.

El CMV es un agente patógeno ampliamente distribuido en la naturaleza y altamente específico a cada especie, a la cual puede causar infecciones primarias, latentes, crónicas, y persistentes. En la infección latente, la supresión inmunológica puede reactivar al virus, resultando una gran variedad de síndromes clínicos (encefalitis, mielitis, retinitis, pneumonitis, adrenalitis, pancreatitis y enterocolitis) (1-3).

La reactivación subsiguiente a la inmunosupresión se asocia a mayor riesgo de muerte. (2) El CMV ingresa al organismo a través del epitelio respiratorio, digestivo o genitourinario, además por trasplante de órgano y por transfusiones. (4)

El mecanismo patogénico que precipita la reactivación y la enfermedad por CMV en el SIDA aún no está bien definida. Se han descrito varios factores que se asocian con mayor severidad en la inmunosupresión entre ellas: a) Aumento del tropismo celular por el VIH b) Incremento de la tasa de replicación del VIH c) Aumento de la concentración sérica del factor de necrosis tumoral alfa por el VIH, por lo cual aumenta la concentración intranuclear del factor nuclear kappa-B d) Disminución de la liberación del interferón gamma por las células mononucleares donde permanece latente el CMV y Deterioro funcional de linfocitos T CD4, con disminución de los Lc.T CD8, productoras también de INF-gamma y e) uso de corticoides para el tratamiento primario para *P. jirovecci* con insuficiencia respiratoria aguda (1,5-7).

La retinitis por CMV es la infección intraocular oportunista que más afecta a este tipo de pacientes; y es la primera causa de ceguera, a pesar del diagnóstico y tratamiento precoz, está asociada a valores de linfocitos TCD4+ <50 cel/ml. Es la forma de presentación más frecuente de la reactivación del CMV en SIDA (85%) (1,2-8).

La afectación digestiva es la segunda en frecuencia después de la retinitis (10%) pudiéndose afectar cualquier porción del tracto digestivo, desde la boca y el esófago hasta el recto. La colitis es la forma más frecuente de afectación del tubo digestivo, siendo la clínica de dolor abdominal y diarrea (en ocasiones con sangre), junto con fiebre, disminución de peso y anorexia. El abdomen agudo por perforación (la complicación más peligrosa) es infrecuente así como el megacolon tóxico que se observa en los estadios finales del SIDA (1, 2, 9, 10).

El compromiso del SNC, hepático, pulmonar y otras localizaciones se observan con menor frecuencia (5%).

La polirradiculopatías es la manifestación más frecuente del compromiso del Sistema Nervioso Central, que se manifiesta por dolor lumbar, parálisis flácida progresiva (debilidad ascendente de las extremidades, pérdida de los reflejos y del control vesical y rectal). Con LCR con pleocitosis, PMN, proteinorraquia y hipoglucorraquia. Además se puede manifestar como Mononeuritis múltiple,

Neuropatía multifocal, Neuropatía periférica dolorosa, Encefalitis, y asociado al Complejo demencia-SIDA. Es habitual la coinfección con otros VIRUS neurotrófos: VBH, VHS, HIV, y virus JC (1,2 11).

La neumonitis al contrario de lo que se observa en trasplantado es muy poco frecuente en pacientes con SIDA, siendo una entidad indistinguible de la Pneumocistosis pulmonar, tanto clínica, radiológica y laboratorialmente.

El diagnóstico es difícil por la presencia del virus latente en el pulmón cuya presencia no significa que sea la causa de la enfermedad subyacente (1,12).

En general el diagnóstico definido de la infección por el CMV es difícil debido a que es un virus altamente citopático y se encuentra latente en casi un 90 % de la población general, llegando incluso al 100% en algunas poblaciones, por lo que para asumir el diagnóstico definitivo de enfermedad por CMV en pacientes con SIDA es necesario estudio histológico que demuestren las inclusiones citomegálicas en "ojo de búho", pero en estos pacientes por la severa inmunodepresión una clara sospecha clínica junto con la exclusión de otros agentes etiológicos que puedan ocasionar el proceso estudiado y la demostración de infección por CMV mediante cultivo, PCR, antigenemia elevada justifican el tratamiento para CMV, mas teniendo en cuenta la alta mortalidad que presenta esta asociación (1,12-14).

El inicio de la terapia antirretroviral de gran actividad además del tratamiento específico, favorece la recuperación rápida de la enfermedad. En la era del TARGA, se ha visto afecciones por CMV relacionadas a la reconstitución inmune (1).

Objetivo: Describir las características clínicas, tratamiento y evolución de los pacientes con diagnóstico de CMV y SIDA, internados en la sala de adultos del Instituto de Medicina Tropical.

Diseño: Retrospectivo, descriptivo, observacional, de cohorte transversal.

Materiales y métodos

Se analizaron 16 historias clínicas de un total de más de 600 pacientes con diagnóstico de SIDA confirmados por WB y diagnóstico concomitante de CMV por clínica sugerente y evidenciado por antigenemia (Ag pp65), biopsia, PCR, autopsia, internados en el IMT desde enero 2007 hasta agosto 2009.

Las variables fueron la edad, sexo, conteo de CD4, órganos afectados y manifestaciones clínicas, métodos Diagnóstico, tratamiento y evolución.

Resultados

Fueron de sexo masculino 13 (81,25%) pacientes. La edad media fue 34 años.

El Diagnostico de CMV (Tabla 1) se realizo por la evidencia de la presencia del mismo por: Ag. pp65 en 12 (75%), Biopsia 3 (18,75%) 1 transbronquial (con Ag pp65 negativo) 1 colónica 1 esofágica, PCR en LCR con Ag pp65 positiva en 1 pcte, autopsia con hallazgo generalizado en 1 pcte (Gráfico 1).

Tabla 1. Diagnósticos de CMV

Diagnóstico	Nº / %
Ag pp65	12 (75%)
Biopsias	3 (18,75%)
Transbronquial	1
Colónica	1
Esofágica	1
PCR en LCR	1
Autopsia con hallazgo generalizado	1

El conteo de CD4 (Gráfico 2) se realizó en 15 (93,75%) pacientes, siendo el CD4 < 50 en 12 (80%) y el CD4 entre 50 y 100: 3 (20%) (Gráfico 3). No se realizo conteo de CD4 en un paciente por la evolución rápida.

Gráfico 1. Evidencia diagnóstica.

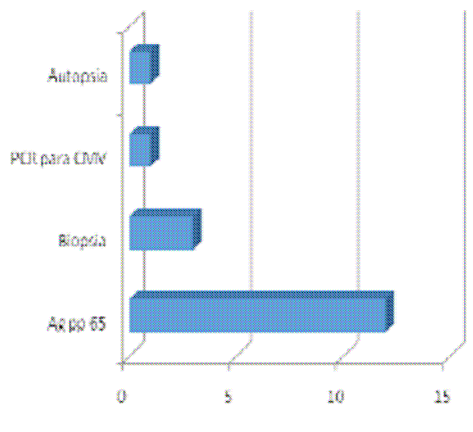


Gráfico 2. Conteo de CD4

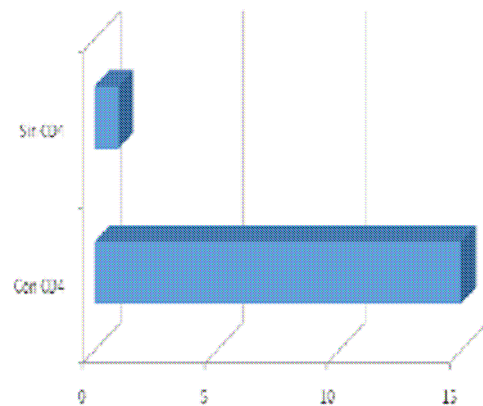
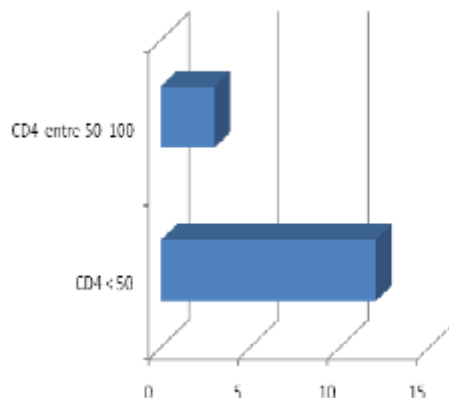


Gráfico 3. Cifras de CD4



Presentación clínica: Presentaron neumonitis 8 (50%) pacientes, todos con disnea, tos productiva y fiebre

Con afectación digestiva 6 (37,5%): 5 intestinal con diarrea y fiebre, en quienes se descartó otras causas y 1 esofágica con fiebre prolongada y disfagia. Con afectación ocular 3 (18,75%): 2 retinitis (uno con afectación pulmonar y otro digestiva concomitantes), 1 panuveítis con neumonitis.

Un paciente con pancitopenia, con neutropenia severa, en quien estaba asociado un linfoma de Hodgkin aun sin tratamiento específico y sin invasión medular (Gráfico 4) y otro con encefalitis con cerebelitos (Gráfico 5).

Gráfico 4. Presentación clínica

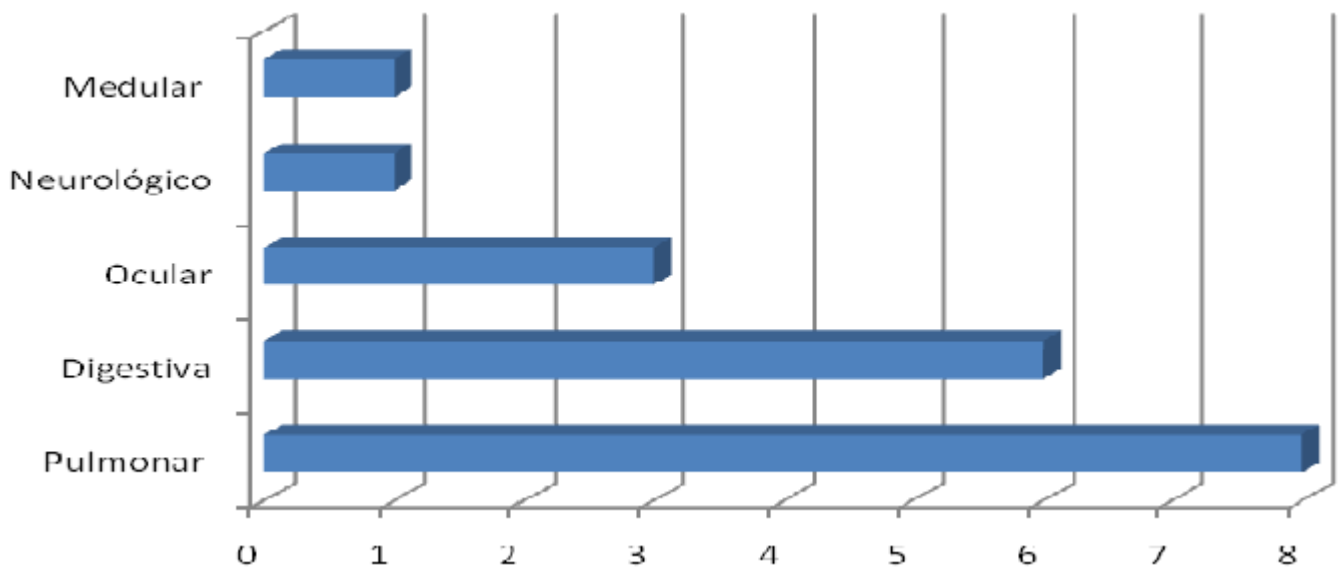
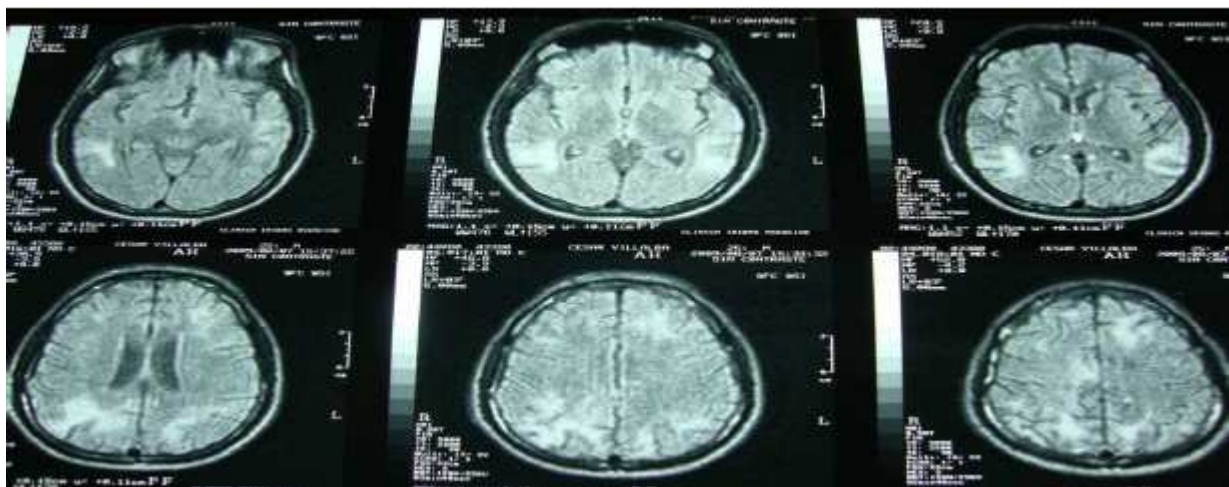


Gráfico 5. Paciente con encefalitis con cerebelitos



Manifestaciones clínicas

Tratamiento: El tratamiento con ganciclovir se realizó en 13 (81,25%) de los pacientes; 3 pacientes no recibieron tratamiento por la rápida evolución fatal.

Evolución: 12 (92,30%) de los que recibieron tratamiento presentaron buena evolución (75% del total de pacientes).

Óbitos: 4 (25%) todos con neumonitis que recibieron además prednisona por la sospecha inicial de Pneumocystosis pulmonar (3 de ellos sin tratamiento específico)

Discusión y Conclusión

La afección más frecuentemente encontrada fue la respiratoria en la mitad de los casos, seguida de la digestiva, siendo la forma ocular menos de 20%, un paciente con afección del SNC y uno con afección medular. La presencia del CMV se evidenció por antigenemia en la mayoría de los casos. La respuesta al tratamiento fue excelente en más del 90%, de los que la recibieron. La mortalidad fue muy baja en el grupo de los pacientes tratados, siendo la mayoría de los óbitos los no tratados. Todos los pacientes presentaban severa inmunosupresión.

Es bien sabido que el CMV es endémico, en todo el mundo llegando incluso a más del 90% en países subdesarrollados, siendo la forma de transmisión Vertical y Horizontal por contacto con fluidos infectados (saliva, secreciones cervicales y vaginales, leche materna, orina, sangre) u órganos transplantados. La eliminación de viriones infectivos se produce durante largos períodos luego de la infección primaria, siendo en adultos inmunocompetentes: intermitente e indefinida; en niños: prolongada constante (durante años luego de la infección congénita, perinatal o postnatal temprana); y en adultos inmunocomprometidos: prolongada constante (1, 2, 12)

Como se había dicho con anterioridad el CMV es la enfermedad viral oportunista más frecuente en el SIDA, relacionada con severa inmunosupresión, siendo la reactivación de una enfermedad latente la forma de presentación habitual y asociada a elevada mortalidad.

Siendo su forma de manifestación más habitual la retinitis, seguida de la afectación digestiva, se debate su importancia como patógeno pulmonar. Es excepcional que sea el agente causal a pesar de su hallazgo en muestras pulmonares de sujetos con enfermedad pulmonar y se la relaciona con inmunosupresión severa, es indistinguible de la pneumocistosis. Con una respuesta inicial al tratamiento. 60%, pero una rápida progresión y alta mortalidad En los pacientes con SIDA, el riesgo de desarrollar enfermedad por CMV aumenta a medida que disminuye el recuento de células CD4. La mayoría de los casos se producen en pacientes con ≤ 50 células/ μ l. Los pacientes infectados por el CMV se ven expuestos a una viremia por CMV prolongada y

tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad por CMV. En los pacientes con SIDA en fase avanzada se ha demostrado que la carga viral por CMV es un marcador independiente de la enfermedad por CMV y la supervivencia. Se ha constatado que la presencia de ADN del CMV en plasma, la antigenemia pp65 (≤ 100 núcleos/200.000 células) y los recuentos de células CD4 (< 75 células/ μ l) se asocian de forma significativa con el desarrollo de enfermedad por CMV. (1, 2,5).

En nuestra serie de pacientes llamativamente la retinitis fue muy poco frecuente, siendo el hallazgo de la neumonitis muy superior contrariamente a lo publicado en la literatura. Si bien el diagnóstico en la mayoría de ellos fue por hallazgo en sangre y no hubo excepto en un caso hallazgo directo en pulmón. Lo que apoya nuestro diagnóstico de neumonitis fue la respuesta favorable al tratamiento en casi todos y la ausencia de otras causas. El hallazgo digestivo si concuerda con las descripciones ya que constituye la 2 localización más frecuente. El toque medular y del sistema nervioso que constituyen alrededor del 1% de las afecciones por CMV, fueron los menos frecuentes. Estas en su mayoría responden poco al tratamiento específico siendo necesarios agregar TARGA para una mejor y más rápida respuesta. Es bien sabido además que la poli-infección es muy frecuente en estos pacientes sobre todo con CD4 bajos, por lo que el CMV podría ser considerado como causas de descompensación ya en un pulmón previamente enfermo o viceversa en un pulmón ya colonizado por CMV se puede agregar otro factor de virulencia que podría producir una descompensación aguda.

Debemos considerar además que todos nuestros pacientes están severamente inmunodeprimidos lo que contribuye a la aparición de enfermedad pulmonar e invasiva por CMV con alta mortalidad. Teniendo en cuenta estos hallazgos la enfermedad por CMV debe ser tomada en cuenta como causante de procesos fundamentalmente pulmonares y digestivos en pacientes graves y con marcada inmunosupresión, y debe ser de rápido diagnóstico para mejorar el pronóstico debido a su acelerada evolución que puede cambiar con un tratamiento precoz. Debiendo ser además concomitante el inicio del TARGA, para acelerar el proceso de curación siendo este en algunos casos el único tratamiento eficaz.

Referencias

1. Metta H, Maranzana A. Infecciones virales. En Benetucci J A: SIDA y enfermedades asociadas. 2008. Tomo 1. 361-364
2. Crumpacker C. Citomegalovirus. En Mandell-Bennett-Dolin. Enfermedades infecciosas, principios y prácticas. 5ta Edición. Tomo II. 1938-1958 REV Mex Neurocl 2005; 6(5) 399-410
4. Singer C, Jahn G, Human Cytomegalovirus cell tropismo and patogénesis. Infectology 1996. 39 (5-6) 302-19
5. Deayton JR, Prof. Sabin CA, Jhonson MA. Importance of CMV viraemia in risk of disease progression and death in VIH-infected. Lancet 2004, 363: 2116-21

6. Nelson MR. Erkisine D, Tratamiento. With corticoids risk factor for the development of clinical CMV disease in AIDS. 1993; 7: 375-8
7. D´Arminio Monforte A, Mainini F, Testa L. Predictors of CMV disease, natural history and autopsias fundgs cohort of patients with AIDS. 1997. (J 17-24)
8. Lopez F, Hernandez C, Mejia C, Rodriguez J, Morales RE. Manifestaciones oculares en SIDA. Rev. Med. Inte. 1998.
9. Cello JP. Gastrointestinal tract minifestaciones of AIDS. En Sande MA. The Medical Management of AIDS. 5th ad. Philaderfia: WB. Saunders Company. 1997; 1: 81-113
10. Fernandez Sola A, Valle Callot JA, Capdevilla Morel JA. Abdomen Agudo secundario a CMV. And Med. Inte. 1994; 11: 139-141
11. Lasso M, Pérez J, Noriega L. et al, Polirradiculopatía por citomegalovirus en 2 pacientes con SIDA: tratamiento exitoso con terapia anti retroviral de alto grado de actividad (TARGA) Rev. méd. Chile v.129 n.9 Santiago set. 2001
12. Preciado M V. Laboratorio de Biología Molecular. División Anatomía Patológica. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina
13. Verdejo J. Enf. Por CMV. En: Soriano V. Sonzalez-Lahoz J. Manuadel SIDA. 2º Ed. Madrid. EDEPSA 1997. 328-338.
14. Drewwl. Jacobson MA. CMV. En: Cohen PT, Sande MA, Volberding PA. The. AIDS knowledge base ind. Ed Boston: little Brown and Company 1997; 1. 81-113

Solicitud de Sobretiros:

Dr. Gustavo Benítez
Servicio de Clinica Médica
Instituto de Medicina Tropical
Asunción, Paraguay
gbenite@yahoo.com.ar