

Colitis por citomegalovirus en trasplante renal: Presentación de 2 casos

Cytomegalovirus colitis in kidney transplant recipients: presentation of two cases

 Gonzalo Agustín García Otero¹,  Claudia Alejandra Aceves Quintero²,
 Juan Carlos Corona Meléndez³,  Marco Antonio Amaya Carreño⁴

¹Medicina interna-Nefrología. Centro de Tratamiento de Enfermedades Renales (CENREN). Guadalajara, Jalisco, México.

²Centro de Tratamiento de Enfermedades Renales (CENREN). Guadalajara, Jalisco, México. Medicina interna,
Unidad de terapia intensiva Hospital Ángeles del Carmen. Guadalajara, Jalisco, México.

³Medicina interna, Unidad de terapia intensiva Hospital Ángeles del Carmen. Guadalajara, Jalisco, México.

⁴Centro de Tratamiento de Enfermedades Renales (CENREN), área de hemodiálisis. Guadalajara, Jalisco, México.

Resumen

La infección por citomegalovirus (CMV) es un riesgo latente en pacientes inmunocomprometidos por trasplante renal, asociándose con aumento del riesgo de rechazo del injerto y muerte. La infección por CMV puede manifestarse como infección activa o enfermedad por CMV (dividida en síndrome por CMV y enfermedad tisular invasiva por CMV). Presentamos dos casos de enfermedad tisular invasiva por CMV, la cual se presentó entre los primeros siete meses posteriores al trasplante. Ambos casos eran D+/R-; recibieron agentes depletores de linfocitos y micofenolato y profilaxis para CMV de acuerdo con las guías de práctica clínica. Los criterios para enfermedad por CMV incluyeron replicación viral detectable en sangre, hallazgos endoscópicos clásicos y confirmación histopatológica. Hacemos énfasis en la necesidad de identificar los factores de riesgo para la infección por CMV en pacientes con trasplante renal, especialmente el seroestatus donador/receptor y los medicamentos inmunosupresores. Aun cuando las guías de práctica clínica sugieren de uno a tres meses de profilaxis para CMV en casos de alto riesgo, debería considerarse la profilaxis extendida y el ajuste de los medicamentos inmunosupresores.

Palabras clave: trasplante de riñón, infecciones por citomegalovirus.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.338>

Abstract

Cytomegalovirus infection is a latent risk among immunocompromised kidney transplant recipients and is associated with increased risk of allograft failure and death. CMV infection can manifest as active infection or as CMV disease (divided in CMV syndrome and CMV tissue-invasive disease). We present two cases of tissue invasive CMV disease, presenting within 7 months after kidney transplantation. Both cases were D+/R-, received lymphocyte-depleting agents and mycophenolate, and both received CMV prophylaxis according to General Practice Guidelines. CMV disease criteria included detectable viral replication in blood, classical endoscopic findings and histopathological confirmation. We emphasize the need of categorical identification of CMV infection risk factors among kidney transplantation recipients, specially CMV donor/recipient serostatus and immunosuppressive medication. Although clinical practice guidelines suggest 1 to 3 months CMV prophylaxis in high-risk cases, extended prophylaxis and immunosuppressive medication adjustment should be considered.

Key words: Kidney transplantation, cytomegalovirus infections.

doi:<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.338>



Citación: García Otero GA, Aceves Quintero CA, Corona Meléndez JC, Amaya Carreño MA. Colitis por citomegalovirus en trasplante renal: presentación de 2 casos. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1):113-120. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.338>

Correspondencia: Claudia Alejandra Aceves Quintero, dra.acevesq@gmail.com

Recibido: 23.06.19 • **Aceptado:** 25.11.19 • **Publicado en línea:** 8.02.19

Introducción

La infección por citomegalovirus afecta frecuentemente a pacientes receptores de trasplante renal, asociándose con un aumento del riesgo de rechazo y mortalidad¹. La infección en receptores de trasplante renal se presenta como infección activa (evidencia en sangre de replicación de CMV independientemente de signos y síntomas compatibles) o como enfermedad por CMV, que se divide en síndrome por CMV (detección viral en sangre con signos y síntomas inespecíficos y ausencia de invasión tisular) y enfermedad tisular invasiva por CMV (infección por CMV con signos y síntomas de daño orgánico específico)^{2,3}.

La enfermedad gastrointestinal es la manifestación clínica más común de la enfermedad tisular invasiva por CMV (tissue invasive CMV disease), presentándose con náusea, vómito, diarrea y/o dolor abdominal; en los estudios endoscópicos se encuentran erosiones eritematosas, úlceras localizadas y menos frecuentemente placas, nódulos y pólipos⁴.

Presentamos dos casos de enfermedad tisular invasiva por CMV, haciendo énfasis en los factores de riesgo asociados a la infección y con propuestas en cuanto a duración de la profilaxis y el ajuste del tratamiento inmunosupresor.

Presentación del caso 1

Paciente masculino de 30 años con antecedentes de trisomía 21 y enfermedad renal crónica G5 sin requerir terapia de sustitución previa al trasplante. Trasplantado de riñón de origen vivo relacionado en enero del 2018. La inmunosupresión se indujo con metilprednisolona 500 mg y timoglobulina 50 mg, y se mantuvo con tacrolimus 2 mg cada 12 horas, ácido micofenólico 720 mg cada 12 horas y prednisona 30 mg cada 24 horas.

El seroestatus del paciente para CMV era negativo previo al trasplante (IgG 4,3 AU/ml, IgM 0,08 AU/ml); sin embargo, su donador tenía IgG 135 UI/ml (0-14) e IgM 5 UI/ml (0-22). Se dio profilaxis con valganciclovir 450 mg cada 12 horas durante un mes posterior al trasplante.

Se hospitalizó cinco meses después por presentar diarrea sanguinolenta, náuseas y vómito de contenido gástrico de una semana de evolución, con tensión arterial de 100/80 mmHg, frecuencia cardíaca 86 lpm, frecuencia respiratoria 18 rpm, y temperatura 36,4 °C. Al análisis bioquímico con hemoglobina de 7,4 g/dl, hematocrito 23,48%, plaquetas $72 \times 10^3/\mu\text{l}$, leucocitos $3,03 \times 10^3/\mu\text{l}$, glucosa 114 mg/dl, urea 58 mg/dl, creatinina 1,5 mg/dl, Na 144 mmol/l, K 4,5 mmol/l, Cl 108 mmol/l, Ca 9,1 mg/dl, Mg 1,5 mg/dl, P 3,9 mg/dl.

Se realizó colonoscopia, encontrando colitis inespecífica con erosiones de aspecto aftoso en botón de camisa (figuras 1 y 2). El histopatológico reportó

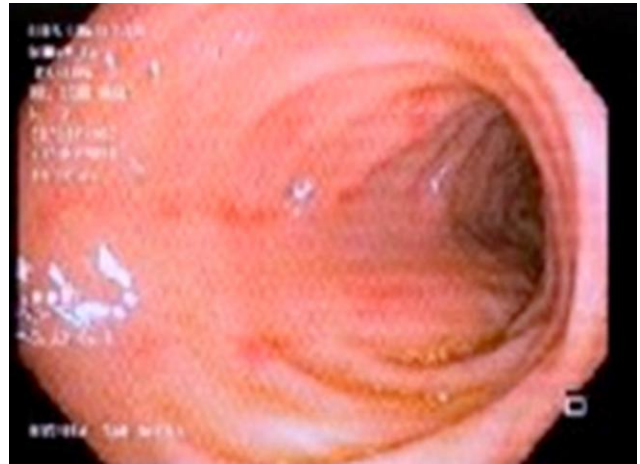


Figura 1. Múltiples erosiones lineales en colon izquierdo.

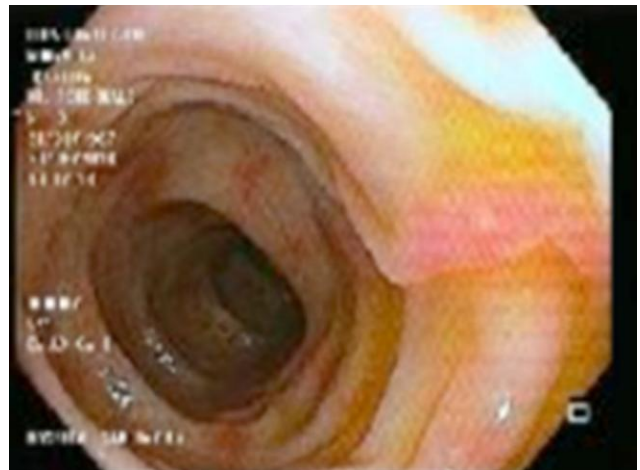


Figura 2. Erosiones de aspecto aftoso en botón de camisa.

estroma de sostén ligeramente edematoso y congestivo, infiltrado inflamatorio de tipo mixto de predominio linfoide y hemorragia sin afeción de estructuras glandulares y mucosa de revestimiento. Se identificaron células endoteliales de la mucosa con inclusiones basófilas intranucleares prominentes, compatibles con infección por CMV (figuras 3 y 4). Se realizó carga viral en las primeras semanas posteriores al diagnóstico, con resultado 1,724 copias/ml (< 200).

Se consideró como diagnóstico enfermedad tisular invasiva por CMV. Se trató con ganciclovir

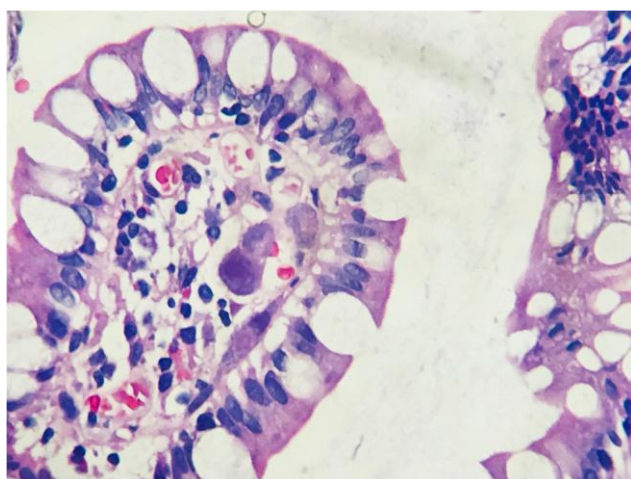


Figura 3. Íleon terminal con células endoteliales de la mucosa con inclusiones basófilas intranucleares.

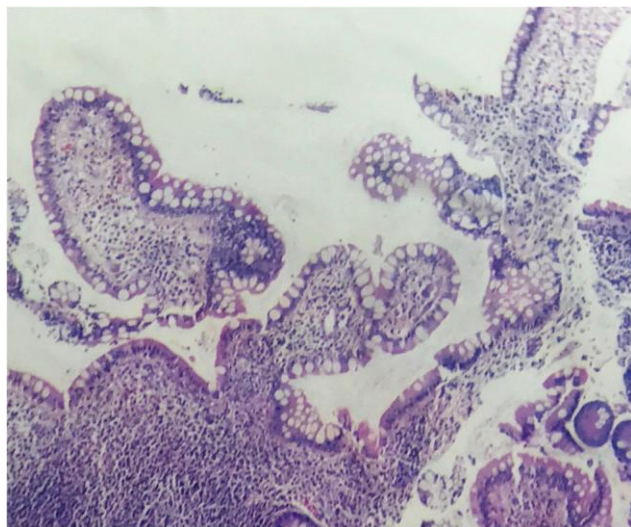


Figura 4. Íleon terminal con estroma de sostén edematoso y congestivo, con infiltrado inflamatorio de predominio linfoide.

350 mg intravenoso cada 12 horas durante 2 días y posteriormente valganciclovir 450 mg vía oral cada 48 horas durante 3 meses, presentando mejoría de los síntomas. Últimos estudios: urea 55,9 mg/dl, BUN 26 mg/dl, creatinina 1,2 mg/dl.

Caso 2

Paciente masculino de 23 años con enfermedad renal crónica G5 de 2 años de evolución, en terapia de sustitución renal con hemodiálisis durante 5 meses previo al trasplante renal de donador vivo relacionado en octubre del 2017. La inducción de la inmunosupresión se realizó con metilprednisolona 500 mg y basiliximab 20 mg, y se mantuvo con prednisona 40 mg cada 24 horas, tacrolimus 3 mg cada 12 horas y ácido micofenólico 720 mg cada 12 horas.

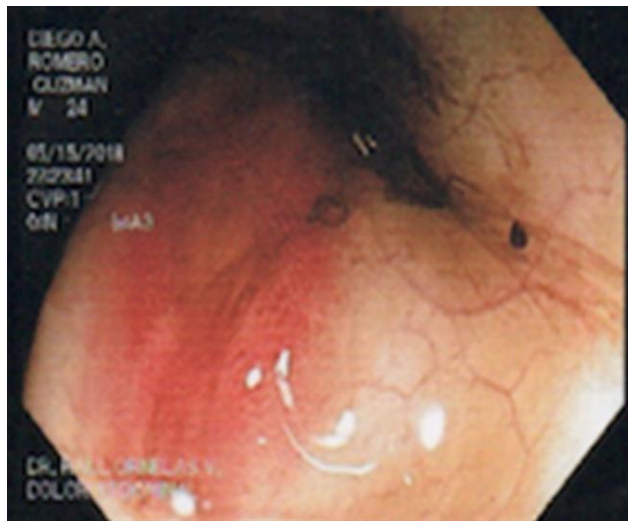
Previo al trasplante el seroestatus de CMV del paciente era negativo (IgG < 5 UI/ml, IgM < 5 UI/ml), y su donador positivo, con IgG de 250 AU/ml (0-6) e IgM de 0,270 AU/ml (negativo < 0,85). Recibió profilaxis con valganciclovir 450 mg cada 12 horas durante 2 meses.

A los dos meses del trasplante fue hospitalizado por datos compatibles con rechazo agudo del injerto, corroborado por biopsia con isquemia aguda transitoria, dándose manejo con seis dosis de timoglobulina de 1,25 mg/kg, con remisión y normalización de azoados.

A los siete meses del trasplante presenta dolor abdominal, evacuaciones diarreicas, astenia, y adinamia de 5 días de evolución. Sin alteración en sus signos vitales (tensión arterial de 120/74 mmHg, frecuencia cardiaca de 81 lpm, frecuencia respiratoria de 16 rpm, y temperatura de 36,2 °C), pero con urea de 71 mg/dl, creatinina de 2,99 mg/dl, Na 133 mmol/l, K 3,33 mmol/l, hemoglobina 13,5 g/dl, hematocrito 40,5%, leucocitos $3,7 \times 10^3/\mu\text{l}$, glucosa 115 mg/dl y Cl 104 mmol/l.

Se le realizó colonoscopia, observando ulceraciones aisladas con base fibrinoide y halo elevado eritematoso en colon descendente, en colon transverso de casi 1 cm de diámetro y en colon as-

cedente más abundantes y de mayor tamaño (figuras 5 y 6). El histopatológico reportó estroma de sostén ligeramente edematoso y congestivo, con moderada cantidad de infiltrado inflamatorio de tipo mixto de predominio linfoide y hemorragia sin afectación de estructuras glandulares y mucosa de revestimiento. Se identificaron células epiteliales y endoteliales de la mucosa con cambios citopáticos virales caracterizados por inclusiones basófilas intranucleares prominentes, compatibles con infección por CMV (figuras 7 y 8). Se realizó carga viral con resultado 38,386 copias/ml (< 200).



Figuras 5. Ulceración con base fibrinoide y halo eritematoso.



Figura 6. Lesión en sacabocado con base eritematosa.

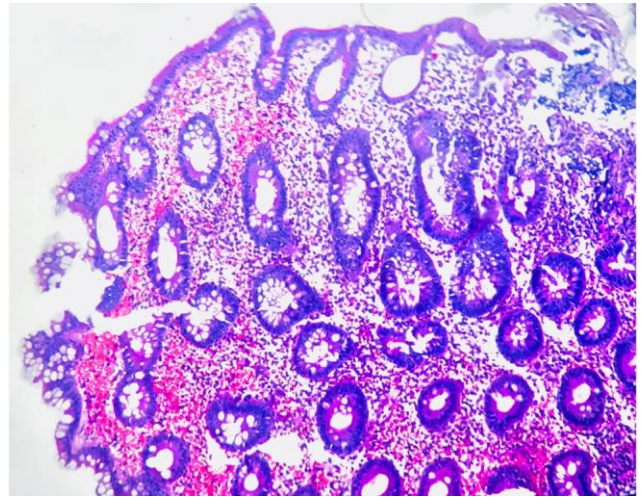


Figura 7. Mucosa epitelial con inclusiones basófilas intranucleares.

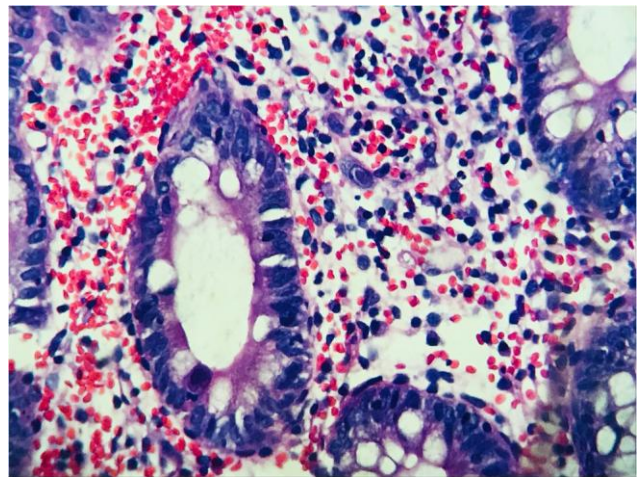


Figura 8. Edema y congestión de estroma de sostén.

Se trató con ganciclovir 350 mg intravenoso cada 12 horas durante 4 días y posteriormente valganciclovir 450 mg vía oral cada 12 horas hasta completar 21 días de tratamiento, con remisión del cuadro clínico y mejoría bioquímica (urea 39,2 mg/dl, BUN 18.3 mg/dl, creatinina 2,3 mg/dl). La carga viral de control a los dos meses de iniciar el cuadro era menor de 200 UI/ml.

Discusión

La infección por citomegalovirus es un riesgo latente en pacientes inmunosuprimidos por

trasplante renal, con una incidencia de enfermedad por CMV los primeros 100 días de 24%, con una frecuencia general de infección del 50-80% y de enfermedad por CMV del 20-60%⁵⁻⁷. Se presenta de tres formas: primoinfección (receptor seronegativo y donador seropositivo, D+/R-), reactivación del CMV latente (consecuencia de la inmunosupresión, aun cuando tanto receptor como donador son seronegativos) y reinfección (receptor previamente seropositivo que se infecta con otro serotipo del virus)⁸.

Coincidiendo con los reportes internacionales y otros casos documentados, ambos casos se presentaron con enfermedad gastrointestinal, la manifestación clínica más común del CMV invasivo, caracterizada por náusea, vómito, diarrea y/o dolor abdominal, con hallazgos endoscópicos de erosiones eritematosas, úlceras localizadas y menos frecuentemente placas, nódulos y pólipos⁸⁻¹¹. Otras manifestaciones menos frecuentes son neumonitis, nefritis, retinitis, pancreatitis y hepatitis².

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de la infección son los siguientes:

- El seroestatus donador/receptor:
 - Donador positivo/receptor negativo (D+/R-): el de mayor riesgo, sin profilaxis 69% pueden desarrollar infección y 56% enfermedad por CMV.
 - Receptor positivo (R+): menor riesgo de enfermedad por CMV sin profilaxis (20%), pero hasta 67% de riesgo de reinfección.
 - Donador/receptor negativos (D-/R-): bajo riesgo, desarrollando infección menos del 5% sin profilaxis.
- Inducción de inmunosupresión con agentes depletores de linfocitos como la timoglobulina.
- Mantenimiento de inmunosupresión con micofenolato.
- Uso de depletores de linfocitos o altas dosis de glucocorticoides para tratar un rechazo agudo^{1,3,7}.

Como se puede observar, los dos casos presentados compartían todos los factores de riesgo mencionados. Ambos eran D+/R- y se mantuvo la inmunosupresión con micofenolato. En el caso 1 se indujo la inmunosupresión con un depletor de linfocitos y en el caso 2 se utilizó un depletor de linfocitos como tratamiento del rechazo agudo que presentó; por lo tanto, se consideran de alto riesgo.

Desde hace 20 años existe una recomendación grado A para profilaxis de CMV en receptores seronegativos con donador seropositivo e inmunosupresión con un depletor de linfocitos, así como en receptores seropositivos que utilizan inmunosupresión con depletor de linfocitos independientemente del seroestatus del donador.

En casos de receptor seronegativo con donador seropositivo e inmunosupresión sin depletor de linfocitos, la recomendación es grado B. En el receptor seropositivo con inmunosupresión sin depletor de linfocitos, independientemente del seroestatus del donador la recomendación es grado C, y cuando tanto donador como receptor tienen seroestatus negativo, independientemente del régimen de inmunosupresión, no se recomienda la profilaxis^{12,13}. Aun así, el seroestatus previo al trasplante, la identificación de receptores de alto o bajo riesgo y el uso estandarizado de profilaxis contra CMV en casos de alto riesgo no se reportan generalmente en otras publicaciones⁹.

Aun cuando se considera una recomendación grado C, en la experiencia de un centro con seroestatus D+/R+ en todos los casos, el uso de profilaxis para CMV de manera universal redujo la incidencia de enfermedad por CMV en un 14.2%⁷.

En ausencia de profilaxis, la replicación viral aparece entre el primer y el sexto mes postrasplante, coincidiendo con el periodo de máxima inmunosupresión⁸. Sin embargo, desde la publicación de la guía de práctica clínica para la prevención de enfermedad por CMV hace 20 años, hasta la actualidad, la duración de la profilaxis para CMV no se ha estandarizado, (se recomienda en alguna bibliografía su administración durante 1 a 3 meses¹²⁻¹⁴, mientras que en otra ya se recomienda por hasta 6 meses, sobre todo en pacien-

tes de alto riesgo)^{1,15}. En nuestros casos presentados, los pacientes recibieron profilaxis con valganciclovir 450 mg cada 12 horas, uno durante un mes y el otro durante dos meses, a pesar de ser ambos considerados de alto riesgo. La causa de suspensión fue la presencia de efectos adversos (leucopenia).

Se ha encontrado que el riesgo de enfermedad por CMV persiste incluso posterior a la culminación de la profilaxis. El estudio IMPACT, realizado con 326 pacientes de alto riesgo, comparó el tiempo de profilaxis con valganciclovir por 100 vs. 200 días, encontrando una disminución de la tasa de enfermedad tardía en el grupo de 200 días (16 vs. 37%, respectivamente)¹⁶. Además, una revisión sistemática que analizó los beneficios y riesgos de los fármacos antivirales encontró que la profilaxis para CMV reduce el riesgo de enfermedad por herpes simple, herpes zóster, neumocistosis e infección bacteriana, rechazo agudo y pérdida del injerto⁸. Se considera que la profilaxis prolongada es una medida de reducción de la tasa de infección¹⁶. Por lo tanto, la profilaxis extendida en pacientes de alto riesgo, con énfasis en riesgo-beneficio y costo-beneficio, es un tema de alto impacto a incluir en ensayos clínicos y en guías de práctica clínica. A pesar de ser muy común el reporte de efectos adversos, la mayoría son leves y sin mayor repercusión (91%), sobre todo gastrointestinales (diarrea). Con respecto a los efectos hematológicos (principalmente leucopenia), a pesar de que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes por profilaxis extendida (38 vs. 26%), el conteo promedio de leucocitos, la incidencia de neutropenia febril, la agranulocitosis, la anemia, la trombocitopenia y la pancitopenia fueron similares en la profilaxis estándar (100 días) y la extendida (200 días), así como el requerimiento de factor estimulante de colonias de granulocitos (14 vs. 13% respectivamente)¹⁶.

Se recomienda el ajuste de la dosis de valganciclovir dependiendo de la función renal (estimada con las fórmulas Cockcroft-Gault o MDRD), de la siguiente manera: TFGe >60 ml/min = 900 mg/día, 40-59 ml/min = 450 mg/día, 25-39 ml/min = 450 mg cada 48 horas, 10-24ml/min = 450 mg dos veces por semana, en caso de TFGe <10ml/min no se recomienda su uso¹⁵.

Otro aspecto de controversia radica en el ajuste de la inmunosupresión una vez documentada la

enfermedad por CMV. Además del tratamiento específico con ganciclovir intravenoso o valganciclovir vía oral, algunos autores recomiendan disminuir o suspender el antimetabolito (micofenolato o azatioprina), bajo el concepto de que la infección es una manifestación de inmunosupresión excesiva (recomendación grado 2D)¹³. Sin embargo, existe otra teoría que propone un aumento de la dosis de inmunosupresor en pacientes con enfermedad por CMV, ya que el proceso infeccioso se relaciona a un mayor riesgo de rechazo del injerto². En los casos presentados, la dosis del micofenolato del caso 1 se disminuyó y la del caso 2 se aumentó. Ambos casos tuvieron una evolución favorable; sin embargo, se requiere de mayor evidencia para emitir una recomendación sólida sobre el ajuste de inmunosupresión.

Conclusión

La infección por CMV es un riesgo latente en pacientes receptores de trasplante renal. Hacemos énfasis en la necesidad de identificar los factores de riesgo para infección por CMV en los receptores de trasplante renal, especialmente el seroestatus donador/receptor y los medicamentos inmunosupresores. Se propone que en futuros ensayos clínicos se incluya la profilaxis extendida en casos de alto riesgo, así como el ajuste de inmunosupresión una vez detectada la infección por CMV.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses por parte de los autores.

Responsabilidades éticas

Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, el sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Contribución de los autores

Claudia Alejandra Aceves Quintero: Recolección de datos de expedientes, búsqueda de artículos y redacción del trabajo.

Juan Carlos Corona Meléndez: Búsqueda de artículos y redacción del trabajo.

Gonzalo Agustín García y Otero: Búsqueda de artículos y redacción del trabajo.

Marco Antonio Amaya Carreño: Recolección de datos de expedientes y de las imágenes endoscópicas e histopatológicas.

Referencias

1. Santos C, Vella J, & Brennan D. Prevention of active infection and disease in kidney transplant recipients. UpToDate 2018. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-active-infection-and-disease-in-kidney-transplant-recipients>
2. Santos C, Vella J, Brennan D. Clinical manifestations, diagnosis, and management of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients. UpToDate 2018. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-management-of-cytomegalovirus-disease-in-kidney-transplant-recipients>.
3. Rao M. Cytomegalovirus infection after renal transplantation - The Indian experience. *Indian J Nephrol* 2002;12:16-24.
4. Le PH, Lin WR, Kuo CJ, Wu RC, Hsu JT, Su MY, et al. Clinical characteristics of cytomegalovirus colitis: a 15-year experience from a tertiary reference center. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:1585-93. Available from: <https://doi.org/10.2147/tcrm.s151180>
5. Murray BM, Amsterdam D, Gray V, Myers H, Gerbasi J, Venuto R. Monitoring and renal diagnosis of cytomegalovirus infection in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(9):1448-57.
6. Brennan DC. Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(4):848-55.
7. Bhadauria D, Sharma RK, Kaul A, Prasad N, Gupta A, Gupta A, et al. Cytomegalovirus disease in renal transplant recipients: a single-center experience. *Indian J Microbiol* 2012;52(3):510-5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12088-012-0268-9>
8. Cofán F, Alonso-Melgar A, Díaz J, Errasti P, Fijo J, Fraile P, et al. Enfermedad por citomegalovirus: efectos directos e indirectos. *Nefrología* 2012;3(1):4-13. Available from: <https://doi.org/10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Feb.11388>
9. Hung TW, Chang HR, Wu SW, Lin CK, Lian JD. Cytomegalovirus disease in renal allograft recipients: experience of a single center. *Acta Nephrologica* 2009;23:21-5.
10. Merrikhi AR, Amir-Shahkarami SM, Saneian H. Cytomegalovirus colitis in a 10 year-old girl after kidney transplantation. *Iran J Pediatr* 2012;23(2):220-2.
11. Chang HR, Lian JD, Chan CH, Wong LC. Cytomegalovirus ischemic colitis of a diabetic renal transplant recipient. *Clin Transplant* 2004;18(1):100-4. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.0902-0063.2003.00108.x>
12. Jassal SV, Roscoe JM, Zaltzman JS, Mazzulli T, Krajden M, Gadawski M, et al. Clinical Practice Guidelines: prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(9):1697-708.
13. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int* 2010;77(4):299-311. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.2009.377>
14. Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. CMV disease and kidney transplant: prophylaxis for cytomegalovirus infection in patients following renal transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2004;9(Suppl 3):S27-S31. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2004.00307.x>
15. Posadas M, Taber D, Chua E, Pilch N, Chavin K, Thomas B. Critical analysis of valganciclovir dosing and renal function on the development of cytomegalovirus infection in kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2012;15:551-58.
16. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg E, Punch JD, Limaye AP, et al. The Efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10(5):1228-37. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03074.x>