

Infección por Citomegalovirus en Pacientes Reumatológicos: Análisis de un Caso y Revisión de la Literatura

DANIEL ERLIJ ⁽¹⁾, GIANNI SCHIAPPACASSE ⁽¹⁾, JAVIER BASUALDO ⁽¹⁾, PABLO BUSTAMANTE ⁽²⁾.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

¹ Sección de Reumatología, Servicio de Medicina Hospital del Salvador, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

² Interno de medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Palabras clave:

Infección por Citomegalovirus
fármacos inmunosupresores
enfermedades reumatológicas

RESUMEN

El Citomegalovirus es un microorganismo capaz de generar infecciones severas en pacientes inmunosuprimidos. Existe abundante información respecto a la infección en pacientes inmunosuprimidos por VIH o en relación a trasplante de órganos sólidos o hematopoyéticos. No ocurre lo mismo con los pacientes portadores de enfermedades autoinmunes. Si bien la clínica puede ser inespecífica y dificultar la sospecha diagnóstica, la clave está en determinar al paciente de riesgo para la infección y así realizar un diagnóstico precoz. Se presenta el caso de una mujer de 56 años, portadora de una polimiositis de difícil tratamiento, que en un contexto de terapia en base a corticoides e inmunosupresores (azatioprina y metotrexato), desarrolla cuadro febril asociado a fatiga, cuyo estudio concluyó una infección por Citomegalovirus, tratado exitosamente con Valganciclovir.

Cytomegalovirus infection in rheumatologic patients: A case report and literature review

Keywords:

Cytomegalovirus infection
immunosuppressive agents
rheumatic disease

SUMMARY

Cytomegalovirus is a microorganism associated with severe infections in immunosuppressed patients. There is abundant information regarding infection in HIV immunosuppressed patients or in relation to solid or hematopoietic organ transplantation. The same does not happen with patients with rheumatic diseases. Although the clinic can be nonspecific and hinder diagnostic suspicion, the key is to determine the patient at risk for the infection and thus make an early diagnosis. We present a case of a 56-year-old woman with a difficult-to-treat polymyositis, who, in a context of corticosteroid and immunosuppressive agents (azathioprine and methotrexate), develops a fever associated with fatigue, whose study concluded an infection due to Cytomegalovirus, successfully treated with Valganciclovir.

Fuente de apoyo financiero: ninguna.

Correspondencia:

Dr. Daniel Erij, danerlij@gmail.com 9-2226708, 25753590.
Avda. Salvador 364, Providencia, Sección Reumatología.

Introducción

Citomegalovirus (CMV) es uno de los principales microorganismos involucrados en infecciones oportunistas en individuos inmunosuprimidos.¹⁻³ El conocimiento del perfil de riesgo para su presentación, las manifestaciones clínicas y las características epidemiológicas están bien descritas y documentadas en ciertos grupos de pacientes inmunosuprimidos tales como portadores de VIH y en los sometidos a trasplantes de médula ósea y órganos sólidos,⁴⁻⁷ existiendo muy pocas referencias respecto a pacientes con enfermedades reumatológicas, determinando un área importante de penumbra que ha impedido el establecimiento de normas clínicas que guíen su sospecha, manejo y pronóstico. Se han planteado múltiples factores para explicar esta situación, entre ellos, el amplio espectro de enfermedades autoinmunes, pudiendo existir por tanto una predisposición distinta a manifestar la infección y con un pronóstico también distinto según el tipo y la actividad de la enfermedad expresada; las diferencias en la intensidad y tipo de inmunosupresión administrada; y la similitud existente entre los síntomas de infección activa por CMV con los de la actividad de la enfermedad autoinmune.⁸⁻⁹

Caso clínico

Mujer de 56 años, portadora de polimiositis confirmada con biopsia muscular y con serología reumatológica negativa, comienza tratamiento con prednisona 60 mg/día asociado a metotrexato hasta llegar a una dosis de 20 mg/semanales. Debido a respuesta parcial, se indica infusión de gammaglobulinas y se agrega azatioprina en dosis crecientes hasta alcanzar 150 mg/día. Del punto de vista infectológico, recibió desde el inicio cotrimoxazol forte profiláctico, vacuna antiinfluenza y antineumocócica 13 y 23 valente. A los 20 meses de tratamiento, se encuentra con 10 mg/día de prednisona, con dificultad en disminución de dosis por el complejo manejo de su enfermedad, requiriendo por segunda vez infusión de gammaglobulinas. Al control posterior a dicha infusión, la paciente refiere cuadro de 7 días de fiebre hasta 38,8°C, bien tolerada y con buena respuesta a paracetamol, asociado a compromiso del estado general y fatiga. Al interrogatorio dirigido y al examen físico, no se encuentra indicios de un foco infeccioso, siendo este último, completamente normal. Al momento de la evaluación, lleva 2 días afebril, y tiene una temperatu-

ra 36,6°C. El hemograma evidencia una hemoglobina de 11 g/dL, un recuento de leucocitos de 2500 x mm³, neutrófilos de 1550 x mm³ y linfocitos de 580 x mm³. La VHS fue de 76 mm/hr y la proteína C reactiva de 44 mg/L (Normal hasta 5). Las pruebas hepáticas evidenciaron aumento de transaminasas con GOT de 94 U/L y GPT de 80 U/L. La fosfatasa alcalina y la GGT fueron de 77 y 216 U/L respectivamente, con bilirrubina normal y todos los exámenes generales restantes normales. Cabe destacar que los exámenes tomados 1 mes previo a este cuadro febril eran normales, con VHS de 28 y PCR de 0,98. Se decide hospitalización para estudio etiológico que consistió de una radiografía de tórax sin hallazgos patológicos, hemocultivos negativos, ELISPOT: 0, IgM *Bartonella* negativo, PCR para *Pneumocystis jiroveci* en expectoración inducida negativa y, por último, una IgM para CMV (+) en 12,7 U/mL y PCR para el mismo agente (+) con 7900 copias/mL. Se inicia tratamiento con Ganciclovir por 14 días en inducción y luego una dosis de mantención para completar 28 días, presentando buena respuesta clínica y de laboratorio, con normalización del hemograma, VHS y proteína C reactiva, además de una PCR para CMV indetectable.

Discusión

Existe clara evidencia de la mayor morbimortalidad asociada a infecciones oportunistas en los pacientes portadores de enfermedades autoinmunes, en especial la infección por CMV.¹⁻³ Algunos estudios indican que las infecciones oportunistas constituyen la tercera causa de muerte en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).¹⁰⁻¹¹ En este escenario, el CMV parece tener un rol preponderante, situándose como el principal patógeno en infecciones oportunistas ocurridas en pacientes con LES.¹² Sin embargo, la escasa literatura y el diseño metodológico de los trabajos publicados hasta la fecha, limitan el reconocimiento de variables que permitan una descripción fidedigna del cuadro en este grupo de pacientes. No obstante el escenario, varios estudios han sugerido factores de riesgo predisponentes a infección por CMV. Entre los identificados destacan el tipo de enfermedad autoinmune, ubicando al LES, la dermatomiositis (DM) y poliangeítis microscópica (PAM) como las de mayor riesgo de presentar la infección. Entre el 5% al 7% del total de pacientes hospitalizados por alguna de esas patologías, desarrollará enfermedad por CMV, mientras

que para las otras el porcentaje es menos del 2%.^{9,13-15} Otros factores se relacionan al uso de altas dosis de esteroides y la mayor intensidad de inmunosupresión, correlacionado principalmente con la administración de pulsos de metilprednisolona y al uso de inmunosupresores como ciclofosfamida, azatioprina o micofenolato.^{13,16-17} Por otro lado, una mayor carga viral en sangre determinada por PCR o mayores valores de antigenemia, se asocia a enfermedad por CMV sintomática, a diferencia de aquellos con carga viral más baja que se mantenían asintomáticos.^{9,13,17} Se ha descrito también, relación con la severidad de linfopenia, destacando un estudio que estableció un nivel de corte en $< 700 \times \text{mm}^3$ para mayor riesgo de infección.^{9,13,15} Otros potenciales factores de riesgo, tales como sexo, edad, nivel socioeconómico, duración y el grado de actividad de la enfermedad autoinmune, no se encontró asociación o bien la información disponible no es consistente y no permite esbozar conclusiones.^{9,13,16-17}

Las manifestaciones clínicas descritas son variadas y van desde pacientes asintomáticos hasta aquellos con enfermedad sistémica multiorgánica. Los síntomas iniciales en la gran mayoría de los pacientes son inespecíficos y pueden ser fácilmente confundidos con reactivación de la enfermedad autoinmune subyacente. Destaca la presencia de fiebre, la cual es acompañada generalmente de fatiga, malestar general, anorexia, sudoración nocturna, artralgias y mialgias. Durante estos episodios pueden apreciarse trastornos de la función hepática, leucopenia y trombocitopenia. Puede evolucionar con compromiso orgánico específico, destacando la afección pulmonar, con un cuadro de tos seca, hipoxia y la aparición de imágenes intersticiales o reticulonodulares a la radiología, siendo el principal diagnóstico diferencial la infección por *Pneumocystis jirovecii* e incluso una eventual actividad pulmonar secundaria a la enfermedad autoinmune de base. El compromiso digestivo por CMV puede ser localizado o extenso. La presencia de diarrea es característica, como también su asociación a úlceras que pueden comprometer cualquier segmento del tracto digestivo y que pueden evolucionar a hemorragia o perforación. La hepatitis, con grados variables de elevación de pruebas del perfil hepático, ha sido descrita principalmente en los otros subgrupos de pacientes inmunosuprimidos (VIH y trasplantados). El compromiso hematológico es frecuente, manifestándose a través de citopenias de algunas de las series hematopoyéticas (leucopenia, linfopenia,

trombocitopenia y más rara vez pancitopenia). La retinitis por CMV ha sido menos descrita en los pacientes reumatológicos, encontrándose principalmente en aquellos severamente inmunosuprimidos.¹⁸⁻²⁰

Se han reconocido factores de mal pronóstico en los pacientes infectados por CMV, destacando la edad avanzada al momento de infección (uno de los trabajos establece como edad de corte los 59 años),⁹ el uso de pulsos de metilprednisolona,^{9,13-17} el desarrollo de infección por otros gérmenes oportunistas,^{9,13-17} una carga viral elevada a través de valor de PCR o antigenemia,^{9,13-17} y la presencia y severidad de linfopenia;^{9,13-17} y para el caso del LES, un mayor grado de actividad de la enfermedad.¹⁶

No es posible hacer estimaciones de prevalencia ni incidencia debido al sesgo existente al escoger pacientes de sistemas de atención cerrada (hospitalizados). No obstante, entre este grupo de pacientes, los trabajos estiman prevalencias de infección que van de un 2% hasta un 5%.^{9,14-15} Los porcentajes de mortalidad se sitúan desde un 40% a poco menos del 50%,^{9,14-17} lo que puede estar en relación a las características intrínsecas de los pacientes que adquieren infección por CMV.

Existen protocolos de tratamiento de las infecciones por CMV en otros subgrupos de pacientes inmunosuprimidos, como lo son pacientes VIH y receptores de trasplantes de órganos sólidos y hematopoyéticos;⁴⁻⁷ no así para los pacientes reumatológicos. El tratamiento con ganciclovir o valganciclovir en caso de desarrollo de enfermedad por CMV consta de un período de inducción de 14 a 21 días, a veces seguido de un régimen de mantención. En pacientes trasplantados de órganos sólidos, se puede realizar profilaxis universal durante un período definido (de 3 a 6 meses) con valganciclovir o realizar vigilancia semanal en búsqueda de viremia e iniciar tratamiento antiviral cuando esta sea detectada. Sin embargo, no existe claridad respecto a criterios de manejo en pacientes con enfermedades autoinmunes. Existe acuerdo que dado la naturaleza en general grave de los pacientes con enfermedades autoinmunes en quienes se detecta la presencia de CMV, ya sea por PCR o antigenemia, la recomendación es realizar un tratamiento completo para luego continuar con profilaxis en caso de ser necesario (según la necesidad o de la intensidad de la inmunosupresión administrada), independientemente del valor de la viremia o del número de células encontradas como positivas al realizar antigenemia.¹⁴ En el caso de pacientes asintomáticos, es necesario evaluar la intensidad de

inmunosupresión recibida y la planificación de retirada de corticoides en el corto plazo, pudiendo optarse por la vigilancia activa con nuevos controles de viremias.⁹

Conclusión

La infección por CMV es un cuadro que debe sospecharse en un paciente reumatológico inmunosuprimido con un síndrome febril, a pesar de no demostrar sintomatología específica. Para ello es indispensable tener en consideración los factores de riesgo descritos, como el tipo de enfermedad reumatológica, el tipo y la intensidad de la inmunosupresión, las dosis de corticoides y la presencia de linfopenia. En este contexto, la paciente del caso clínico es portadora de polimiositis, utilizó altas dosis de corticoides y luego recibió azatioprina en asociación a metotrexato, cumpliendo con varios de los factores de riesgo. En relación al cuadro clínico, la fiebre asociada a fatiga, alteración de pruebas hepáticas y leucopenia pueden orientar la sospecha diagnóstica, como lo hizo en el caso descrito. La clínica específica puede abarcar compromiso respiratorio y del tracto gastrointestinal. La sospecha rápida y el tratamiento precoz son claves para mejorar el pronóstico de la infección por CMV en pacientes con enfermedades autoinmunes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, et al. Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant* 2005; 5:218-27. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00692.
2. Boeckh M, Bowden RA, Goodrich JM, et al. Cytomegalovirus antigen detection in peripheral blood leukocytes after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1992; 80:1358-64. (DOI no disponible)
3. Boeckh M, Leisering W, Riddell SR, et al. Late Cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood* 2003; 101:407-14. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0993
4. Kotton CN. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:711-21. DOI: 10.1038/nrneph.2010.141
5. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, et al. Management of Cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2013; 162:25-39. DOI: 10.1111/bjh.12363
6. Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN, et al. Guidelines for the treatment of Cytomegalovirus disease in patients with AIDS

- in the era of potent antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 1998; 158:957-69. DOI: 10.1001/archinte.158.9.957
7. Lalonde RG, Bovivin G, Deschenes J, et al. Canadian consensus guidelines for the management of Cytomegalovirus disease in HIV/AIDS. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2004; 15:327-35. DOI: 10.1155/2004/369390
8. Weiss DJ, Greenfield JW, O'Rourke KS, et al. Systemic Cytomegalovirus infection mimicking an exacerbation of Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 1993; 20:155-7. (DOI no disponible)
9. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, et al. Clinical characteristics of Cytomegalovirus infection in Rheumatic Diseases: Multi-centre survey in a large patient population. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1373-8. DOI: 10.1093/rheumatology/ken231
10. Koszinowski UH, Del Val M, Reddehase MJ. Cellular and molecular basis of the protective immune response to cytomegalovirus infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 1990; 154:189-220. DOI: 10.1007/978-3-642-74980-3_8
11. Hrycek A, Kusmierz D, Mazurek U, et al. Human cytomegalovirus in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2005;38:487-91. DOI: 10.1080/08916930500285667
12. Sekigawa I, Nawata M, Seta N, et al. Cytomegalovirus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:559-64. (DOI no disponible)
13. Yu Xue, Li Jiang, Wei-Guo Wan, et al. Cytomegalovirus Pneumonia in Patients with Rheumatic Diseases After Immunosuppressive Therapy: A single center study in China. *Chin Med J* 2016; 129(3):267-73. DOI: 10.4103/0366-6999.174490
14. Paulo R, Torres E, Medeiros M. Incidence of Cytomegalovirus Antigenemia in patients with autoimmune rheumatic diseases: a 3-year retrospective study. *Adv Rheumatol* 2019; 59(1):18. DOI: 10.1186/s42358-019-0061-0
15. Fujimoto D, Matsushima A, Nagao M, et al. Risk factors associated with elevated blood cytomegalovirus pp65 antigen levels in patients with autoimmune diseases. *Mod Rheumatol* 2013; 23:345-50. DOI: 10.1007/s10165-012-0651-8
16. MingLi H, Deh-Feng H, Wei-Sheng C, et al. The clinical features and mortality risk factors of cytomegalovirus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *J Microbiol Immunol Infect* 2019; 52(3):511. DOI: 10.1016/j.jmii.2018.12.002
17. Choo HMC, Cher WQ, Kwan YH, et al. Risk factors for cytomegalovirus disease in systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review. *Adv Rheumatol* 2019; 59(1):12. DOI: 10.1186/s42358-019-0055-y
18. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87:311-8. DOI: 10.1097/MD.0b013e31818ec711
19. Remanan P, Razonable RR. Cytomegalovirus infections in solid organ transplantation: a review. *Infect Chemother* 2013; 45(3):260-71. DOI: 10.3947/ic.2013.45.3.260
20. Tsai WP, Chen MH, Lee MH, et al. Cytomegalovirus infection causes morbidity and mortality in patients with autoimmune diseases, particularly systemic lupus: in a chinese population in Taiwan. *Rheumatol Int* 2012; 32:2901-8. DOI: 10.1007/s00296-011-2131-4