

Pancreatitis por citomegalovirus en inmunocomprometidos. Reporte de casos

Cytomegalovirus pancreatitis in immunocompromised patients: A case report

Lourdes Salazar-Huayna, MD,¹ Eduardo Vélez-Segovia, MD,¹ José Ruelas-Figueroa, MD,² Fernando Mendo-Urbina, MD,² Marco Montiel-Gonzales, MD.²

¹ Escuela de Medicina y Sociedad Científica de estudiantes de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC), Lima, Perú.

² Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud, Servicio de Infectología. Lima, Perú.

Establecimiento donde se realizó el trabajo
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

Fecha recibido: 20-05-13
Fecha aceptado: 19-12-13

Resumen

Se reporta dos casos de pancreatitis secundaria a la infección por citomegalovirus confirmado por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT) en pacientes portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se descartaron otras causas mediante exámenes auxiliares. Ambos pacientes fueron tratados con ganciclovir y se obtuvo una mejoría tanto clínica como en los exámenes auxiliares. Esta patología no debe pasar desapercibida en pacientes VIH positivos a pesar de no presentar la característica clínica de pancreatitis aguda.

Palabras clave

Pancreatitis, citomegalovirus, inmunodeficiencia (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

We report two cases of pancreatitis secondary to cytomegalovirus infections which were tested by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) in patients with human immunodeficiency virus (HIV). Other causes were ruled out by laboratory findings. Both patients were treated with ganciclovir and improved clinically and as indicated by laboratory findings. This condition should not be ignored in HIV-positive patients in spite of the absence of the clinical characteristics of acute pancreatitis.

Key words

Pancreatitis, cytomegalovirus, immunodeficiency (source DeCs BIREME).

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es una patología digestiva común, en la cual la morbimortalidad elevada depende directamente del tiempo de evolución, por lo que es necesario tener un diagnóstico temprano (1). Esta enfermedad se caracteriza clínicamente por dolor abdominal agudo localizado en el hemiabdomen superior, irradiado a flancos y asociado a náuseas y vómitos en la mayoría de casos. La litiasis biliar y la ingesta excesiva de alcohol son las etiologías más frecuentes, sin embargo existen otras causas como consumo de drogas, cirugías e infecciones (2).

Por otro lado, en personas inmunocomprometidas las alteraciones gastrointestinales son muy comunes y resulta necesario que puedan ser oportunamente reconocidas (3, 4). La pancreatitis puede cursar de forma más severa en comparación con pacientes inmunocompetentes, si no es diagnosticada a tiempo (5). Entre las etiologías de pancreatitis en este grupo particular, se describen a los fármacos antirretrovirales (especialmente los inhibidores de la proteasa) por acción directa o por las complicaciones secundarias a su uso (ej. hipertrigliceridemia). Asimismo las infecciones oportunistas suponen otra causa importante (6). A continuación, se presentarán dos casos de pancreatitis

aguda en personas inmunocomprometidas por infección de citomegalovirus (CMV).

CASO 1

Paciente varón de 21 años de edad, natural y procedente de Lima – Perú, seropositivo para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sin tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Con antecedente de sífilis y gonorrea hace cinco años. No ha tenido tuberculosis ni contacto con personas con tuberculosis. No tiene antecedentes de hepatitis, consumo de alcohol ni otras drogas. Acude al Servicio de Emergencias por presentar deposiciones líquidas, de cuatro semanas de evolución, con un promedio de 6 a 7 cámaras por día. Asociado a cólicos abdominales inespecíficos, sensación de alza térmica no cuantificada y pérdida de 6 kilogramos de peso en un mes. Una semana antes del ingreso, se agregó al cuadro anterior náuseas y escalofríos.

En el examen físico se encontró la frecuencia cardíaca en 65 latidos por minuto, frecuencia respiratoria en 15 respiraciones por minutos y la presión arterial en 90/70 mmHg. Se observó la orofaringe levemente congestiva, glositis y lesiones blanquecinas descamativas en los bordes de la lengua. No se detectaron visceromegalias ni adenopatías. Se evidenció un abdomen blando, depresible, móvil con la respiración, con ruidos hidroaéreos aumentados. Se constató dolor a la palpación en epigastrio e hipogastrio. Al tacto rectal, se observó un esfínter hipotónico con margen anal delimitado y pápulas circulares no dolorosas a la palpación.

En los exámenes de laboratorio se evidenció hemoglobina: 10,50 g/dL, hematocrito 31%, volumen corpuscular medio: 76.32 fl, hemoglobina corpuscular media: 25,62 pg, plaquetas 337 400/mm³, leucocitos 6500 células/mm³ con abastones 2%, electrolitos en rangos normales, carga viral de VIH 64 833 copias/ml y Reagina Plasmática Rápida (RPR) negativo.

La serología para el virus linfotrópico T humano (HTLV-1) resultó negativa y para el virus de la hepatitis B y C se encontró Ag HBs (-) y anti VHC (-). Se descartó la presencia de tuberculosis y parásitos. El recuento de CD4 fue de 22 células/uL.

En la ecografía abdominal se halló un aumento de tamaño en la cola del páncreas. Las enzimas amilasa y lipasa se encontraron elevadas en valores de 799 U/L y 1025 U/L respectivamente. En cuanto al perfil hepático se encontró bilirrubina total en 0,27 mg/dL, aspartato-aminotransferasa (AST) en 37, alanina-aminotransferasa (ALT) en 22 U/L y fosfatasa alcalina en 145 U/L.

La tomografía axial computarizada (TAC) toraco-abdomino-pélvica mostró aumento de tamaño del páncreas y dilatación del conducto de Wirsung (figura 1). Se diag-

nosticó de pancreatitis aguda debido a la evidencia clínica y radiológica. Se solicitó una colangiografía resonancia magnética en donde se confirmó los hallazgos anteriores. Se amplió estudios con pruebas serológicas para toxoplasma Ig M(-), Ig G(-), citomegalovirus Ig M(-), Ig G(+), herpes 1 Ig M(-), Ig G(+), herpes 2 Ig M(-), Ig G(-). Se solicitó reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT) para evaluar la presencia de citomegalovirus y se encontró un valor de 2887 copias/mL, por lo que se inició ganciclovir por 12 días observándose una notable mejoría en los síntomas.

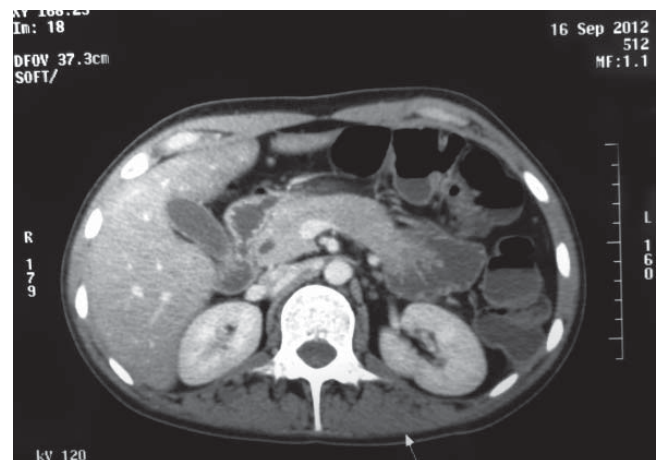


Figura 1. Tomografía de abdomen. Se aprecia edema en la cola de páncreas. Balthazar B.

CASO 2

Paciente mujer de 41 años de edad, natural y procedente de la ciudad de Lima - Perú, con antecedentes de litiasis renal, depresión mayor y psoriasis vulgar controlada con esteroides tópicos de forma ocasional. Acude al Servicio de Emergencias por presentar disnea a medianos esfuerzos y pérdida de 8 kilogramos de peso de un mes de evolución, acompañado de sensación de alza térmica de forma esporádica. No tiene antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus, tuberculosis, hepatitis ni infecciones de transmisión sexual. Al momento del ingreso presentó una frecuencia cardíaca de 90 latidos por minutos, frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minuto y una presión de 130/90 mmHg. Al examen físico destacó la presencia de áreas eritematosas y descamativas en rostro y cuero cabelludo, así como la presencia de placas blanquecinas fácilmente desprendibles sobre la superficie de la lengua.

En el laboratorio se encontraron los siguientes valores: hemoglobina: 12,94 g/dL, leucocitos: 2930 células/mm³, 73 000 plaquetas/mm³. La paciente fue hospitalizada y durante la primera semana de hospitalización fue diagnosticada de infección urinaria por *Escherichia coli* mediante

un urocultivo, por lo que recibió ceftriaxona por 10 días. Además, se detectó reactividad en la prueba de ELISA para VIH. Se estudió la posibilidad de tuberculosis mediante cultivos de orina, esputo y heces, con resultados negativos. También, se descartó la presencia de parásitos en heces.

Durante la segunda semana de hospitalización la paciente cursó con deposiciones líquidas, de 4 a 5 cámaras por día y vómitos de poco volumen de forma esporádica. En los exámenes auxiliares se encontró: sodio 143 mmol/L, potasio 1,25 mmol/L y cloro 114,2 mmol/L. A pesar del manejo del desequilibrio electrolítico, la paciente tuvo un curso negativo, presentado debilidad muscular, hiporeflexia y paro respiratorio asociado a hipotasemia severa. La paciente fue referida a la Unidad de Cuidados Intensivos, donde después del manejo de reposición de fluidos y electrolitos se recuperó favorablemente en pocos días. A los 20 días de hospitalización fue transferida al Servicio de Infectología, momento en el que inicia dolor abdominal a predominio de epigastrio, náuseas y vómitos. Se realizó una ecografía abdominal encontrando una esteatosis hepática moderada como único hallazgo. Se solicitó transaminasas, bilirrubina, amilasa y lipasa; encontrándose los siguientes valores: amilasa en 701 U/L, lipasa en 571 U/L, bilirrubina en 0,31 mg/dL, AST en 193 U/L, ALT en 96 U/L y fosfatasa alcalina en 169 U/L. El recuento de CD4 fue de 9 células/uL.

Se realizó una tomografía abdominal en donde no se encontró dilatación de la vía biliar ni del conducto pancreático (figura 2). Se solicitó pruebas serológicas para hepatitis B y C, encontrándose Ag HBs (-) y anti VHC (-). Se realizó también una endoscopia digestiva alta donde se encontró gastritis eritematosa y una mucosa fúndica con pliegues prominentes. Se evaluaron otras pruebas serológicas para antígenos tífico, paratífico y brucella, todas ellas no reactivas. Por otra parte, se solicitó pruebas serológicas para toxoplasma, citomegalovirus y herpes 1 y 2, en donde se halló Ig M (-), IgG (+) para citomegalovirus, toxoplasma Ig M (-), Ig G (-), herpes 1 Ig M (-), Ig G (-), herpes 2 Ig M (-), Ig G (-). Además el RPR no fue reactivo.

En el contexto de la paciente se amplió estudios, solicitándose niveles de carga viral para CMV, obteniendo 424 copias/mL, con un control posterior de 27 126 copias/mL a los 10 días. De acuerdo a los resultados se planteó la posibilidad de infección citomegálica como una patología asociada a la pancreatitis de la paciente, por lo que se inició ganciclovir, observándose una mejoría de los síntomas en los días siguientes. Cabe resaltar que en ningún momento de la evolución de la paciente se inició el TARGA.

DISCUSIÓN

Se conoce que el citomegalovirus posee la capacidad de infectar múltiples órganos causando enfermedades diver-

sas en pacientes inmunodeprimidos. Las infecciones más frecuentes son las oculares, pulmonares, del sistema nervioso central y del tracto gastrointestinal. Dentro de este último grupo de infecciones se ha descrito a la colitis, esofagitis, gastritis y hepatitis, como las que presentan mayor prevalencia (7).

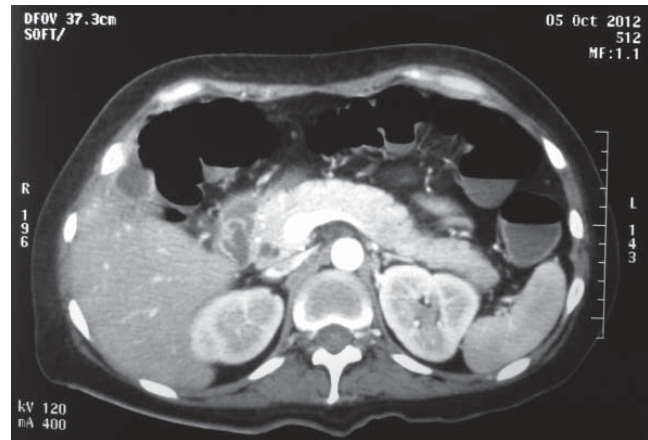


Figura 2. Tomografía de Abdomen, no se aprecian lesiones focales, necrosis ni colecciones peripancreáticas. Baltazar A.

En los últimos años, se ha reportado al citomegalovirus como agente etiológico de pancreatitis aguda. El primer reporte, publicado hace más de 20 años, describe dos probables casos de pancreatitis por citomegalovirus en pacientes seropositivos para VIH. La evolución de estos casos fue desfavorable, falleciendo ambos por insuficiencia respiratoria. Ninguno de estos dos pacientes cursó con la clínica característica de pancreatitis. Ambos tuvieron títulos altos de CMV, así como elevación de amilasa y lipasa. En uno de ellos se realizó una biopsia pancreática revelando necrosis acinar, inflamación y cambios citológicos característicos de citomegalovirus (8).

El segundo reporte encontrado fue realizado hace más de 15 años. En este se describe el caso de una paciente con un cuadro clínico de pancreatitis y elevación marcada de amilasa y lipasa. Esta paciente cursó también con leve derrame pleural, presentando disnea durante su evolución. Recibió tratamiento de soporte y 5-Fluoracilo; su curso fue favorable, recuperándose a las dos semanas de hospitalización aproximadamente (9).

Se ha descrito también pancreatitis por citomegalovirus en pacientes VIH negativos pero que cursan con alguna otra alteración o evento depresor del sistema inmunológico. Los grupos más frecuentes son pacientes con lupus eritematoso sistémico, postrasplantados renales y los que reciben tratamiento con corticoides o inmunosupresores, entre otros (10-12).

Ambos pacientes descritos en el presente reporte presentaron una elevación marcada de amilasa y lipasa, así como títulos

altos de carga viral para CMV obtenidos mediante PCR-RT. El paciente del primer caso cursó con un trastorno gastrointestinal compatible una pancreatitis aguda. Si bien el cuadro clínico no es representativo únicamente de pancreatitis, se considera que estuvo dentro del espectro clínico de esta patología. La paciente del segundo caso tuvo un mayor tiempo de hospitalización, cursando inicialmente con infección urinaria y trastornos hidroelectrolíticos severos (hipopotasemia), y durante el periodo de recuperación inicia también un cuadro clínico gastrointestinal compatible con pancreatitis aguda.

En ambos pacientes se descartaron las causas comunes de pancreatitis; cabe resaltar que ninguno de los dos pacientes consumía alcohol de manera regular. No tuvieron alteraciones de vías biliares en la ecografía ni en la tomografía abdominal. Si bien el paciente del segundo caso cursó con transaminasas elevadas, estas enzimas pueden elevarse por la inflamación hepática concomitante, por la liberación a partir de otros tejidos o como parte de la evolución propia de la pancreatitis aguda (8).

Debido a que ambos pacientes eran seropositivos para VIH existía la posibilidad de otras causas (agentes infecciosos u otros trastornos desconocidos) para el desarrollo de la pancreatitis. Por ello, se optó por la búsqueda de etiologías con mayor prevalencia en este tipo de población. Ninguno se encontraba en TARGA, motivo por el cual se solicitó exámenes serológicos para infecciones oportunistas frecuentes. Se detectó la presencia de carga viral elevada de CMV, por lo que se inició Ganciclovir, con lo cual se obtuvo una respuesta terapéutica adecuada, una mejoría clínica y una evolución favorable en los exámenes auxiliares.

Se conoce que el patrón de oro para el diagnóstico de la infección citomegálica es el cultivo viral directo en fibroblastos humanos; sin embargo, la utilidad práctica de este procedimiento es limitada por la baja sensibilidad, el tiempo en que se realiza el método, y la pérdida de viabilidad en muestras almacenadas (12). Existen otras pruebas como la PCR-RT, la cual se basa en la detección del ácido desoxirribonucleico (ADN) del CMV mediante la amplificación de copias de material genético. No solo es beneficioso porque es un proceso rápido (16-48 horas) y que requiere muestras en menor cantidad de muestra de sangre, sino que además ofrece una sensibilidad de 91,0% y una especificidad de 92,1% (13, 14). En ambos casos presentados se usó el PCR-RT como método diagnóstico para CMV. Por otra parte, la respuesta terapéutica que se obtuvo luego del uso del ganciclovir en ambos casos presentados refuerza la presunta etiología citomegálica de la pancreatitis.

CONCLUSIÓN

Se presentan dos casos de pancreatitis por CMV, con una clínica no muy similar pero con elevación marcada de amilasa y

lipasa, títulos séricos altos de CMV, sensación de alza térmica y compromiso respiratorio. En todo paciente VIH positivo, hospitalizado para estudio debido a un cuadro clínico ambiguo pero progresivo se debe considerar la evaluación de amilasa y lipasa, así como determinar los títulos séricos de CMV. La ausencia de dolor abdominal, náusea, vómitos o clínica característica de pancreatitis no puede excluir el diagnóstico en estos pacientes. Se debe actuar de manera rápida, prevenir en todo momento el fallo respiratorio y corregir las alteraciones hidroelectrolíticas que puedan presentarse.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Rosa Nuñez Melgar Yañez y al Dr. Eloy Ordaya Espinoza pertenecientes al Servicio de Infectología del Hospital Nacional Rebagliati Martins por la revisión del presente manuscrito.

Declaración de conflictos de interés

No hay conflicto de intereses entre los autores.

Fuente de financiamiento

Autofinanciado.

REFERENCIAS

1. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee, AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;132(5):2022-44.
2. Ledesma-Heyer J, Arias Amaral J. Pancreatitis Aguda. *Med Int Mex*. 2009;25(4):285-94.
3. Kelesidis T. Gastrointestinal symptoms among ambulatory HIV patients: appropriate symptom management requires improved symptom recognition. *Ann Gastroenterol*. 2012;25(3):186.
4. Thompson T, Lee M, Clarke T, Mills M, Wharfe G. Prevalence of gastrointestinal symptoms among ambulatory HIV patients and a control population. *Ann Gastroenterol* 2012; 25 (3): 243-48.
5. Manocha AP, Sossenheimer M, Martin SP, Sherman KE, Venkatesan T, Whitcomb DC, et al. Prevalence and predictors of severe acute pancreatitis in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Am J Gastroenterol*. 1999;94(3):784-9.
6. Bush ZM, Kosmiski LA. Acute pancreatitis in HIV-infected patients: are etiologies changing since the introduction of protease inhibitor therapy? *Pancreas*. julio de 2003;27(1):e1-5.
7. Drew WL. Nonpulmonary manifestations of cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 1992;5(2):204-10.

8. Wolf P, Reiser JR, Fellow JE, Haghghi P. Pancreatitis in patients with AIDS presumptively due to CMV. *J Clin Lab Anal.* 1989;3(3):152-5.
9. Toribio-Rosario I, Gonzáles-Suero J, García-Díaz L, Núñez-Minaya P, Almonte-Cabrera P, Cruz I. Pancreatitis aguda por citomegalovirus: reporte de un caso. *Rev Med Dom.* 1995;56(1):36-40.
10. Perdan-Pirkmajer K, Koren-Kranjc M, Tomsic M. A successfully treated pancreatitis caused by a CMV infection in a lupus patient. *Lupus.* 2011;20(10):1104-5.
11. Terada T. Cytomegalovirus-associated severe fatal necrotizing pancreatitis in a patient with interstitial pneumonitis treated with steroids. An autopsy case. *JOP.* marzo de 2011;12(2):158-61.
12. Kamalkumar BS, Agarwal SK, Garg P, Dinda A, Tiwari SC. Acute pancreatitis with CMV papillitis and cholangiopathy in a renal transplant recipient. *Clin Exp Nephrol.* 2009;13(4):389-91.
13. González-Calixto C, Ruiz-Tachiquín ME, Burgueño-Ferreira J, Aguilera P, Espinoza-Rojo M. Detección temprana y altamente sensible de citomegalovirus en muestras de plasma humano VIH-positivas. *Bioquímica* 2009;34(3):129-36.
14. Kalkan IH, Dağlı U. What is the most accurate method for the diagnosis of cytomegalovirus (CMV) enteritis or colitis? *Turk J Gastroenterol.* 2010;21(1):83-6.