

Infección por citomegalovirus en el paciente sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos: Reporte de caso y revisión de la literatura

Alfredo Morayta-Ramírez,* Mayra Alejandra Bonilla-Reyna,** María Elena Martínez-Bustamante,***
Javier Ordoñez-Ortega,*** Raquel Miranda-Madrado,+ Sonia Gutiérrez-Hernández++

* Jefe del Servicio de Infectología Pediátrica.
** Residente de 5º grado de Infectología Pediátrica.
*** Adscrito al Servicio de Infectología Pediátrica.
+ Adscrito al Servicio de Hematología Pediátrica.
++ Encargada de la Coordinación de Pediatría.

Centro Médico Nacional «20 de Noviembre» del ISSSTE.

RESUMEN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha sido en los últimos años una opción terapéutica curativa para pacientes con alteraciones hematológicas benignas o malignas. Las infecciones son causa importante de morbilidad y mortalidad la etiología y riesgo de infección varían en relación con la etapa postrasplante en la que se presente. La infección por citomegalovirus es un riesgo latente en el paciente sometido a TPH, no todos los individuos presentan el mismo riesgo de infección o enfermedad, lo anterior depende de la edad, tipo de trasplante, esquema mieloablato empleado, estatus serológico del donador (D) y del receptor (R), además de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). La seroprevalencia en la población mundial para CMV en el escolar es de 30%, alcanzando 80% en la población adulta; de tal forma que la serología en el donador y receptor es imprescindible para la estratificación del riesgo, así como para establecer medidas de prevención y tratamiento oportuno.

Palabras clave: Trasplante de progenitores hematopoyéticos, infección por citomegalovirus, terapia anticipada, enfermedad por citomegalovirus.

Cytomegalovirus infection in the patient undergoing hematopoietic progenitor transplantation. Case report and literature review

ABSTRACT

Hematopoietic progenitor transplantation (HPT) has in recent years been a curative therapeutic option for patients with benign or malignant haematological disorders. Infections are a significant cause of morbidity and mortality, and the etiology and risk of infection vary in relation to the post-transplant stage in which it occurs. Cytomegalovirus infection is a latent risk in the patient undergoing HPT, not all individuals present the same risk of infection or disease; depending on age, type of transplant, myeloablative scheme used, serologic status of donor (D) and recipient (R), and graft-versus-host disease (GVHD). The seroprevalence in the world population for CMV in school-age children is 30%, reaching 80% in the adult population, meaning that serology in the donor and recipient is essential for risk stratification as well as to establish prevention measures and timely treatment.

Key words: Hematopoietic progenitor transplant, cytomegalovirus infection, early therapy, cytomegalovirus disease.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha sido en los últimos años una opción terapéutica curativa para pacientes con alteraciones hematológicas benignas o malignas. Las infecciones son causa importante de morbilidad y mortalidad, la etiología y el riesgo de infección varían en relación con la etapa postrasplante en la que se presente. Las infecciones virales representan en particular un porcentaje significativo de morbilidad; dada la presencia

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Abreviaturas:

TPH = Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
alo-TPH = Trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico.
TAPH = Trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo.
CMV = Citomegalovirus.
EICH = Enfermedad de injerto contra huésped.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rliip>

de inmunosupresión prolongada incrementan el riesgo de infección, por lo que el tamizaje o evaluación anticipada de infecciones tanto en el receptor como en el donador es piedra angular, pues permite la identificación de posibles riesgos e implementación de estrategias preventivas (*Cuadro I*).^{1,2}

La infección y enfermedad por citomegalovirus (CMV) son causa importante de morbilidad y mortalidad en el paciente receptor de TPH. La seroprevalencia de CMV en la población escolar mundial es de 30% y en la población adulta alcanza 80%, de tal forma que la serología en el donador y el receptor es imprescindible.

DEFINICIONES

Viremia: debe contarse con más de una determinación de PCR cuantitativa para CMV con > 500 copias/mL.

Viremia persistente: persistencia de PCR cuantitativa para CMV > 500 copias/mL, posterior a un tratamiento apropiado por 28 días.

Infección por CMV: aislamiento o detección de proteínas virales en fluidos (sangre, orina, LBA, LCR) o tejido.

Infección primaria por CMV: detección de CMV por primera vez en un paciente con serología previa negativa.

Infección recurrente por CMV: paciente con evidencia previa de infección por CMV, en el cual no se había identificado el virus por al menos cuatro semanas durante la monitorización continua. Usualmente secundario a reinfección endógena (latencia viral) o exógena (hemoderivados).

Enfermedad por CMV: consiste en enfermedad de órgano terminal. Se clasifica como a) probada: cuadro clínico compatible y la documentación de CMV en tejido por histopatología, cultivo viral o inmunohistoquímica; b) posible: detección por PCR en tejido y sangre.²

Neumonía por CM: cuadro clínico compatible y aislamiento viral en tejido pulmonar (confirmada). Cuadro clínico compatible y una PCR positiva en LBA: > 200-500 IU/mL (probable).

CMV gastrointestinal: para probar la enfermedad se requiere análisis de histopatología. Probable: cuadro clínico compatible y cambios citopatológicos originados por CMV en tejido.

Hepatitis por CMV: pruebas de funcionamiento hepático anormal + documentación del virus por histopatología. En este caso no se acepta la definición de probable.

Cistitis por CMV: aislamiento viral o PCR en tejido. La excreción urinaria del virus inferida por la detección mediante PCR en orina en paciente asintomático no es suficiente para el diagnóstico.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

El riesgo de infección para fines prácticos se divide en tres periodos, según el tiempo transcurrido posterior al injerto: a) preinjerto: menor de tres semanas, b) inmediato: de tres semanas a tres meses y c) tardío: más de tres meses. La fuente de infección en la mayoría de los pacientes (96%) es secundaria a reactivación y, en menor porcentaje, a infección primaria (3.8%).³

Si bien la infección por CMV es un riesgo latente en el paciente sometido a TPH, no todos los individuos presentan el mismo riesgo de infección o enfermedad, pues depende de la edad, tipo de trasplante, esquema mieloablativo empleado, estatus serológico del donador (D) y del receptor (R), además de la enfermedad injerto contra huésped (EICH).

Los pacientes seropositivos presentan mayor riesgo de reactivación y peor pronóstico, en comparación con los seronegativos, dada la mortalidad elevada en esta población.

La infección por CMV se caracteriza por presentarse en los primeros 100 días posteriores al TPH, siendo una etapa crucial y necesaria para establecer un seguimiento y, por tanto, la oportunidad de una terapia anticipada.^{4,5}

El riesgo de reactivación en pacientes sometidos a alo-TPH es de alrededor de 50-80% en los pacientes seropositivos para CMV que no reciben tratamiento antiviral profiláctico. Asimismo, el riesgo de infección primaria en receptores seronegativos de donadores seropositivos es de 30-40%, aproximadamente.^{6,7}

Yao-Ting y cols. realizaron un análisis multivariado y univariado de los factores de riesgo asociados a

Cuadro I. Factores de riesgo de infección o reactivación por citomegalovirus.

Infección previa por citomegalovirus en el Donador/Receptor
Uso de altas dosis de corticosteroide
Depleción de células T
Enfermedad de injerto contra huésped agudo o crónico
Neoplasia hematológica
Régimen mieloablativo empleado en la fase de acondicionamiento
Depleción de CD34 + (linfopenia postrasplante)
Uso de terapia biológica (p. ej. timoglobulina, alemtuzumab)
Viremia pretrasplante
Donador no relacionado (porcentaje de compatibilidad < 100%)
Mayores de cinco años
Uso de tratamiento inmunosupresor en la prevención de EICH (tacrolimus o micofenolato)

viremia por CMV y concluyeron que hay mayor riesgo de infección en pacientes asiáticos con IC 95% ($p = 0.02$) y en D (+)/R (+) con una p menor de 0.01 (IC 95%). El grupo que presentó menor riesgo de viremia fue el grupo de donadores concordantes no relacionados (IC 95%, $p = 0.04$).

La incidencia de enfermedad por CMV incrementa en el caso de R (+)/D (+) en 14.5% versus 6.3% en R (+)/D (-) ⁸ (*Cuadro II*).

REPORTE DE CASO

Paciente de cuatro años de edad con antecedente de leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo con recaída temprana a médula ósea, quien es candidato para trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se solicitan estudios de HLA sin encontrar donador compatible, por lo que se decide por un trasplante haploideéntico, escogiendo a la madre como donadora por ser compatible 6/10 haplotipos y compartir mismo grupo sanguíneo. Se realiza protocolo pretrasplante con reporte de serología del paciente positiva para CMV y de la donadora relacionada positiva para CMV, la estratificación del riesgo es intermedia para infección por CMV, motivo por el cual se opta por un tratamiento anticipado con vigilancia semanal de PCR cuantitativa para CMV. Se reportan dos determinaciones de PCR para CMV previas al trasplante sin detección de ADN viral y una segunda con menos de 20 copias/mL. Inicia quimioterapia de acondicionamiento con busulfán y ciclofosfamida, así como timoglobulina como profilaxis de EICH y rituximab para disminuir el riesgo de síndrome linfoproliferativo postrasplante. Se inicia tratamiento profiláctico con aciclovir, ciprofloxacino y fluconazol. El día cero se realiza trasplante haploideéntico de progenitores hematopoyéticos, infundiendo 4.85×10^6 CD34/kg. Como parte del esquema de manejo de EICH, se utiliza ciclofosfamida los días +3 y +4, así como micofenolato de mofetilo del día +5 al +35 y tacrolimus a partir del día +5. Se deja filgrastim a partir del día +5 hasta tener recuperación de neutrófilos e inmunoglobulina cada 15 días hasta lograr niveles de inmunoglobulina equiparables a los individuos de su edad. El día +26 postrasplante, con datos de falla hepática aguda, se reporta carga viral en 175 copias/mL y pruebas de función hepática alteradas (ALT 1,505 UI/mL, AST 2,110 UI/mL, BT 6.0 mg/dL, BI 3.23 mg/dL, BD 2.77 mg/dL, TP 70.9 seg, TPT no coagula, INR 6.05), ese día corresponde administración de inmunoglobulina intravenosa y

se decide suspender medicamentos hepatotóxicos (continúa con antibióticos, con los cuales se encuentra en un cuadro de fiebre y neutropenia), además de continuar con determinación semanal de carga viral para CMV. Al día +33 se reporta PCR para CMV con 100,563 copias/mL (viremia temprana), iniciándose tratamiento con ganciclovir a 10 mg/kg/día (dosis de inducción) por dos semanas, contando con control de PCR para CMV en 34,409 copias/mL. Se continúa con dosis de inmunoglobulina cada 15 días y se extiende por siete días más el tratamiento de inducción. Se reporta control de carga viral en 4,966 copias/mL, por lo que se continúa con ganciclovir a dosis de mantenimiento, los controles semanales muestran reducción progresiva, por lo que a su egreso en día +64 se decide cambio a valganciclovir para completar seis semanas hasta el momento en que no presente recaída. Última carga al terminar el tratamiento negativa.

Cuadro II. Clasificación de riesgo de infección por citomegalovirus

| | |
|-------------------|---------------------------|
| Alto riesgo | D (-) R (+) |
| Riesgo intermedio | D (+)/ R (+) |
| Bajo riesgo | D (-)/ R (-), D (+)/R (-) |

D (-) = Donador seronegativo para citomegalovirus, D (+) = Donador seropositivo para citomegalovirus, R (-) = Receptor seronegativo para citomegalovirus, R (+) = Receptor seropositivo para citomegalovirus.

Cuadro III. Esquema de profilaxis y tratamiento en infección por citomegalovirus.

| Esquema | Observaciones |
|------------------------|--|
| Profilaxis primaria | <ul style="list-style-type: none"> Valganciclovir 900 mg vía oral cada 24 horas Valganciclovir 500 mg/m²SC/día o 7 mg/m²SC/DepCr cada 24 horas |
| Profilaxis secundaria | <ul style="list-style-type: none"> Ganciclovir 5 mg/kg/día Valganciclovir 500 mg/m²SC/día o 7 mg/m²SC/DepCr cada 24 horas + inmunoglobulina mensual hasta el día +120 postrasplante |
| Tratamiento anticipado | <ul style="list-style-type: none"> Determinación semanal de carga viral para CMV o detección de antígeno Si la PCR es positiva (> 500 copias/mL), iniciar con ganciclovir a 10 mg/kg/día cada 12 horas por dos semanas Iniciar mantenimiento en la tercera semana: Valganciclovir 7 mg/m²SC/DepCr cada 24 horas por 2-4 semanas |

TRATAMIENTO

El momento oportuno para iniciar el tratamiento específico deberá individualizarse y, con base en ello, determinar el uso inicial de profilaxis antiviral específica u optar por una terapia anticipada.⁹

En el caso de los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas no relacionado seropositivos y con riesgo de reactivación viral (> 5,000 copias/mL), se ha reportado con mayor frecuencia la presencia de enfermedad por CMV, beneficiándose el paciente en este caso con una profilaxis primaria (*Cuadro III*).

DISCUSIÓN

Las infecciones virales son un problema a atender en el paciente sometido a TPH. La estratificación del riesgo, la detección oportuna y el tratamiento son fundamentales para disminuir la morbimortalidad asociada. En el caso de infección por CMV, tal y como se presentó en el caso clínico, se requiere de una estrategia de prevención y seguimiento.¹⁰ Entre las estrategias de prevención aún en desarrollo está la vacunación específica en poblaciones de riesgo. Se encontraron estudios en pacientes receptores de TPH en fase 2. Hasta el momento, la terapia anticipada es la mejor conducta a seguir en este grupo de pacientes.^{11,12}

CONCLUSIÓN

Cada vez es más frecuente que centros de tercer nivel realicen trasplantes de médula ósea y con esto surgen infecciones que antes solían ser poco comunes. Requerimos de sospecha clínica y un laboratorio que nos realice detección de carga viral de manera oportuna para poder diagnosticarlo. Asimismo es importante que se realicen las serologías necesarias en donador y receptor para saber ante qué riesgo estamos y que la terapéutica se realice de manera oportuna.

REFERENCIAS

1. Chan ST, Logan AC. The clinical impact of cytomegalovirus infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation: why the quest for meaningful prophylaxis still matters. *Blood Rev.* 2017; 31 (3): 173-183.
2. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2017; 64 (1): 87-91.
3. Sousa H, Boutolleau D, Ribeiro J, Teixeira AL, Pinho Vaz C, Campilho F et al. Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Portugal: a five-year retrospective review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20 (12): 1958-1957.
4. Young JH, Logan BR, Wu J, Wingard JR, Weisdorf DJ, Mudrick C et al. Infections after transplantation of bone marrow or peripheral blood stem cells from unrelated donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22 (2): 359-370.
5. Slade M, Goldsmith S, Romee R, DiPersio JF, Dubberke ER, Westervelt P et al. Epidemiology of infections following haploidentical peripheral blood hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2017; 19 (1): doi: 10.1111/tid.12629.
6. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15 (10): 1143-1238.
7. Rowe RG, Guo D, Lee M et al. Cytomegalovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant: risk factors for primary infection and cases of recurrent and late infection at single center. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22: 1275-1283.
8. Huang YT, Neofytos D, Foldi J, Kim SJ, Maloy M, Chung D et al. Cytomegalovirus infection after CD34+-Selected hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22 (8): 1480-1486.
9. Verduyn LF, Raymakers R, van Dijk A, van der Wagen L, Minnema MC, Kuball J. Cytomegalovirus status and the outcome of t cell-replete reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22 (10): 1883-1887.
10. Rustia E, Violago L, Jin Z, Foca MD, Kahn JM, Arnold S et al. Risk factors and utility of a risk-based algorithm for monitoring cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and adenovirus infections in pediatric recipients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22 (9): 1646-1653.
11. Laberko A, Bogoyavlenskaya A, Shelikhova L, Shekhovtsova Z, Balashov D, Voronin K et al. Risk factors for and the clinical impact of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections in pediatric recipients of TCR- α/β - and CD19-depleted grafts. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23 (3): 483-490.
12. Alam MM, Bayoumy M, Ali A, Alali M, Al-enezi B, Abosoudah I. Cytomegalovirus infection in children after bone marrow transplantation: risk factors, clinical aspects and outcomes. *Pediatric Infectious Disease.* 2016; 8 (1): 1-7.

Correspondencia:

Mayra Alejandra Bonilla Reyna

E-mail: bmayra_alejandra@hotmail.com