

Neumonitis por citomegalovirus

Dres. Romina Notari, Angel Leal

Asist. Dras. Carolina de los Santos, Elisa Cabeza, Noelia González

Prof. Adj. José María Carissi



SM, 36 años. Procedente de Montevideo, Nuevo París.

Antecedentes personales:

- Vive con padres. Ocupación: Portero de edificio.
- Consumo ocasional de cocaína y OH.
- Contacto con personas privadas de libertad, aves en domicilio.
- Niega enfermedades crónicas y alergias a medicamentos.



Antecedentes de Enfermedad Actual

20/2 H. Maciel:

- Disnea de evolución subaguda CF III.
- Tos cianozante con expectoración mucosa.
- Astenia, adinamia y pérdida de peso de 6 kilos aprox. en un mes.
- Recibió tratamiento con amoxicilina por 14 días sin mejoría.

Ex. F: Lucido, apirético, normotenso. Piel sin lesiones. Bucofaringeo: Muguet oral. MVA bilateral, crepitantes bibasales a predominio derecho, Sat. 80% en VEA que corrige 95% con MFL. Peso 62 kilos. Resto s/p.

Planteo:

1. Infección respiratoria baja de evolución subaguda.
2. Insuficiencia respiratoria.



PC: HB 12,3. PLT 232. GB 7000. Linfocitos 2000. **LDH 871**, pH y gases en VEA: pO₂ 46. pCO₂ 46, HCO₃ 26, lactato 0,7. **Serología VIH reactivo**. VHB, VHC y VDRL no reactivos.

Radiografía de tórax: Opacidad retículo nodular bilateral a predominio basal.

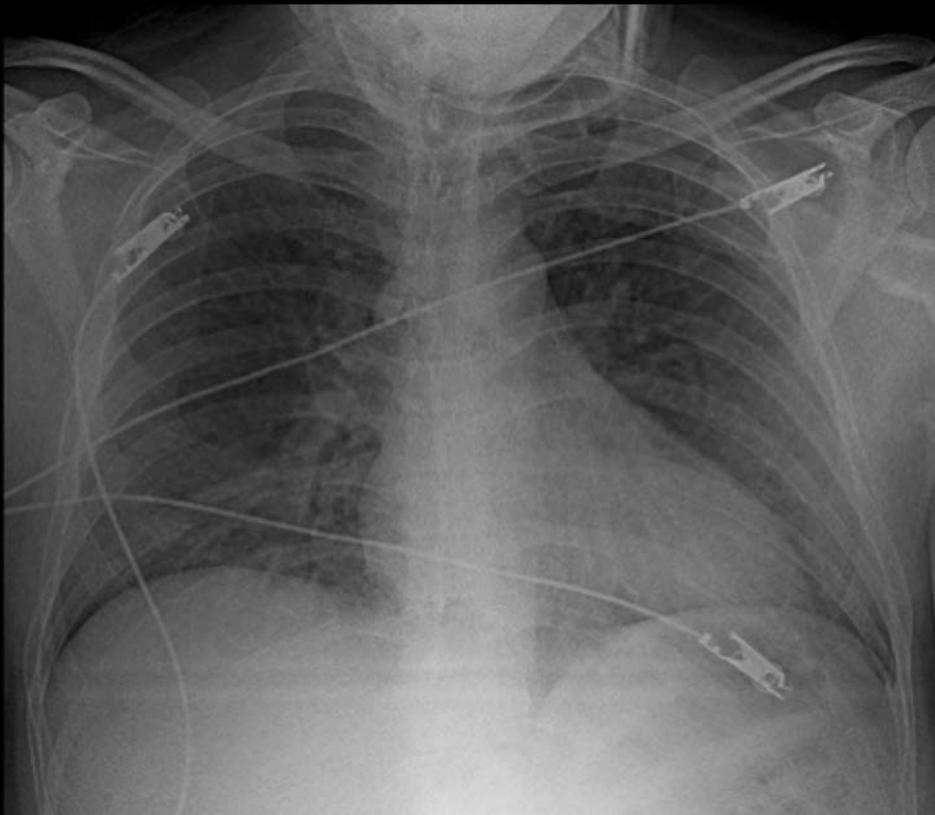
H. Maciel - Sala de neumología 21/2

- IRB subaguda: Pneumocitosis pulmonar en paciente VIH de reciente diagnóstico.
- Inicia tratamiento con cotrimoxazol y corticoides con posterior peoría de IR.
- Se solicita traslado a UCI del Hospital de Clínicas.

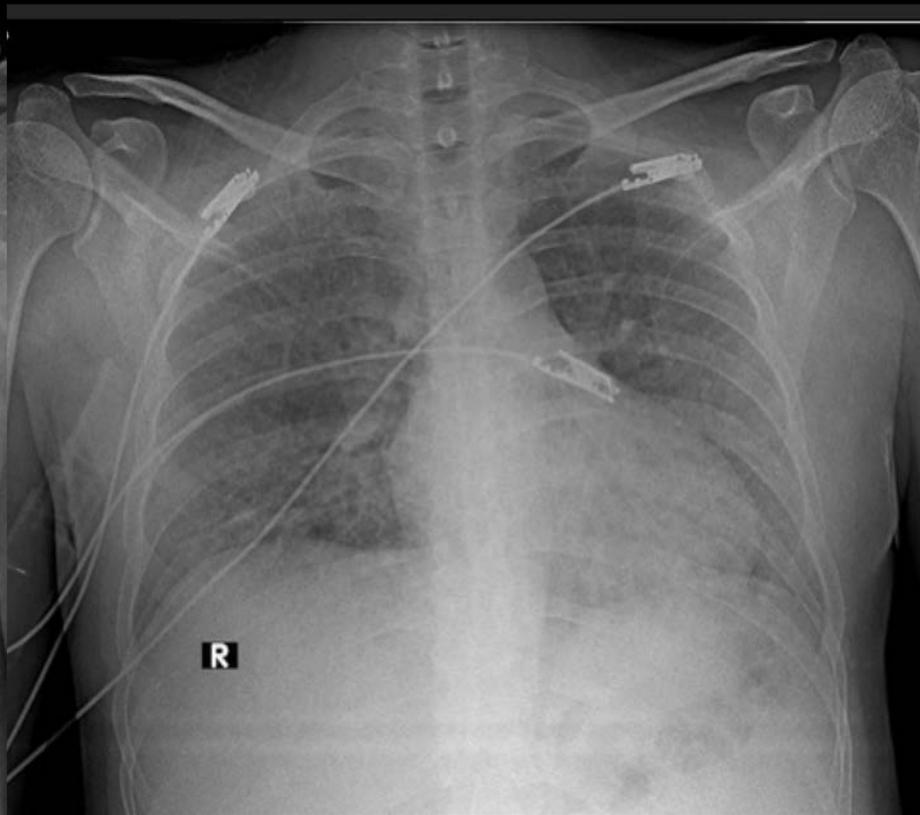
H. Clínicas – Unidad de Cuidados Intensivos

- 22/2: APACHE II: 10 puntos.
- Tratamiento: ampicilina/sulbactam, cotrimoxazol (13 mg/kg), claritromicina y prednisona.
- Colocación de VNI alternado con OAF con persistencia de polipnea. Hemodinámicamente estable, lucido.





22/02



1/3



26/2: Lavado broncoalveolar	
<i>Bacteriológico</i>	Muestra no representativa, cultivo negativo
<i>Micológico directo y cultivo</i>	Negativo
<i>Galactomanano</i>	0.15
<i>IDF PCP (5° DÍA DE TMP/SMX)</i>	Negativo
<i>Baciloscopías, cultivo y genXpert</i>	Negativo

- 01/3: Lucido, en apirexia. Persistencia del muguet. Sat. 97% con catéter nasal, 89% en VEA.
- Ingresa a sala de medicina.



Sala de Medicina - Interconsulta con Enfermedades Infecciosas 6/3

Diagnósticos:

- Infección por VIH de reciente diagnóstico. CD4 75, CV 1608609, log. 6.
- IRB subaguda complicada con insuficiencia respiratoria tipo I, *etiología a definir*: PCP, micobacterias y fúngica (*Histoplasmosis, criptococosis*), inespecífico, atípicos.
- Candidiasis orofaríngea.

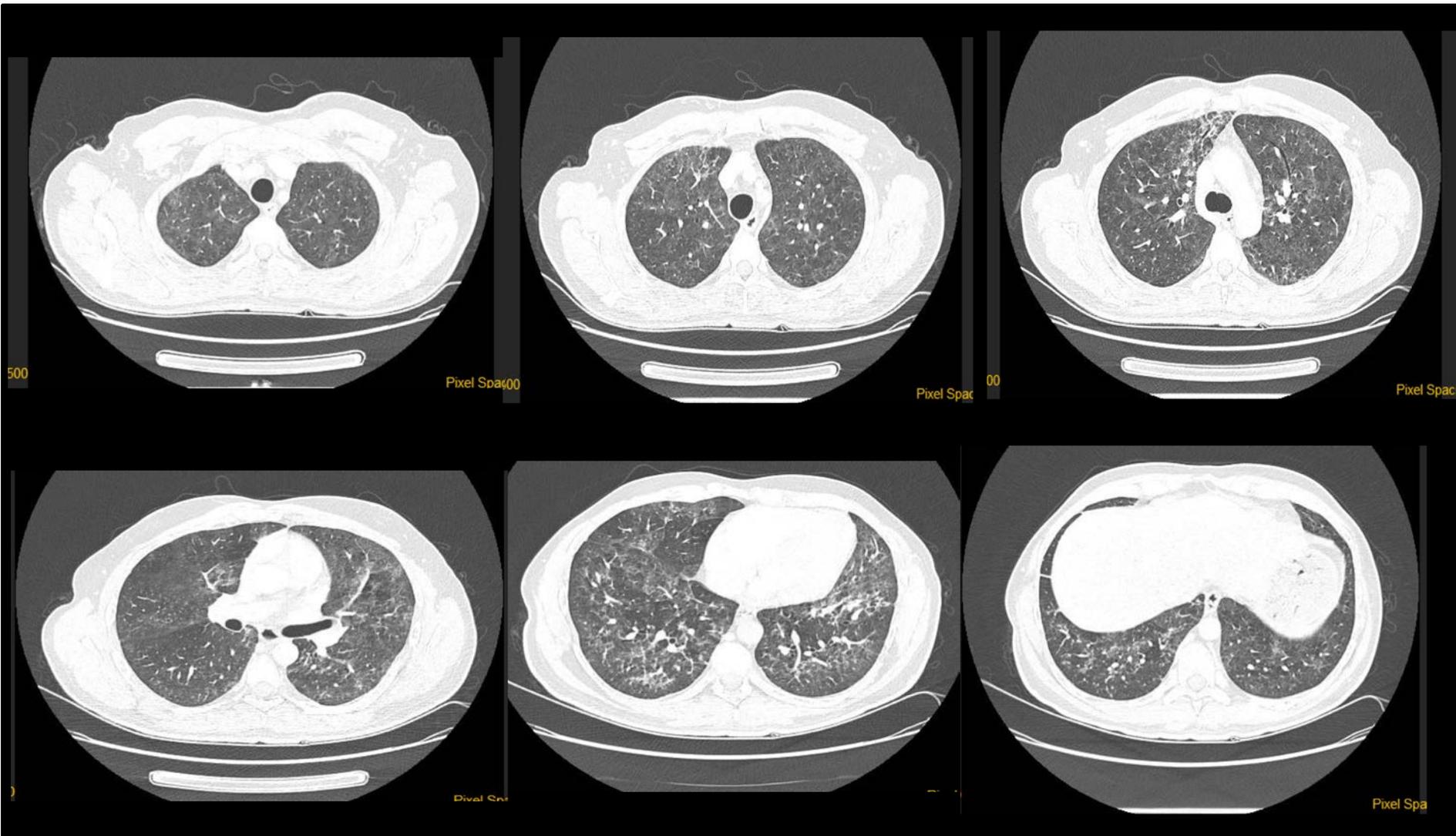
Tratamiento:

- Cotrimoxazol D17, ampicilina/sulbactam D14, claritromicina D14, fluconazol D2 y prednisona 60 mg/día.

Conducta:

- Suspender ampicilina/sulbactam y claritromicina.
- Tomografía de tórax con contraste.
- Antígeno *Cryptococcus spp* en suero y neumococo en orina: Negativo.
- Solicitud de tratamiento antirretroviral: TDF/3TC/DTG.





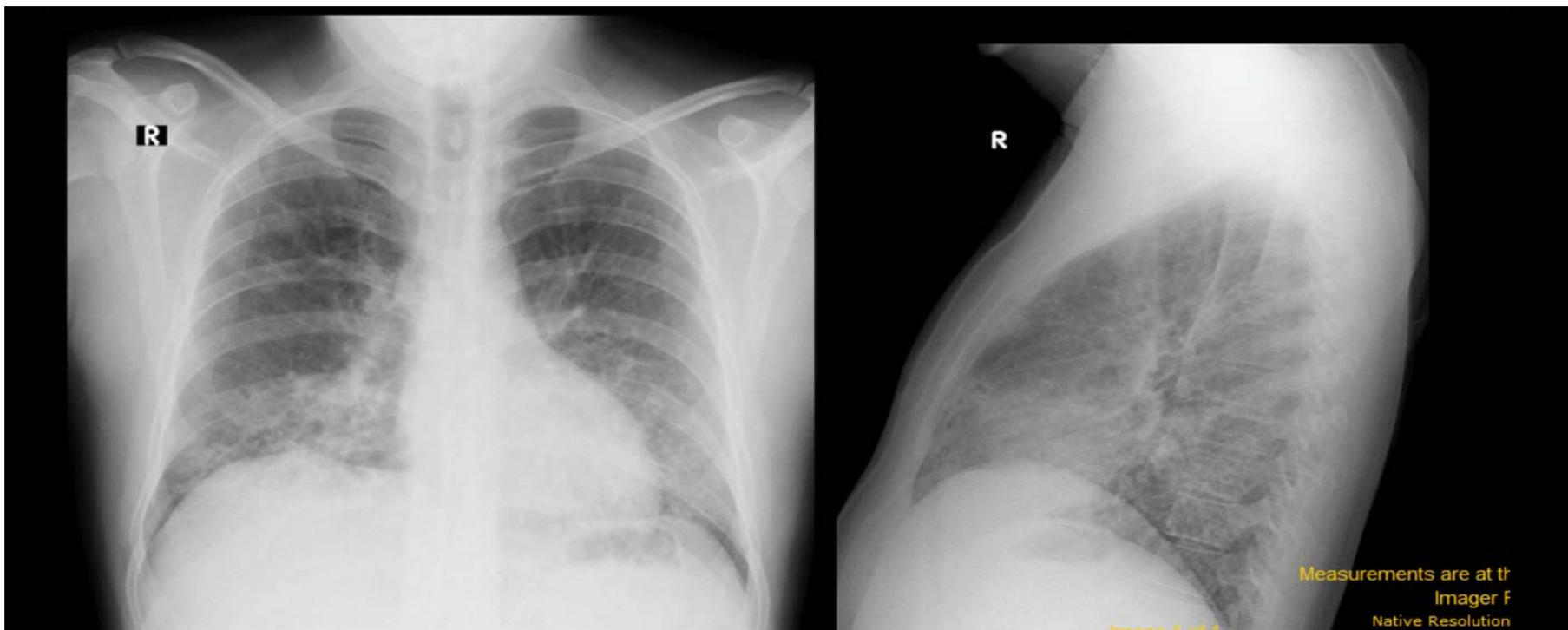
TAC tórax 6/3: Micronódulos a nivel del ambas bases pulmonares. Dilataciones bronquiales a nivel del LM, asociado a tractos densos. No se observa nódulos, derrame o adenomegalias mediastinales ni hiliares.

Evolución intrahospitalaria 17/3

Cotrimoxazol D21 completados, fluconazol D14, TDF/3TC/DTG D2.

Clínicamente estable. *Registros febriles en ascenso desde 14/3*. Lesión herpetiforme en labio inferior. Orofaringeo sin lesiones. Polipneico, MVA sin agregados, con trabajo respiratorio: Sat. 98% con cánula nasal, 85% en VEA. Dolor leve en epigastrio. VVP sin signos de flebitis.

Radiografía de tórax: Persistencia de infiltrado basal intersticial bilateral.



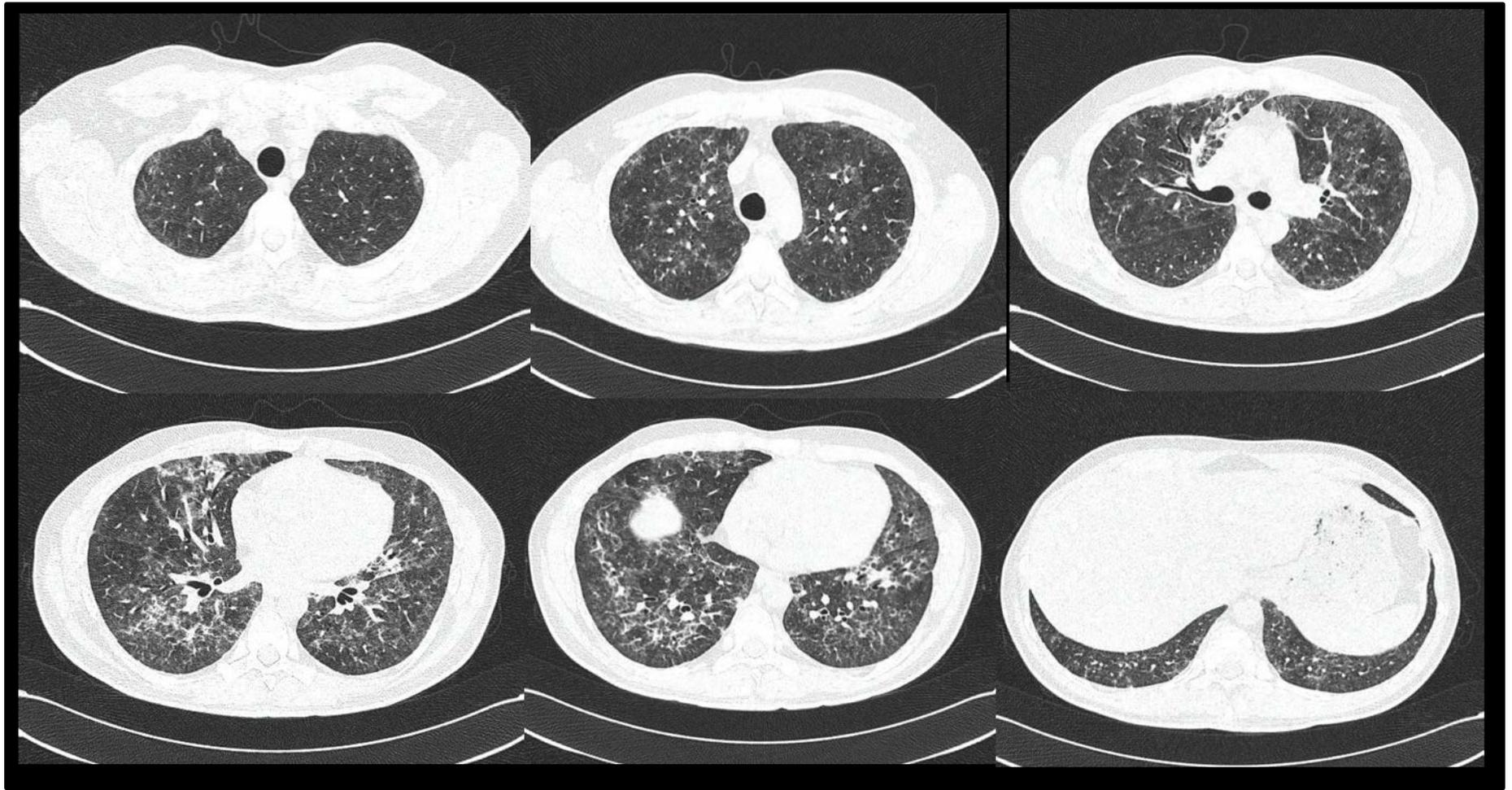
Planteos:

- IRB con mejoría inicial y posterior peoría de insuficiencia respiratoria e imagenológica en paciente con inmunodepresión severa
- *Etiologías: PCP, atípicos, micosis, tuberculosis, CMV.*

Conducta:

- Retratamiento con cotrimoxazol desde 20/3 hasta completar 28 días y levofloxacino por 14 días.
- Relevo bacteriológico: Hemocultivos (14/3) y urocultivo (16/3) negativos.
- Se solicita carga viral citomegalovirus (20/3)
- Serología para atípico (25/3): negativo.
- Lavado broncoalveolar (25/3): bacteriológico, CHLA y micológico negativo.





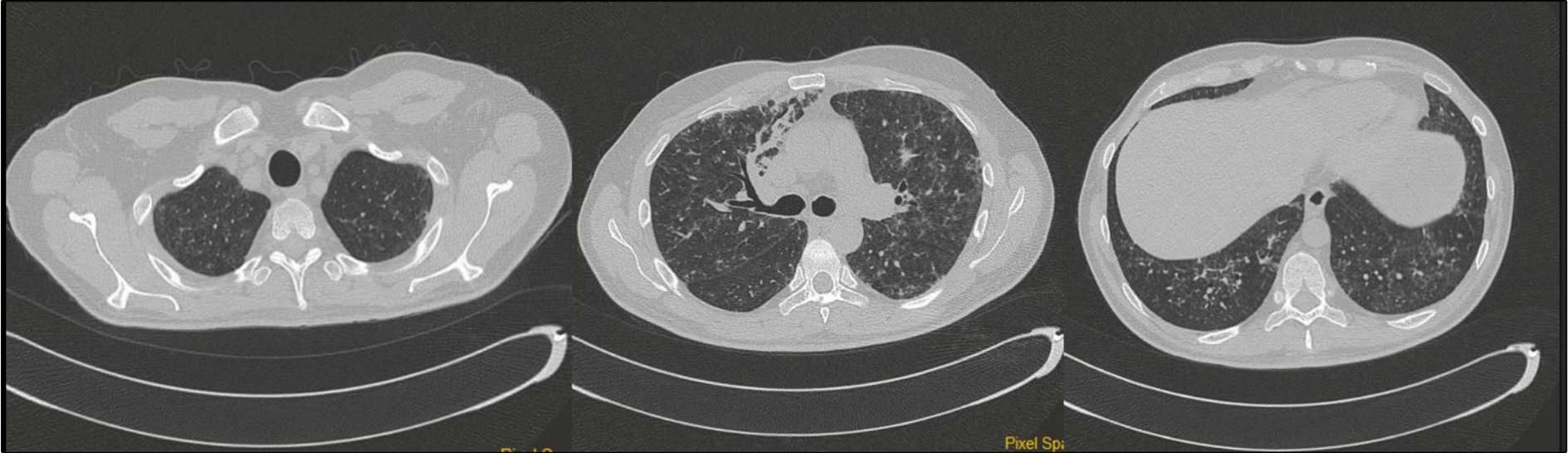
TAC tórax 19/3: Persisten áreas en vidrio deslustrado, parcheadas, de distribución bilateral y difusa. Dilataciones bronquiales a nivel del LM. No se observa nódulos, derrame o adenomegalias mediastinales ni hiliares.

Evolución intrahospitalaria 26/3 – Alta 24/4:

Dada persistencia de insuficiencia respiratoria al esfuerzo cual pudiera corresponder a histoplasmosis, se decide iniciar:

- Anfotericina B desoxicolato 50 mg/día IV cumpliendo 7 días (26/3 – 2/4) sin mejoría por lo que se suspende.
- Inicia (2/4) ganciclovir 5 mg/kg IV cada 12 horas y se recibe CV CMV: 729.754 UI, log. 5.8 por lo que se decide mantener por 21 días.
- Valoración por oftalmología 4/4: Fondo de ojo dentro de límites normales.
- Resolución de la insuficiencia respiratoria, lesiones tipo herpéticas en labio más mejoría imagenológica en tórax y CV CMV (14/4): 12810 copias, log. 4.11.
- Se decide cambiar a valganciclovir 900 mg VO (23/4) cada 12 horas hasta negativización de CV CMV.





Complicaciones intrahospitalarias

- Al tercer día de ganciclovir (5/4), inicia piperacilina/tazobactam por 7 días con posterior aparición de diarrea.
- 11/5 se plantea infección por *Clostridioides difficile* leve a moderada por cuadro clínico y exposición antimicrobiana. Se solicita GDH: positivo, toxina A: positivo.
- Se suspende betalactámicos, inicia medidas de aislamiento de contacto y vancomicina VO por 10 días cual resolvió cuadro clínico.
- *PC de egreso*: GB 3700, N 2310, L 1060, HB 8.7, PTL 227. Función renal y hepática normal.



Se otorga alta 24/4 en seguimiento por policlínica, en suma:

- Infección por VIH en tratamiento con TDF/3TC/DTG, 13/4 CV 1765, log. 3.5.
- IRB de evolución subaguda: probables PCP tratada con cotrimoxazol y **neumonitis por citomegalovirus** (22/4 150 copias, log. 2.17) complicada con insuficiencia respiratoria.
- Candidiasis orofaríngea en tratamiento con fluconazol VO y miconazol enjuague bucal.
- Infección por *Clostridioides difficile* leve moderada tratada con vancomicina VO.



Revisión: Neumonitis por citomegalovirus (CMV) en paciente con infección por virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH)



Introducción

- El CMV pertenece a la familia de los β herpes virus humanos.
- Su genoma está compuesto por ADN lineal, bicatenario, rodeado por revestimiento proteico que contiene fosfoproteínas altamente inmunogénicas (150 y pp65) que son de gran importancia diagnóstica.
- Su transmisión puede ser vertical u horizontal a través del contacto prolongado con secreciones (saliva, sangre, leche materna, orina, materias, secreciones genitales) y trasplante de órganos.
- El CMV invade las células del huésped y libera ADN viral en los núcleos celulares produciendo una infección latente tras la recuperación de la infección aguda que puede reactivarse en contexto de inmunosupresión.

Cabrera, 2016. Pautas para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes con VIH. UDELAR



Citomegalovirus en pacientes VIH

- CMV es el agente etiológico más frecuente de las infecciones virales en pacientes con VIH e inmunosupresión severa.
- La enfermedad por CMV ocurre por reactivación de una primoinfección o por reinfección de una cepa nueva en pacientes con inmunosupresión avanzada

CD4 < 50 céls/ml - CV > 100.000 copias

Cabrera, 2016. Pautas para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes con VIH. UDELAR



Prevención

- Administración de tratamiento antirretroviral (TARV).
- Antes de la era del TARV hasta un 30% de pacientes con VIH presentaban enfermedad por CMV. Porcentaje que ha disminuido hasta en un 85% con el advenimiento del TARV.
- En pacientes que inician el TARV con linfocitos CD4<50 céls/ml existe un período de riesgo de manifestación de la enfermedad en los primeros meses, por lo que se recomienda:
 - Realizar fondo de ojo cada 2 a 3 meses.
 - Considerar estudios de antigenemia o PCR de CMV cada 3 meses como elemento predictivo de infección.

Cabrera, 2016. Pautas para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes con VIH. UDELAR



Diagnóstico de Infección por Citomegalovirus

Es clínico, histopatológico o virológico, dependiendo de su localización.

Presentación clínica:

Retinitis: Urgencia infectológica. Representa el 85% del total de manifestaciones orgánicas en el paciente VIH asociadas a CMV.

1. Centrales: asocia disminución de agudeza visual y pueden avanzar hacia desprendimiento de retina y ceguera
2. Periféricas: pueden ser asintomáticas o presentarse como escotomas o alteración en campo visual periférico.

Cabrera, 2016. Pautas para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes con VIH. UDELAR



Gastrointestinal;

Colitis: Segunda en frecuencia, representando 5-10%, se presenta con fiebre, dolor abdominal y diarrea sanguinolenta.

Esofagitis: 5% de prevalencia, se presenta con disfagia u odinofagia

SNC: 1%, pudiendo presentarse como, encefalitis, polirradiculomielitis, neuropatía multifocal y demencia.

Pulmonar: Infrecuente. Se presenta con disnea, tos, fiebre.

Enfermedad diseminada: Muy poco frecuente.

Cabrera, 2016. Pautas para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes con VIH. UDELAR



Viremia

- Puede detectarse por reacción de cadena de polimerasa cuantitativa o cualitativa en búsqueda de ADN viral y de antígenos (antigenemia p65).
 - >5,4 log: Enfermedad en órgano diana por CMV.
 - >6,4 log: Enfermedad diseminada por CMV.

Serología

- No se utiliza. IgG negativo aleja el diagnóstico

Según localización:

- Fondo de ojo, endoscopías digestivas, PCR para CMV en LCR, etc.

Cabrera, 2016. Pautas para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes con VIH. UDELAR



Neumonitis por citomegalovirus

- De las formas de presentación de la enfermedad por CMV es la menos frecuente.
- Es más frecuente en el inmunodeprimido no VIH como es el caso de los paciente que reciben trasplante de órganos.
- Su presentación es muy similar clínica y radiológicamente de la PCP o infección por *Pneumocystis jirovecii*, que constituye una de las enfermedades oportunistas más frecuentes en pacientes con VIH, con la diferencia de que en la neumonitis por CMV puede haber derrame pleural que es raro de encontrar en la PCP.
- Frecuente encontrar coinfección de CMV y PCP.

Pupaibool, J. 2013. *Other HIV-Associated Pneumonias. Clinics in Chest Medicine.*



Asociación de PCP y CMV como agentes de neumonitis en pacientes VIH

- La terapia adyuvante con corticoides para pacientes VIH con PCP podría implicar una mayor supresión de la inmunidad del huésped que potencie el crecimiento y una mayor diseminación del CMV.
- Similar a como ocurre en los pacientes trasplantados, se cree que en los pacientes con PCP y CMV concomitante que reciben corticoides no logra inicialmente manifestarse el CMV debido al agotamiento de linfocitos T helper. Al retirarse los corticoides comienzan las manifestaciones por CMV lo que puede generar un empeoramiento del cuadro clínico con mayor mortalidad a largo plazo

Jensen, 1995. *Does Cytomegalovirus Predict a Poor Prognosis in Pneumocystis carinii Pneumonia Treated With Corticosteroids?* Chest, 108(2), 411–414.

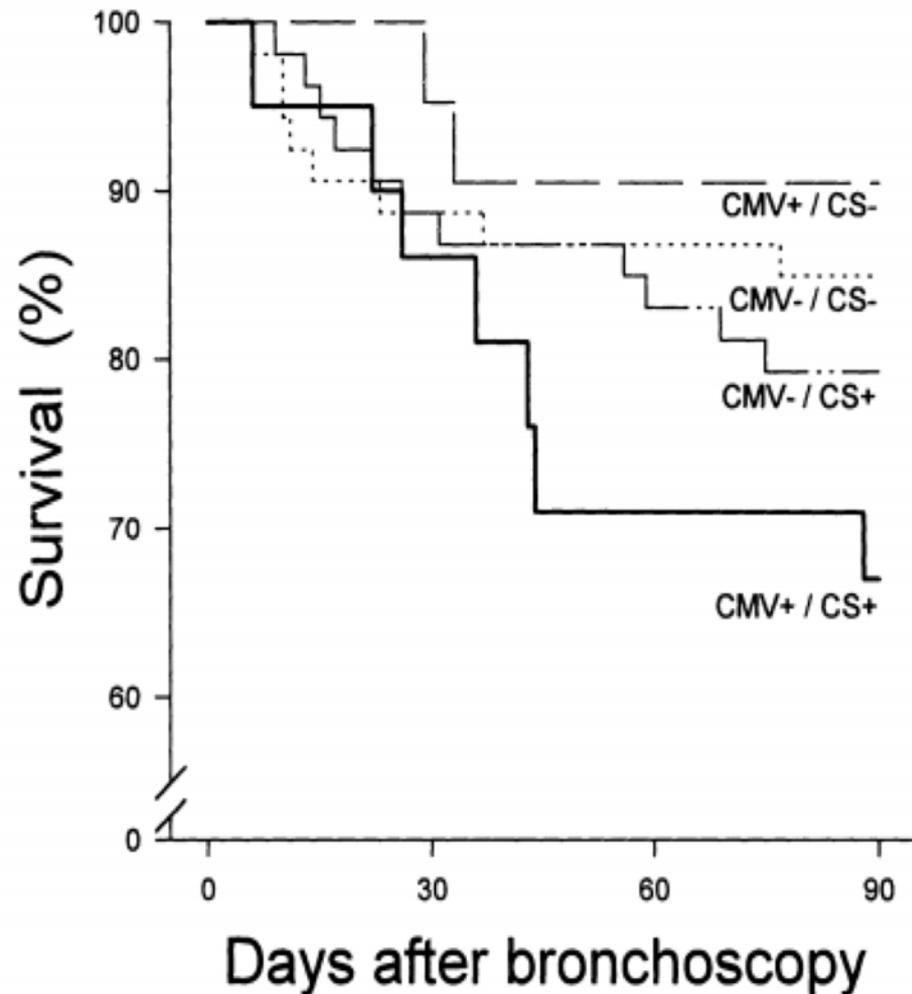


Does Cytomegalovirus Predict a Poor Prognosis in *Pneumocystis carinii* Pneumonia Treated With Corticosteroids?*

A Note for Caution

Anne-Mette B. Jensen, MD; Jens D. Lundgren, MD;
Thomas Benfield, MD; Thyge L. Nielsen, MD; and
Jørgen Vestbo, MD

Un estudio de 148 pacientes con PCP tratados con corticosteroides adyuvantes encontró que la presencia de CMV en el líquido BAL no afectó la mortalidad a corto plazo, pero se asoció con un aumento doble de la mortalidad a los tres meses en comparación con aquellos pacientes con cultivos negativos para CMV.



Jensen, 1995. *Does Cytomegalovirus Predict a Poor Prognosis in Pneumocystis carinii Pneumonia Treated With Corticosteroids?* Chest, 108(2), 411–414.



Presentación clínica

- Cuadro subagudo caracterizado por tos, fiebre, disnea, en paciente inmunodeprimido.
- Insuficiencia respiratoria.

Presentación radiológica



Infiltrado bilateral, simétrico, peribroncovascular y alveolar que afecta predominantemente a los lóbulos inferiores, pudiendo asociar en algunos casos derrame pleural.

Fishman, J.1998. *Infection in Organ-Transplant Recipients*. *New England Journal of Medicine*, 338(24), 1741–1751.



Diagnóstico

- *Sospecha*: Inmunosupresión severa IRB en curso con insuficiencia respiratoria. RxTx con infiltrado intersticial bilateral, con o sin manifestaciones extrapulmonares de CMV, que no puede ser explicada por otros microorganismos o cuando no se obtiene respuesta favorable empírica para microorganismos más frecuentes como PCP.
- Carga viral CMV mediante PCR $>5,4$ log
- *Diagnóstico definitivo*: biopsia transbronquial o pulmonar y se identifican los efectos citopáticos o los cuerpos de inclusión de CMV dentro del tejido.
- *Cultivo de líquido de lavado broncoalveolar*: no se utiliza ya que tiene bajo rendimiento diagnóstico para CMV, sin embargo cuando se detecta es un elemento de mal pronóstico

Pupaibool, J. 2013. *Other HIV-Associated Pneumonias. Clinics in Chest Medicine.*

Joos L, 2007. *Infecciones pulmonares diagnosticadas por BAL: una experiencia de 12 años en 1066 pacientes inmunocomprometidos. Respir Med 101: 93.*



Tratamiento Neumonitis CMV

- Ganciclovir IV a 5 mg / kg cada 12 horas por 21 días.
- Switch a valganciclovir VO luego de 2 semanas con mejoría clínica de insuficiencia respiratoria y radiológica.
- Foscarnet 90 mg/kg c/12 horas IV por 21 días.

Tratamiento mantenimiento: Hasta CD4 >100 céls/ml durante 3 a 6 meses sólo cuando asocia retinitis.

Iniciar TARV tan pronto como sea posible. Idealmente a las 2 semanas de tratamiento con ganciclovir, ya que es el tiempo en que se logra el control de la replicación viral.

Cabrera, 2016. Pautas para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes con VIH. UDELAR



Efectos adversos y contraindicaciones

- *Ganciclovir:*

Contraindicado si existen reacciones de hipersensibilidad al aciclovir.
Efectos secundarios: neutropenia, trombocitopenia.

- *Valganciclovir:*

Contraindicado si existen reacciones de hipersensibilidad al aciclovir, si neutropenia $<500/\text{mm}^3$, plaquetopenia $<25.000/\text{mm}^3$, hemoglobina $<8\text{g/dl}$.

- *Foscarnet:*

Nefrotóxico, distonías.

Resistencia a antivirales: ocurre en pacientes con tratamiento prolongado.

Cabrera, 2016. Pautas para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes con VIH. UDELAR





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2020.

