



## Reporte de caso

### Retinitis por Citomegalovirus en paciente con Virus de Inmunodeficiencia Humana. Reporte de Caso.

#### Cytomegalovirus Retinitis in a patient with Human Immunodeficiency Virus. Case Report.

Villarreal, Olmedo\*; Houghton, Kelly\*\*; Cantón, Alfredo\*.

Servicio de Infectología\*. Servicio de Medicina Interna\*\*. Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Caja de Seguro Social, Panamá.

#### Palabras claves:

Citomegalovirus, VIH, SIDA, oportunista, retinitis.

#### Keywords:

Cytomegalovirus, HIV, AIDS, opportunist, retinitis.

#### Correspondencia a:

Dr. Olmedo Villarreal

#### Correo electrónico:

villarreal.md@hotmail.com

*Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

#### Resumen

La infección por citomegalovirus (CMV), tiene una alta prevalencia a nivel mundial, la mayoría de los casos cursan asintomáticos, y se mantiene en latencia. Sin embargo, en aquellos pacientes con patologías que afectan la inmunidad celular, como la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) pueden desarrollar síntomas, que pueden ir desde un cuadro leve hasta un cuadro clínico grave, el cual puede ser mortal. Este es un paciente con diagnóstico reciente de VIH, que presenta disminución de la agudeza visual, unilateral, de comienzo agudo, en el fondo de ojo con exudados hemorrágicos, anticuerpos por CMV IgG positivo, y RT-PCR tiempo real en sangre, positivo. Se le dio tratamiento con ganciclovir. La deficiencia en la inmunidad celular, permite al CMV su diseminación hematológica y el desarrollo de cuadros clínicos como la retinitis, colitis, neumonitis; siendo muy difícil el diagnóstico si no se tiene la sospecha clínica y ocasionando graves secuelas.

#### Abstract

Cytomegalovirus (CMV) infection has a high prevalence worldwide, most cases are asymptomatic, and remains dormant. However, in patients with pathologies that affect cell-mediated immunity, such as human immunodeficiency virus (HIV) infection, they can develop symptoms, which can range from a mild condition to a serious clinical condition, which can be fatal. This is a patient with a recent diagnosis of HIV, who presents diminished visual acuity, unilateral, of acute onset, in the fundus with hemorrhagic exudates, antibodies by CMV IgG positive, and RT-PCR real time in blood, positive. He was given treatment with ganciclovir. The deficiency in the cellular immunity, allows the CMV its hematogenous dissemination and the development of clinical pictures such as retinitis, colitis, pneumonitis; being very difficult the diagnosis if you do not have the clinical suspicion and causing serious sequels.

## INTRODUCCIÓN

La retinitis es la complicación ocular más común y grave del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La enfermedad por CMV está relacionada con la reactivación de la infección latente. Sin embargo, la introducción de terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha llevado a cambios en la incidencia, historia natural, y secuelas de la retinitis por CMV [1].

El citomegalovirus (CMV) es un virus muy bien adaptado [2]. En la población general tiene una prevalencia entre el

50% a 80%. En países subdesarrollados alcanza el 90% de la población [3][4].

Hay estudios que sugieren que la seropositividad y los niveles más altos de anticuerpos IgG frente al CMV se asocian con un aumento de la mortalidad. [5] Lo cierto es que sin un factor desencadenante, la mayoría de las personas se mantienen asintomática. A 7 de los primeros casos de VIH con Sarcoma de Kaposi descritos, se le realizó fondo de ojo, encontrándose alteraciones oculares, que posteriormente se diagnosticarían como retinitis por CMV, periflebitis retiniana severa y sarcoma de Kaposi conjuntival[6].

En Panamá, Estripeaut y col. estudiaron la seroprevalencia de la infección por citomegalovirus en puérperas y su impacto neonatal, reportando 84% de seroprevalencia de CMV en las puérperas, con una incidencia del 0.8% en CMV congénito[8]. Sin embargo, los datos de seroprevalencia por CMV en la población con VIH de Panamá, son escasos.

Después de la infección inicial, el CMV permanece en el hospedero en estado de latencia, frente a una inmunidad que controla la replicación del virus; aunque se puede dar replicación viral intermitente aun en persona inmunocompetentes. La replicación de CMV en ausencia de una respuesta inmunitaria es fundamental en la patogénesis de la enfermedad [7]. En los pacientes con VIH puede causar infección activa, secuelas graves, incluso la muerte.

La mayor gravedad de los casos parece relacionarse con la afectación severa en la inmunidad celular, por lo que los pacientes con recuento muy bajo de linfocitos T CD4+ presentarán cuadros más graves. En este grupo de pacientes se puede dar, tanto infecciones primarias como recurrencias. El cuadro febril es la presentación clínica más frecuente, la cual resuelve generalmente en pocos días, pero cuando este cuadro febril se acompaña de leucopenia y viremia detectable se le conoce como síndrome por CMV [4].

La diseminación sanguínea es un factor importante en la patogenia de este virus, pudiendo infectar prácticamente a cualquier órgano. La afectación ocular y del sistema nervioso central son los órganos diana más frecuente del CMV, en los pacientes con VIH.

Las manifestaciones oculares reflejan la enfermedad sistémica y puede ser el primer signo de enfermedad diseminada, aún en pacientes asintomáticos. Las lesiones cercanas o que afectan a la fovea o al nervio óptico son particularmente propensas a causar graves impedimentos visuales. La pérdida aguda de la visión puede ocurrir si la retinitis conduce al desprendimiento de la retina, generalmente ocurre como una enfermedad unilateral, pero en ausencia de terapia, la afectación del ojo contralateral a menudo ocurre[9]. Se estima que el 70 a 80% de la población con VIH/SIDA presentará alteraciones oculares en algún momento de la enfermedad, siendo la retinitis por CMV la causa más común de ceguera en los pacientes con SIDA[10].

La incidencia de retinitis por CMV se ha reducido significativamente con la introducción de la TARGA. La detección, cualitativa/cuantitativa, de ADN-CMV ha demostrado ser uno de los mejores predictores de riesgo de retinitis, recomendándose su determinación en la visita inicial. También se ha visto, que en aquellos pacientes con recuperación inmunológica, la tasa de supervivencia es sustancialmente mayor que aquellos que no obtienen la recuperación[11].

La serología nos proporciona evidencia indirecta de una infección reciente por CMV basada en los títulos de anti-

cuerpos durante una enfermedad clínica, se disponen de técnicas de fijación del complemento, ensayos inmunoadsorbentes ligados a enzimas (ELISA), aglutinación con látex, radioinmunoensayos y ensayos indirectos de hemoaglutinación[12]. También se han desarrollado sistemas de inmunoprecipitación de luciferasa en fase líquida para proporcionar evaluaciones cualitativas de los anticuerpos anti-CMV[13]. En conclusión las pruebas serológicas nos permiten hacer un diagnóstico presumible pero no definitivo; por otra parte los cultivos no se realizan a menudo, pero pueden ser útiles cuando se determina la presencia de resistencia a los fármacos mientras que los ensayos de antigenemia permiten la detección de CMV en leucocitos de sangre periférica [7][14].

Los ensayos de amplificación molecular son rápidos y confiables. Está disponible la reacción en cadena de la polimerasa, ensayo de captura híbrido y la amplificación basada en secuencias de ácido nucleico[12]. Se ha logrado aislar material viral de muestras obtenidas de sangre, tejidos, orina, lavado broncoalveolar (LBA) o líquido cefalorraquídeo[4]. Recientemente se ha sugerido que la cuantificación de ADN-CMV en LBA puede predecir la neumonía por CMV, sin embargo falta aún mayor evidencia científica.

El tratamiento de las infecciones producidas por el CMV ha mejorado mucho, los primeros casos reportados eran tratados con 9-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl) ethoxymethyl] guanine.[15] Sin embargo, ahora se cuenta con nuevos antivirales como el valganciclovir intravenoso o el ganciclovir, que se utilizan como terapia de inducción, seguido de valganciclovir oral, o como alternativas en casos específicos, foscarnet o cidofovir[16].

Los pacientes con retinitis, pueden recibir inyecciones intravítreas de fármacos o implantación quirúrgica de un depósito de ganciclovir de liberación sostenida. La terapia anti-CMV eficaz junto con la TARGA disminuyen significativamente la incidencia de pérdida de visión y mejora la supervivencia del paciente[10]. El tratamiento de la retinitis por CMV requiere de un manejo conjunto con el oftalmólogo, para diagnóstico y seguimiento, y en algunos casos, la aplicación de tratamiento intravítrea de ganciclovir o foscarnet.

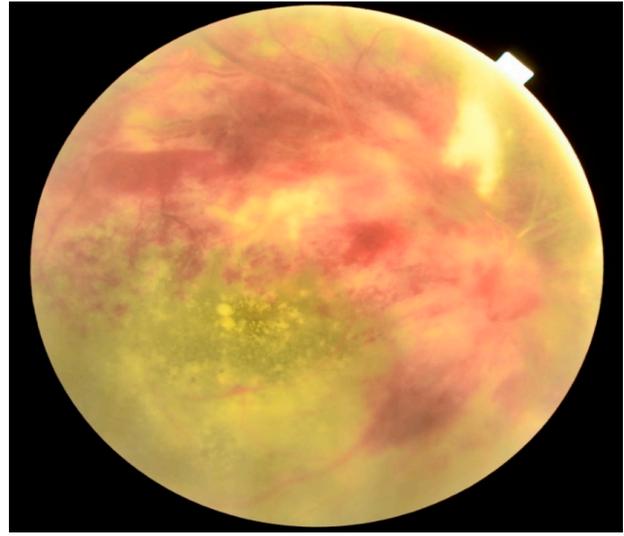
## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 28 años de edad, natural de la República de Panamá, sin antecedentes previos de enfermedad, negaba consumo de medicamentos o uso de drogas, ingresa al hospital con diagnóstico de neumonía de la comunidad, presentaba tos, pérdida de peso y fiebre de predominio nocturno de 6 meses de evolución; por el tiempo de evolución de los síntomas y factores de riesgo sexual, como el no uso de preservativo durante las relaciones heterosexuales, se le realiza serología por VIH, resultando positivo.

Imagen 1. Fondo de ojo, OI: Sin hemorragias ni exudados. Servicio de Oftalmología. Hospital Dr. Arnulfo Arias Madrid, Servicio de Oftalmología. .



Imagen 2. Fondo de ojo, OD: Múltiples Hemorragias, exudado algodonoso. Nervio óptico borrado. Servicio de Oftalmología. Hospital Dr. Arnulfo Arias Madrid



A los 8 días de su hospitalización y recibiendo tratamiento antibiótico, el paciente refiere disminución de la agudeza visual en el ojo derecho (OD). Se le realiza fondo de ojo, encontrando, en el ojo derecho, el segmento anterior sin alteraciones, cristalino claro, vítreo claro. Retina con múltiples áreas de hemorragia, exudado algodonoso en los 4 cuadrantes, nervio óptico borrado, con múltiples hemorragias. Ojo izquierdo (OI), sin alteración. Diagnóstico por oftalmólogo de retinitis por CMV.

Se le realiza serología por Citomegalovirus, con resultados de IgG: 68.6 (reactivo), IgM: 0.29 (no reactivo), toxoplasmosis IgG: > 650 (reactivo), Ac treponema: negativo. Se le indica RT-PCR por CMV resultando positivo, por lo que se inicia tratamiento con ganciclovir.

## DISCUSIÓN

Se le realizó conteo de linfocitos T CD4 resultando en 5 cel/mm<sup>3</sup>. Durante la hospitalización presenta diarreas, fiebre y en el hemograma se encontró pancitopenia por lo que se le realizó mielocultivos, biopsia de medula ósea y se le inicia tratamiento con anfotericina B, ante la sospecha de histoplasmosis diseminada. No se obtuvo aislamientos en los hemocultivos. RT-PCR en tiempo real para Herpes Virus 1 y 2 fueron negativos. Radiografía de tórax: infiltrado de aspecto granular en ambos pulmones.

Se realizó PCR-RT Tiempo Real para CMV en sangre, dada su alta sensibilidad (91%) y especificidad (92,1%), resultando positivo.

A pesar del tratamiento con ganciclovir, el paciente persiste con la disminución en la agudeza visual del ojo derecho, es reevaluado por los oftalmólogos quienes

indican que el daño que presenta no ha tenido mejoría, por lo que será irreversible.

La inmunidad celular es esencial para controlar y resolver la excrecencia de la infección por CMV, en etapas tardías de la infección por VIH, esta infección se hace evidente. Especialmente cuando los linfocitos CD4 están por debajo de 100 cel/mm<sup>3</sup>. En el caso de nuestro paciente, con unos niveles de CD4 en 5 cel/mm<sup>3</sup>, es evidente la diseminación que puede lograr el CMV ante tal inmunosupresión, afectando la retina.

Durante el 2014 ingresaron a la clínica de triple terapia del Hospital Dr. Arnulfo Arias Madrid, 162 pacientes, el 100% de ellos con CD4 menor a 200 cel/mm<sup>3</sup>, mientras que el 40.4% estaban con niveles de CD4 menor a 50 cel/mm<sup>3</sup>, tomando estas cifras, aún tenemos muchos pacientes en potencial riesgo de presentar retinitis por CMV.

Aunque se han mejorado los tratamientos, y la retinitis por CMV ha dejado de ser un problema en los países desarrollados, todavía en nuestra región tenemos pacientes diagnosticados en fase avanzada de SIDA y por lo tanto son propensos a presentar la infección por CMV.

Aunque sabemos que la seroprevalencia en la población mundial es elevada, y aún mayor en los países subdesarrollados, desconocemos el impacto real que tiene en nuestra población con VIH. Las pruebas serológicas de anticuerpos no permiten el diagnóstico de infección aguda. Se precisa de una evaluación en conjunto con los oftalmólogos para un diagnóstico y tratamiento temprano, ya que a pesar de contar con nuevos medicamentos para el tratamiento, es poca o nula la respuesta al antiviral en fases avanzadas de retinopatías por CMV. La RT PCR en sangre para CMV nos permite un diagnóstico rápido y confiable, en la retinitis por CMV es posible detectar ADN-CMV en sangre, hasta en un 70% de los casos.

## CONCLUSION

La deficiencia en la inmunidad celular, permite al CMV su diseminación hematógica y el desarrollo de cuadros clínicos como la retinitis, siendo muy difícil el diagnóstico si no se tiene la sospecha clínica temprana y puede como en nuestro caso ocasionar graves secuelas.

## REFERENCIAS

- [1] Angelilli A, Freeman WR. Review Article / CME HIV-ASSOCIATED RETINOPATHY IN THE HAART ERA. 2005;633–49.
- [2] Boeckh M, Geballe AP. Cytomegalovirus: Pathogen, paradigm, and puzzle. Vol. 121, *Journal of Clinical Investigation*. 2011. p. 1673–80.
- [3] Gronborg HL, Jespersen S, Hønge BL, Jensen-Fangel S, Wejse C. Review of cytomegalovirus coinfection in HIV-infected individuals in Africa. *Rev Med Virol*. 2016;(June 2015):1–14.
- [4] Gámez SS, Ruiz MP, Navarro Marí JM. Infección por citomegalovirus humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(SUPPL.1):15–22.
- [5] Gkrania-Klotsas E, Langenberg C, Sharp SJ, Luben R, Khaw KT, Wareham NJ. Seropositivity and higher immunoglobulin g antibody levels against cytomegalovirus are associated with mortality in the population-based european prospective investigation of cancer-norfolk cohort. *Clin Infect Dis*. 2013;56(10):1421–7.
- [6] Holland GN, Gottlieb MS, Yee RD, Schanker HM, Pettit TH. Ocular disorders associated with a new severe acquired cellular immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1982;93(4):393–402.
- [7] Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis*. 2004 Dec;4(12):725–38.
- [8] Estripeaut D, Moreno Y, Ahumada Ruiz S, Martínez A, Racine JD, Sáez-Llorens X. [Seroprevalence of cytomegalovirus infection in puerperal women and its impact on their newborns]. *An Pediatr (Barcelona, Spain)* 2003. 2007;66(2):135–9.
- [9] Hodge WG, Boivin J-F, Shapiro SH, Lalonde RG, Shah KC, Murphy BD, et al. Clinical risk factors for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1326–33.
- [10] Stewart MW. Optimal management of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:285–99.
- [11] Jabs DA, Ahuja A, Van Natta ML, Lyon AT, Yeh S, Danis R. Long-term Outcomes of Cytomegalovirus Retinitis in the Era of Modern Antiretroviral Therapy: Results from a United States Cohort. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1452–63.
- [12] Friel TJ, Editor S, Hirsch MS, Editor D, Thorner AR. *Diagnosis of cytomegalovirus* Author. 2012;16–20.
- [13] Burbelo PD, Issa AT, Ching KH, Exner M, Drew WL, Alter HJ, et al. Highly quantitative serological detection of anti-cytomegalovirus (CMV) antibodies. *Virology*. 2009;6:45.
- [14] Wreghitt TG, Teare EL, Sule O, Devi R, Rice P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis*. 2003;37(12):1603–6.
- [15] Hennis HL, Scott AA, Apple DJ. Cytomegalovirus retinitis. Vol. 34, *Survey of Ophthalmology*. 1989. p. 193–203.
- [16] Control D, Institutes N, Society ID. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR Recomm* 2013.