

Dr. Patricia Ramírez Sandoval¹
Dr. Jorge Federico Robles Alarcón²
Dr. Jose Luis Escudero Castro³
Dr. Faustino Leyto⁴
Dr. Eduardo Barragán Hernández⁴
Dr. Sergio Pérez-Araus⁵
Dr. Maribel Adriana Varela Ramirez⁵

¹ Infectóloga Pediatra adscrita a la Unidad de Terapia Intensiva en el Hospital Adolfo López Mateos del ISSSTE

² Intensivista y Pediatra en el HRLALM ISSSTE jefe del Servicio de UTIP

³ Intensivista y Pediatra en el HRLALM ISSSTE

⁴ Coordinador de Pediatría en el HRLALM ISSSTE

⁵ Médico Interno de Pregrado en el HRLALM ISSSTE

Hepatitis fulminante por citomegalovirus

Resumen

La enfermedad por citomegalovirus es común en la población mexicana en forma general, con una seroprevalencia de 80%; no obstante, cuando se presenta en adultos se caracteriza por su curso asintomático, mientras que en niños tiende a mostrar un curso agudo y autolimitado; sin embargo, en el caso del presente reporte, la enfermedad se comportó de forma agresiva condicionando falla hepática fulminante y la muerte de la paciente sin que tuviera alguna inmunodeficiencia, el diagnóstico se corroboró por serología y por aspiración de medula ósea.

Palabras clave: Falla hepática, citomegalovirus, hepatitis fulminante.

Abstract

Cytomegalovirus disease is common in the Mexican population, in general with 80% of survival, but in adults is asymptomatic and when present in children tends to be acute and self-limited course. However, in this patient was aggressive conditioning fulminant hepatic failure and death of the patient, showing that the patient does not have any immunodeficiency. Diagnosis is confirmed by serology and bone marrow aspiration.

Keywords: Hepatic failure, cytomegalovirus, fulminant hepatitis.

*Correspondencia:

Dr. Patricia Ramírez Sandoval

Dirección: Av. Universidad no. 1321, Col. Florida, Del. Coyoacán, México DF

Teléfono: 5322 23 00

INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus (CMV) es frecuente y afecta a la mayoría de la población, mientras que la enfermedad asociada es un hallazgo infrecuente. En neonatos puede condicionar un síndrome congénito que puede ser fatal, en pacientes receptores de trasplantes de hígado y con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) la enfermedad se torna más significativa y en el paciente inmunocompetente puede condicionar mononucleosis. El CMV posee la capacidad de permanecer latente en los tejidos después de que se recupera de una infección aguda; este virus es oportunista dado que a menudo se encuentra en el hospedero y experimenta una reactivación en el momento que se produce una depresión del sistema inmune, hasta ahora la enfermedad por CMV no explica por sí misma por qué algunas personas aparentemente normales padecen una mononucleosis en lugar de una infección asintomática; en los neonatos la mayoría de las infecciones perinatales y congénitas suelen ser asintomáticas y en ocasiones un niño nacido con CMV presenta una enfermedad congénita fulminante.^{1,2}

Considerando que la infección primaria afecta a una persona seronegativa, desde el punto de vista inmunológico, y que la infección secundaria representa la reactivación de una infección latente o la reinfección de una persona seropositiva, entonces la enfermedad clínica puede ser la consecuencia de una infección primaria o secundaria, aunque la enfermedad primaria por lo general es más severa. En los últimos años se han observado infecciones por CMV en adultos jóvenes previamente sanos. La infección por CMV causa entre 10 y 21% de los síndromes mononucleósicos,^{3,4} mismos que resultan de la infección aguda primaria de una reactivación de la infección previa. Los sitios de latencia del CMV no se conocen con certeza, pero es probable que consistan en células mononucleares circulantes periféricas y tal vez en leucocitos polimorfonucleares.⁵ Existen algunas evidencias no confirmadas —derivadas del uso de una sonda para detectar el antígeno temprano inmediato del virus— que los CMV se encuentran ampliamente distribuidos en distintas células y en diversos tejidos de personas normales seropositivas.^{6,7} Una característica demostrada del CMV humano es

la oncogenicidad, misma que comparte con todos los miembros del grupo herpes virus.

La hepatitis acompaña con frecuencia a la mononucleosis infecciosa por CMV, pero rara vez es sintomática en pacientes inmunocompetentes. La hepatitis por CMV puede cursar, en su forma sintomática leve, con elevación de las enzimas hepáticas, mientras que en su forma grave el paciente puede cursar con falla hepática fulminante (FHF), caracterizada por la presencia de náuseas, vómitos, dolor abdominal en pacientes previamente sanos, a lo cual se puede agregar ictericia y encefalopatía progresiva, así como manifestaciones cutáneas por coagulopatías y ascitis. Una vez establecido el diagnóstico de FHF, el abordaje debe enfocarse en función de una falla multiorgánica, porque el paciente debe ingresar a la unidad de terapia intensiva debido a que su deterioro evoluciona rápidamente, con mal pronóstico a corto plazo (mortalidad de 60 a 72% en niños); sin embargo, en nuestro país se han reportado casos de FHF por virus de la hepatitis A pero no por CMV, no obstante los casos que se han reportado por CMV corresponden a población oriental.⁸⁻¹⁰

REPORTE DE CASO

Se trata de paciente femenina de 3 años de edad, originaria del Distrito Federal, con antecedentes heredo-familiares sin importancia para el padecimiento actual, desarrollo psicomotor normal para la edad, inmunizaciones completas de acuerdo con el esquema nacional de vacunación. Inicia su padecimiento actual el 30 de junio de 2008 con malestar general, mialgias, artralgias, astenia y adinamia, acompañada de rinorrea hialina y fiebre de hasta 42° por dos días consecutivos, motivo por el que fue manejada por médico privado con gentamicina, ampicilina y metamizol por 2 días. Dos días después se agrega hiporexia, distensión abdominal e ictericia, el día 07 de julio de 2008 es valorada e ingresada al servicio de pediatría de un hospital de segundo nivel, donde se toman estudios paraclínicos, los cuales reportan reacciones febriles negativas, tiempo de protrombina (TP) 38.9%, razón normalizada internacional de protrombina (INR) 1.01, aspartato aminotransferasa (AST) 494 U/l, alanino transferasa (ALT) 267 U/l, lactato deshidrogenada (LDH) 1313 U/l, proteínas

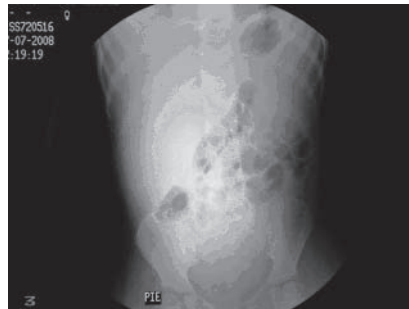


Figura 1. Ultrasonografía abdominal en la que se observa hepatomegalia y presencia de líquido ascítico.

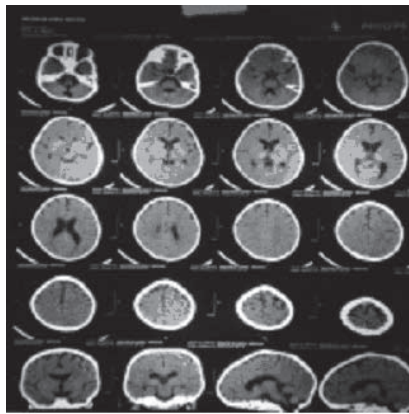


Figura 2. Tomografía axial de cráneo que muestra edema cerebral.

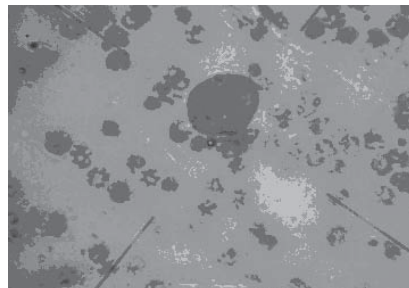


Figura 3. Aspirado de médula ósea hipocelular donde se muestra célula con cambios megaloblásticos en granulocitos.

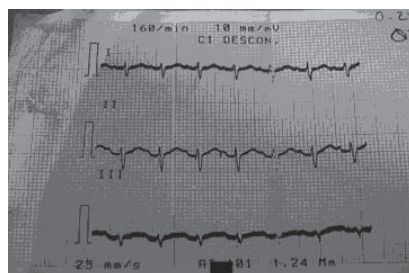


Figura 4. Electroencefalograma que muestra actividad lenta.

totales (PT) 6.3 g/dL, bilirrubina total (BT) 9.2 mg/dL, bilirrubina directa (BD) 6.6 mg/dL, bilirrubina indirecta (BID) 2.6 mg/dL y glucosa 89 mg/dL. La biometría hemática (BH) arrojó los siguientes datos: hematocrito (Hto) 31.8 g, plaquetas 42000 mm³, leucocitos 17100 mm³, neutrófilos 30% y linfocitos 70%. Con estos datos se diagnosticó hepatitis de probable etiología viral, se le dio manejo con medidas higiénico dietéticas y por persistir ataque al estado general, somnolencia con periodos de irritabilidad, edema en extremidades inferiores y ascitis se decidió su traslado al servicio de terapia intensiva pediátrica donde se le encuentran a su ingreso el 14 de julio de 2008 los siguientes datos: peso 8 Kg, frecuencia cardiaca 144 x min, frecuencia respiratoria 34 x min, temperatura 37 °C, tensión arterial 100/65 mm Hg, tensión arterial media 72 mm Hg, saturación de O₂ 97%, llenado capilar 3 seg. A la exploración física se encuentra paciente despierta, irritable con periodo de somnolencia, tinte icterico +++ generalizado, con mucosas secas, tono ocular disminuido, llenado capilar lento, polipnéica, dificultad respiratoria con tiraje intercostal bajo, disociación toraco-abdominal, quejido espiratorio, área cardiaca con ruidos de buena intensidad y frecuencia en campos pulmonares con disminución de vibraciones bucales sin murmullo vesicular, matidez a la percusión contralateral, abdomen globoso a expensas de hepatomegalia de 12 cm por debajo de borde costal derecho, doloroso a la palpación, extremidades inferiores con edema y pulsos presentes. Se le realiza ultrasonido abdominal que reporta hepatomegalia y presencia de líquido ascítico (**Figura 1**), y una radiografía de tórax AP y lateral que evidencia derrame pleural derecho de 40%. Los estudios parclínicos reportan: AST 342 UI/L, ALT 331 UI/L, PT 4.3 g/dL, BT 10.1 mg/dL, BD 7.6 mg/dL, BID 2.5 mg/dL, TP 28.3 seg, INR 2.262 y tiempo parcial de tromboplastina (TPT) 167.5 seg con testigo de PT 13.2 seg. Se practicó un electroencefalograma (EEG), mismo que mostró ritmo lento. Con los datos recabados se aborda a la paciente como un caso con hepatitis de etiología a determinar, insuficiencia hepática aguda con riesgo de desarrollar hepatitis fulminante, encefalopatía hepática grado I, derrame pleural derecho y probable síndrome mieloproliferativo.

El 16 de abril de 2008 se realizó una tomografía axial de cráneo (TAC) que demostró edema cerebral (**Figura 2**), así como una radiografía de huesos largos

donde se observa imagen sugestiva de radio-lucidez a nivel tibial bilateral. También se solicitó un estudio de aspiración de medula ósea (MO) a partir del cual se diagnosticó probable leucemia linfoblástica aguda (LLA). Se dió manejo médico a fin de corregir alteraciones electrolíticas de la albúmina y de la coagulación; más tarde el banco de sangre reportó un resultado no reactivo para VIH/SIDA. También se practicó la determinación de AgsHB y VHC, perfil de TORCH con IgM para citomegalovirus positivo 5.766, index positivo >0.500, IgG 0.0. Se agregó al soporte intensivo ganciclovir. El 18 de julio de 2008 el servicio de hematología reportó aspiración de MO negativo para LLA, MO hipocelular y en las escasas células observadas cambios megaloblásticos en granulocitos (**Figura 3**).

El 19 de julio de 2008 la paciente continua en fase III de ventilación con sangrado abundante, cursa con hipertensión y pulsos periféricos incrementados. Se da manejo con epinefrina y dobutamina, con lo que se mantiene frecuencia cardiaca a 140 x min. Los estudios paraclínicos muestran: TP 20.9 % e INR 1.46, la paciente continúa con transfusión. Un día después la paciente muestra a la exploración física un nivel de sedación en la escala de Ramsay de grado VI; se mantiene relajada con midazolam y vecuronio, y sus pupilas se muestran mióticas y normorefléxicas. El electroencefalograma (EEG) se aprecia con ondas Theta que corresponde a encefalopatía grado III (**Figura 4**).

A nivel hemodinámico y desde el punto de vista clínico la paciente tiene adecuada perfusión tisular: llenado capilar 2 seg, pulsos periférico palpables, adecuada coloración y temperatura de la piel. Continúa con apoyo cardiovascular a base de dobutamina y adrenalina, se coloca catéter venoso central en yugular, se agrega al manejo un agente relajante muscular (cisatracurio), un vasopresor (norepinefrina), antibióticos (vancomicina-ceftazidima), factor estimulador de granulocitos, plasma fresco congelado (PFC) y un paquete globular (PG) crioprecipitado. Tras la intervención se reporta lo siguiente: TP 26.4 seg, TTP 84 seg, INR 1.8. Se inicia administración de factor VII, a fin de llevar a corrección de tiempos de coagulación y mejorar el sangrado; sin embargo, pese a las medidas correctivas a nivel ventilatorio, neurológico, infeccioso, metabólico y cardiovascular, la paciente fallece el día 24 de julio de 2008.

DISCUSIÓN

El CMV pertenece a la familia de los herpes virus. La hepatitis esta causada principalmente por el efecto citopático directo, pues el virus tienen un tropismo celular específico, sin embargo los hepatocitos no son la diana de los virus herpes, razón por la que la hepatitis no es característica. No es común que el CMV, como primoinfección, condicione falla hepática; no obstante la mayoría de los casos se presentan como CMV congénita donde la gran mayoría cursa de forma asintomática o en pacientes inmunocompetentes, como aquéllos que padecen mononucleosis infecciosa. Después de una infección puede quedar latente de por vida, pudiendo ocasionar enfermedad, reactivación y reinfección al deprimirse el estado inmunológico, aunque la inmunidad del paciente determina la incidencia y gravedad de la enfermedad. Además, las manifestaciones clínicas pueden ser leves o llegar a la falla hepática fulminante; la mortalidad es mayor en la primoinfección y en los pacientes inmunocomprometidos, inmunosuprimidos y con trasplante de hígado. En esta paciente la infección evolucionó hacia una falla hepática aguda fulminante que se desarrolló rápidamente dando manifestaciones clínicas en una semana, con afección multiorgánica, con lo cual se corroboró el diagnóstico (a través de estudios de laboratorio) de infección por CMV con IgM francamente positiva. La MO reportada como negativa para LLA y las características de las células antes descritas pudo haber sido un soporte, así como el haber contado con un aislamiento viral, antigenemia para detección de la proteína pp65 del tegumento viral en neutrófilos de sangre periférica, reacción en cadena de polimerasa o detección de DNA viral; sin embargo, el hospital donde fue atendida la paciente (como ocurre en otros del mismo nivel de atención en la República Mexicana) no cuenta con la infraestructura suficiente para un diagnóstico 100% confiable, aunque la sensibilidad y la especificidad de la IgM positiva por lo general son adecuadas.^{1,6,7,11}

La hepatitis aguda fulminante condicionó un deterioro en 7 días con afección multiorgánica, ya que se afectaron diferentes órganos de la economía, como corazón, pulmón, riñón, cerebro, etcétera. La paciente tuvo inestabilidad cardiovascular que ameritó soporte con volumen y aminas a dosis variables; desde

el punto de vista teórico, este fenómeno se debe a la liberación hepática de una gran cantidad de sustancias vasodilatadoras que llevan al paciente a una disminución de las resistencias vasculares sistémicas, con la consecuente hipotensión arterial.^{4,8} Dicho proceso fisiopatológico explica porqué muchos pacientes hipotensos responden bien a la noradrenalina, la cual tiene un efecto básicamente vasopresor. El incremento del lactato y la presencia de déficit base son indicativos de hipoperfusión de los tejidos, así como la incapacidad del organismo para lograr un equilibrio interno por sí mismo, lo cual requiere de la aplicación de medidas externas, como la aplicación de volumen y aminos. El problema respiratorio no es raro, ya que 35% de los pacientes con FHF cursan con edema agudo pulmonar, frecuentemente neurogénico,^{9,12} que puede llevar a hipoxemia refractaria al soporte ventilatorio. En el momento en que este fenómeno se presentó en la paciente fue necesario realizar intubación endotraqueal para poder conservar el medio interno ácido-base. La severidad del problema respiratorio se evidenció por el descenso del índice de Kirby y el incremento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno. También la coagulación se vio dañada; tuvo prolongación de los tiempos de coagulación, tanto de protrombina como de tromboplastina. La falla neurológica estuvo evidenciada por la encefalopatía y la alteración en los EEG. La TAC de cráneo mostró edema cerebral que obligó a utilizar medidas anti-edema y de reanimación avanzada, como conservar la sedación para disminuir la tasa metabólica cerebral de oxígeno. De hecho, el edema cerebral con hipertensión intracraneana necesariamente está asociado a mayor mortalidad.^{4,5} En realidad, 40% de los pacientes con hepatitis fulminante que fallecen lo hacen por hipertensión intracraneana irreversible a pesar del tratamiento, con un edema básicamente citotóxico. En un principio se pudo monitorizar clínicamente la evolución del problema neurológico con encefalopatía grado I, ya que tenía periodos de irritabilidad que

alternaban con somnolencia, si bien por EEG resultó grado III, ya que había actividad lenta (3-4 Hz). Sin embargo, las medidas anti-edema y la necesidad de respiración artificial ameritaron la utilización de soporte anestésico que, por otra parte, impidió valorar la evolución del problema neurológico y sólo se pudo vigilar a través de la TAC.^{12,13}

La paciente tuvo afección severa de la función hepática, lo cual es un requisito indispensable para definirla como hepatitis fulminante y secundaria a CMV, donde lo más probable es que la niña presentó una infección primaria con desarrollo de enfermedad significativamente grave.

CONCLUSIÓN

Se ha reportado en la literatura nacional algunos casos sobre hepatitis fulminante en niños por virus del herpes, pero sobre todo por el virus de la hepatitis A; sin embargo en México hasta ahora no hay reportes publicados de casos de hepatitis fulminante por herpes virus y CMV. En esta paciente se tiene corroborado el diagnóstico por IgM y por el reporte que emite el servicio de hematología en el aspirado de medula ósea.

La bibliografía señala que la infección por CMV es muy común en la población general con una seroprevalencia de 80% en individuos adultos con curso asintomático, y cuando se presenta en niños tiende a ser de curso agudo y autolimitado. En esta niña no existen antecedentes de inmunocompromiso y, sin embargo, se desarrolló una disfunción hepática fulminante secundaria a CMV que no respondió a manejo de soporte vital y antiviral.

Por ser un evento poco común se decide hacer el reporte del caso, ya que lo hasta ahora reportado en la literatura corresponde a países orientales donde la mortalidad supera 85%.^{2,3,7}

Bibliografía

1. Bower WA, Johns M, Margolis JS, Williams IT, Bell BP. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2459-63.
2. Infecciones por herpes virus humanos. Internet. En línea, disponible en: <http://www.med.uchile.cl/apuntes/archivos/2006/medicina/herpes.pdf>
3. Parker RI, Hazelzet JA. Coagulation issues in the PICU. En: Rogers Handbook of pediatric intensive care. Fourth edition. Estados Unidos, 2009. pp. 701-9.
4. Bhaduri BR, Mieli-Vergani G. Fulminant hepatic failure: pediatric aspects. *Semin Liver Dis* 1996;16:349-55.
5. Raghavan M, Marik PE. Therapy of intracranial hypertension in patients with fulminant hepatic failure. *Neurocritical Care* 2006;4:179-89.
6. Larsen FS, Strauss G, Knudsen GM, et al. Cerebral perfusion, cardiac output, and arterial pressure in patients with fulminant hepatic failure. *Crit Care Med* 2000;28:996-1000.
7. Tissières P, Devictor D. Fulminant hepatic failure and transplantation. En: Nichols D, Ackerman A, Argent A, et al. Rogers' textbook of pediatric intensive care. Lippincott Williams & Wilkins Ed. Estados Unidos, 2008. pp. 1535-49.
8. Jalan R, Olde-Damink SW, Deutz NE, et al. Moderate hypothermia in patients undergoing liver transplantation for acute liver failure. *Transplantation* 2003;75:2034-9.
9. Curioso WH, Monkemuller KE. Neomycin should not be used to treat hepatic encephalopathy. *BMJ* 2001;323(7306):233.
10. Demetriou AA, Brown RS, Busuttill RW, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004;239:660-7.
11. Cochran JB, Losek JD. Acute liver failure in children. *Pediatric Emergency Care* 2007;23(2):129-35.
12. Rogers' textbook of pediatric intensive care. Lippincott Williams & Wilkins Ed. Estados Unidos, 2008. pp 1535-49.
13. Alper G, Jarjour IT, Reyes JD, et al. Outcome of children with cerebral edema caused by fulminant hepatic failure. *Pediatr Neurol* 1998;18:299-304.