

ESTUDI DE CASOS

Varón de 50 años, VIH positivo, con trombopenia y rectorragias

50-year-old VIH positive male, with thrombocytopenia and rectal bleeding

**Inmaculada González Sayago¹, Paula Carrillo García², Elena Delgado Mejía³,
Javier Murillas Angoití¹, Bartolomé Colom Oliver², Manuel del Río Vizoso³**

*1 Servicios de Medicina Interna, 2 Anatomía Patológica y 3 Hospitalización a Domicilio
del Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. Illes Balears*

Correspondencia

Manuel del Río Vizoso
Unidad de Hospitalización a Domicilio, Planta 0, módulo F.
Hospital Universitario Son Espases.
Carretera de Valldemossa, 79
07010 Palma de Mallorca.

Recibido: 5 – V – 2014

Aceptado: 8 – VII – 2014

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.29.03.59

Resumen

Se trata de un varón de 50 años, VIH no controlado, que ingresó en el hospital por un shock séptico de origen respiratorio. Además presentaba episodios repetidos de rectorragias sin objetivar causa pese a pruebas diagnósticas dirigidas, así como trombopenia persistente. Se realizaron pruebas endoscópicas invasivas sin encontrar la causa, así como pruebas de imagen abdominal (TAC y aortografía) que no mostraron alteraciones. Ante una PCR para CMV positiva en sangre se administró tratamiento con foscarnet, persistiendo las rectorragias y la trombopenia. Ante la persistencia de las rectorragias, se valoró intervención quirúrgica, que se desestimó dado el alto riesgo quirúrgico. El caso se presenta en el foro de las sesiones clinicopatológicas del Hospital Universitario Son Espases.

Abstract

This is a case of a 50-year-old VIH positive male with no medical monitoring, who was admitted to the hospital with septic shock due to an underlying respiratory cause. He also presented repeated rectal bleedings of unknown origin and thrombopenia. Upper and lower endoscopies, abdominal CAT scans and aortography were all negative. Treatment with foscarnet was started after a CMV positive serum -PCR with no improvement. Surgery was not considered, given the high surgical risk. The case is discussed in the context of a clinicopathological general session at Son Espases University Hospital.

Caso clínico

Varón de 50 años, ex-consumidor de drogas vía parenteral, enolismo activo. Coinfectado por VIH y VHC sin control médico. Recibe metadona como tratamiento habitual.

Ingresado por shock séptico secundario a neumonía neumocócica complicado con empiema pleural que precisó de colocación de tubo de drenaje. Tratado con cefepime y clindamicina y posteriormente con penicilina. La carga viral del VIH fue 273 copias/ul y los CD4 de 24cel/ul. Inició tratamiento antirretroviral y cotrimoxazol profiláctico.

Presentó un primer episodio de rectorragia por lo que se realizaron una gastroscopia, que no visualizó alteraciones, y un TAC abdomino-pélico que no evidenció sangrado. Por aparición de lesiones herpéticas perianales y orales se iniciaron Aciclovir y Fluconazol, y por neumonía basal derecha, piperacilina/tazobactam y ciprofloxacino,

con buena evolución de las lesiones y recuperación respiratoria completa.

Analíticamente destacaron valores de hematocrito y plaquetas mantenidos en torno a 26% y 12.000, respectivamente, y aumento de GGT con hiperbilirrubinemia de 11.6 a expensas de la directa en sucesivas determinaciones. La PCR de citomegalovirus en sangre fue positiva, por ello recibió Foscarnet al que se añadió Metronizazol ante la posibilidad de tratarse de una colitis pseudomembranosa.

Para el estudio de la plaquetopenia se realizó mielograma, que fue hipocelular con representación de las 3 series, y baciloscopias de médula ósea que fueron negativas. Se solicitó estudio microbiológico de heces que fue negativo, nueva gastroscopia que siguió sin en-

contrar hallazgos, y TAC de abdomen con contraste que objetivó dilatación del rectosigma y colon descendente con líquido en su interior. No se pudo progresar en la colonoscopia por abundantes restos hemáticos, pero la mucosa rectal visualizada era de aspecto normal.

Pocos días después presentó un nuevo episodio de rectorragia. El angioTAC mostró distensión del marco cólico sin imágenes de sangrado; tampoco se pudo progresar en una nueva colonoscopia y la aortografía abdominal fue normal.

A pesar del esfuerzo terapéutico persistieron las rectorragias y la plaquetopenia. Se rechazó cirugía por deterioro del estado clínico del paciente, que finalmente fue *exitus*. Se solicitó necropsia para determinar el origen de la trombopenia y las rectorragias

Discusión

El síndrome de reconstitución inmune consiste en el empeoramiento de una infección/tumor oportunista tras la recuperación del sistema inmune con el inicio de tratamiento antirretroviral (TARGA). Se suele presentar entre la primera semana hasta 5 meses después¹. En nuestro caso es posible que juegue un papel importante.

La plaquetopenia es muy frecuente en pacientes VIH. Su incidencia está relacionada con el grado de inmunosupresión. Se puede clasificar en:

Primaria: causa más frecuente. Ocasionalmente se resuelve una vez iniciado TARGA. La médula ósea es normal o con elevado número de megacariocitos. Se ha postulado la coexistencia de producción inefectiva junto con un aumento de destrucción periférica². Nuestro

mielograma muestra hipocelularidad; junto a la ausencia de mejoría con tratamiento hace sospechar que puede haber otra causa.

Púrpura trombótica trombocitopénica³: clínicamente incluye plaquetopenia, anemia hemolítica, fiebre y alteraciones neurológicas y renales. Su baja incidencia y el hecho de que sólo presente plaquetopenia la hace improbable.

Secundaria:

La causa más frecuente son fármacos, que no explicarían la hemorragia digestiva.

El hiperesplenismo secundario es difícil de explicar ya que el TAC no informa de esplenomegalia.

El Sarcoma de Kaposi (SK) y el linfoma pueden explicar los dos signos guía por lo que se incluyen en el diagnóstico diferencial.

Una sepsis bacteriana puede dar trombopenia pero no explica el sangrado digestivo. Otras infecciones, como la Ehrlichia o la Babesia, no están descritas en nuestro medio.

El toxoplasma no es causa de hemorragia digestiva baja (sólo un caso en la literatura en forma de diarrea⁴. La Leishmaniasis visceral puede afectar al tracto gastrointestinal, sobre todo a nivel de intestino delgado (aunque hay casos descritos en colon⁵); en contra no existe esplenomegalia, muy frecuente en esta patología (80% de los casos), y tiene una médula ósea sin parásitos (sensibilidad: 70-90%⁶).

Tanto Histoplasma como Coccidioidis son endémicos en zonas de América y África, por tanto altamente improbables en este caso.

Tabla I

Proceso patológico	Esófago	Estómago	Intestino delgado	Colorectal
Inflamación/ulceración	Idiopático Medicamentoso	Gastritis no específica	Enteropatía VIH	Enteropatía VIH Idiopático
Infección viral	CMV Herpes simple	CMV	CMV	CMV Herpes simple
Protozoos y Helmintos		Cryptosporidium	Giardia Cryptosporidium Isohora Microsporidia Strongiloides	---
Bacterias		MAC	MAC	<i>Clostridium difficile</i> Salmonella Shigella <i>Campylobacter</i> Espirquetas
Hongos	<i>Candida</i> sp. <i>Turulopsis glabrata</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i>
Neoplasias	SK	SK LNH	SK	SK LNH

Las micobacterias, tuberculosa (TBC) y atípicas (MAI), y el Citomegalovirus explicarían la plaquetopenia y sangrado digestivo por lo que se mantienen en el diagnóstico diferencial.

La afectación gastrointestinal es frecuente en pacientes VIH (hasta un 50%). En 2011 se revisaron⁷ los hallazgos endoscópicos y anatómo-patológicos del tracto gastrointestinal en pacientes VIH (**Tabla I**).

Si nos centramos en los hallazgos a nivel de colon de la **Tabla I** y los combinamos con las causas de plaquetopenia nos podríamos quedar con el siguiente diferencial:

Patología infecciosa

- Tuberculosis diseminada
- MAC
- CMV

Patología neoplásica

- SK
- LNH

Otras causas:

- PTI + colitis infecciosa
- Sepsis + Neoplasia de colon

La tuberculosis (TBC) es posible por su elevada frecuencia. Se puede dar independientemente del nivel de CD4 y en nuestro caso podría existir riesgo de reactivación (antecedente de "pleuritis"). La clínica del paciente se ajustaría a TBC diseminada. Para su diagnóstico necesitamos la detección del bacilo.

En el caso del MAC, el TAC abdominal puede ser normal hasta en un 25% de los casos⁸. El diagnóstico definitivo se realiza a través del cultivo/ baciloscopia. La baja sensibilidad (30%⁹) de la baciloscopia en médula ósea hace que no se pueda descartar.

El CMV es probable. Nuestro paciente está en riesgo por su bajo nivel de CD4, viremia positiva para CMV y la afectación del colon es frecuente¹⁰. La endoscopia es útil para el diagnóstico (VPN de hasta 98%¹¹). Aunque nuestro paciente recibió tratamiento para CMV, lo recomendado por expertos¹² son 3-6 semanas.

El papel de la viremia para CMV para el diagnóstico de enfermedad es controvertido. La PCR positiva para CMV,

tanto cualitativa como cuantitativa, es factor de riesgo para padecer la enfermedad¹³. Que una viremia positiva equivalga al diagnóstico de enfermedad no está tan claro. En 2007¹⁴ se intentó determinar la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos de la PCR cuantitativa (**Tabla II**).

Se ha observado mayor incidencia de neoplasias en pacientes VIH respecto a la población general (excepto el cáncer de próstata).

El SK es el tumor más frecuente en VIH. La afectación gastrointestinal es la presentación extracutánea más frecuente, pudiendo ser el único signo (raro). Los corticoides pueden inducir o exacerbar el SK¹⁵. A nivel endoscópico se pueden encontrar nódulos hemorrágicos, siendo el diagnóstico definitivo la anatomía patológica.

Nuestro paciente tiene factores de riesgo para LNH. La afectación gastrointestinal es la extranodal más frecuente (sobre todo intestino delgado y estómago). El diagnóstico definitivo es anatómo-patológico, aunque pruebas de imagen y endoscópicas podrían ser útiles.

La lista de probabilidades diagnósticas iría encabezada por el CMV, seguido del SK sin poder descartar totalmente ninguna de las otras posibilidades que hemos ido comentando (incluyendo la asociación de varias patologías).

Hallazgos de la autopsia

Examen externo:

Varón de edad media, con ictericia conjuntival y cutánea y marcada caquexia.

Lesión cutánea en pared costal izquierda secundaria al tubo pleural.

Examen interno:

Hallazgos macroscópicos:

A la apertura de la cavidad torácica se observan adherencias pleuro-costales en ambos lóbulos superiores y derrame pleural purulento en cavidad izquierda. El pulmón derecho pesa 450g y el izquierdo 600g, ambos de apariencia congestiva. En LII destaca importante destrucción del parénquima, con área de fistulización bronco-pleural. Hígado micronodular de 1400g. Vesícula biliar marcadamente distendida, con 100-150 ml de contenido biliar, sin cálculos. Vía biliar permeable. Bazo de 170 g, congestivo.

Tabla II

Resultados PCR	Sensibilidad (%) (95% IC)	Especificidad (%) (95% IC)	VPP (%) (95% IC)	VPN (%) (95% IC)
Carga viral (copias/ml)	---	---	---	---
Cualquier viremia	47 (36-60)	89 (80-94)	76 (59-87)	70 (60-78)
≥ 2000	30 (20-44)	96 (89-99)	84 (62-95)	65 (56-74)
≥10.000	17 (9-29)	100 (95-100)	100 (70-100)	62 (53-70)

Esófago con pequeña úlcera mucosa en tercio medio. Estómago e intestino delgado sin particularidades. Marcada dilatación del colon en toda su extensión. A su apertura abundantes restos hemáticos, con numerosas úlceras en colon ascendente y descendente.

Figura 1

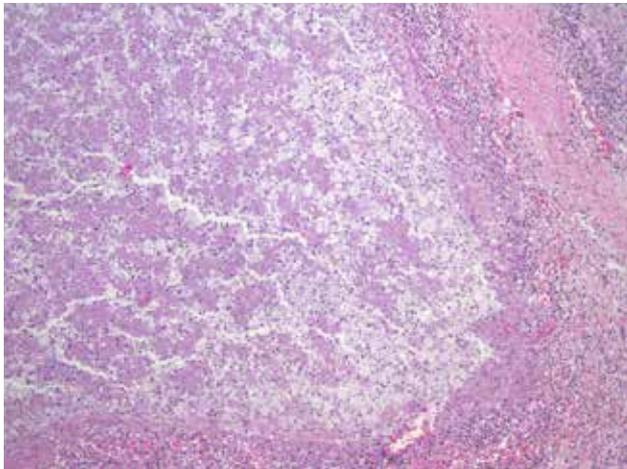


Figura 2

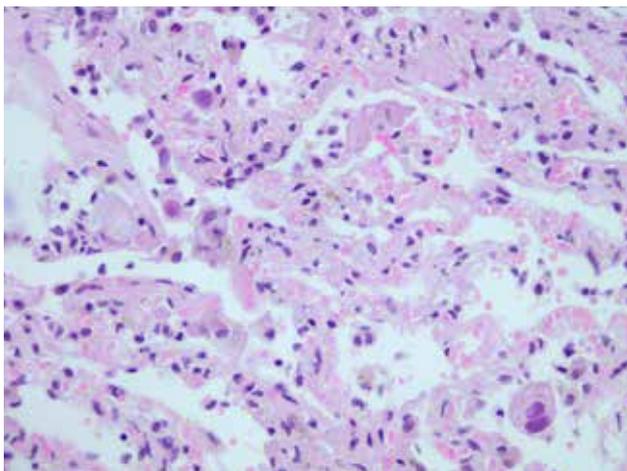
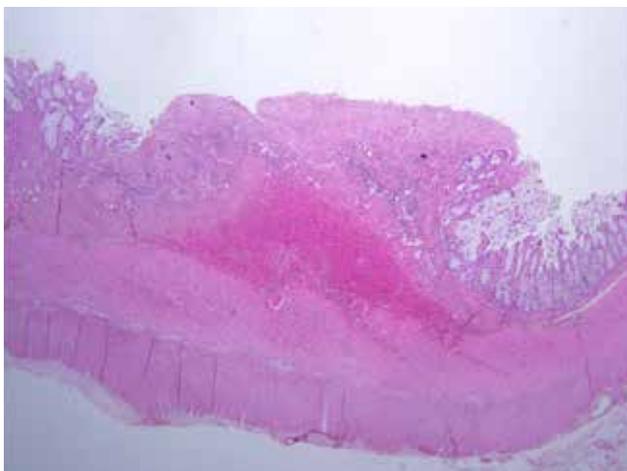


Figura 4



Cerebro de 1330 g de peso, con meninges finas y transparentes. A su apertura no se identifican lesiones.

Hallazgos microscópicos:

El área descrita en LII muestra una cavidad quística, no revestida de epitelio. La pared está integrada por numerosos histiocitos, dispuestos en empalizada, sin conformar granulomas. En su interior se observa denso infiltrado inflamatorio neutrofílico con áreas de abscesificación y necrosis (**Figura 1**). Con técnicas histoquímicas de PAS, Grocott y Ziehl-Neelsen no se observan microorganismos. En ambos pulmones se observan células revistiendo espacios alveolares, y en el interior de los mismos, con nucleomegalia e inclusión intranuclear basofílica, que muestran positividad para tinción inmunohistoquímica de CMV (**Figuras 2 y 3**). También se observan signos de daño alveolar difuso en fase organizada, con edema intralveolar, necrosis de neumocitos, fibrosis de los septos y focal proliferación fibroblástica.

La lesión descrita en esófago y las úlceras en colon ascendente y descendente muestran ulceración mucosa,

Figura 3

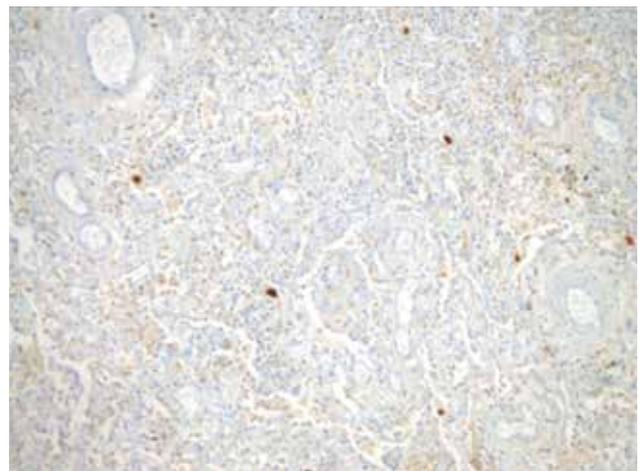
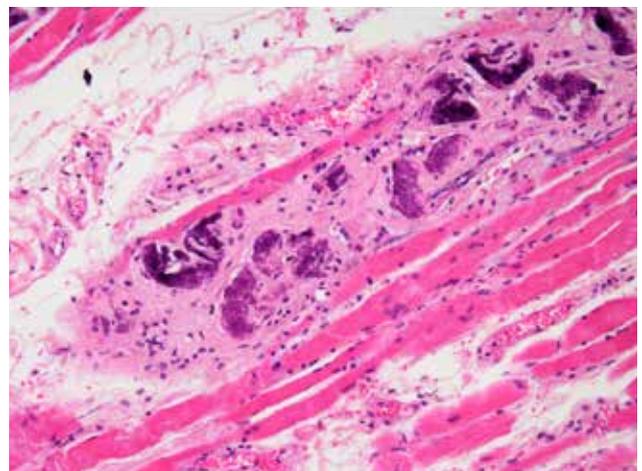


Figura 5



con depósitos de fibrina en la base, infiltrado inflamatorio y proliferación vascular (**Figura 4**). Se identifican aisladas células estromales y endoteliales con nucleomegalia e inclusión intranuclear basofílica, que muestran positividad para tinción de CMV. Tinción para VH8 negativa.

El hígado muestra alteración de la arquitectura normal, con formación de nódulos hepatocitarios de diferentes tamaños separados por septos fibrosos con ligero infiltrado inflamatorio crónico y proliferación ductular. Se observa necrosis isquémica de hepatocitos centronodulares y signos de colestasis. Vesícula biliar autolítica con presencia de colonias bacterianas e infiltrado inflamatorio crónico con polimorfonucleares neutrófilos y depósitos de fibrina en superficie serosa.

Bazo con mala delimitación entre pulpa roja y pulpa blanca, y numerosos macrófagos con pigmento de hemosiderina, probablemente secundario a múltiples transfusiones. Médula ósea hiper celular a expensas de las tres series hematopoyéticas, de aspecto regenerativo.

En fascículos musculares paratiroideos se observa degeneración fibrilar, con atrofia fascicular, núcleos hipertróficos, infiltrado inflamatorio linfocitario y calcificaciones distróficas, sugestivo de miopatía¹⁶ (**Figura 5**).

Diagnósticos de la autopsia

Infeción por VIH, categoría C3:

Infeción diseminada por Citomegalovirus con:

- Neumonía en ambos pulmones.
- Colitis hemorrágica con megacolon
- Ulceración esofágica.

Neumonía necrotizante en lóbulo inferior izquierdo, en fase avanzada.

- Empiema.

Caquexia intensa

Miopatía calcificada.

Shock séptico/hemorrágico:

Necrosis isquémica hepática

Congestión esplénica.

Daño alveolar difuso em fase avanzada.

Colecistitis crónica agudizada.

Hepatopatía crónica com cirrosis y leve actividad.

Ictericia conjuntival y cutánea.

Diagnósticos

En pacientes inmunodeprimidos puede verse positividad serológica para infección por CMV¹⁷ o aislarse en fluidos corporales en ausencia de enfermedad clínica. Para su diagnóstico definitivo es necesaria evidencia histológica.^{18,19} Las células infectadas por CMV muestran cambios citomegálicos con inclusiones intranucleares o citoplasmáticas características. A veces es necesario el uso de tinciones inmunohistoquímicas o de hibridación in situ.

La infección de la mucosa gastrointestinal por CMV ocasiona inflamación, necrosis tisular y compromiso del endotelio vascular, que puede originar daño isquémico. La hemorragia digestiva puede ser masiva²⁰.

A nivel pulmonar puede producir desde neumonitis intersticial mínima hasta daño alveolar difuso severo, como en este caso.

Bibliografía

1. Pekker NG, Notermans DW, de Boer RJ, et al. Biphasic Kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med* 1998; 4:28
2. Ballen PJ, Belzberg A, Devine DV, et al. Kinetic studies of the mechanism of thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 1779
3. James N. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2006; 357:1927
4. Yang M, Perez E. Disseminated toxoplasma as a cause of diarrhea. *South Med J* 1995; 88: 860
5. AH Fahd, IA El Hag, AM El Hassan et al. Leishmanial cholecystitis and colitis in a patient with visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 89:284
6. Da Silva et al. Sensitivity of bone marrow aspirate in the diagnosis of visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72: 811
7. Feryl Bhajjee et al. Human Immunodeficiency Virus – Associated gastrointestinal disease: common endoscopic biopsy diagnosis. *Patholog Res Int* 2011; 2011: 247923
8. Pantongrag-Brown L, Krebs TL, Daly BD, et al. Frequency of abdominal CT findings in AIDS patients with *M. avium* complex bacteraemia. *Clin Radiol* 1998; 53:816
9. Hussong J, Peterson LR, Warren JR, et al. Detecting disseminated *Mycobacterium avium* complex infections in HIV- positive patients. The usefulness of bone marrow trephine biopsy specimens, aspirate cultures, and blood cultures. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 806
10. I Yust et al. Retinal and extraocular cytomegalovirus end-organ diseases in HIV infected patients in Europe: a EuroSIDA study 1994-2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 550
11. Herve Mentec, Catherine Leport, Jacques Leport et al. Cytomegalovirus colitis in HIV-1- infected patients: a prospective research in 55 patients. *AIDS* 1994; 8: 461
12. Benson C, Kaplan J, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America.
13. Mostafa A Nokta, Fiona Holland, Victor de Gruttola, et al. Cytomegalovirus (CMV) polymerase chain reaction profiles in individuals with advanced human immunodeficiency virus infection: relationship to CMV disease. *J Infect Dis* 2002; 185:1717
14. Arne B Brantsaeter et al. CMV quantitative PCR in the diagnosis of CMV in patients with HIV- infection - a retrospective autopsy based study. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 127
15. Trattner A et al. The appearance of Kaposi Sarcoma during corticosteroid therapy. *Cancer* 1993; 72: 1779
16. Reino A, Vasquez G. Manifestaciones reumáticas de la infección por VIH. *Iatreia* 2005; 18 (2):185-198.
17. Perez Pereyra J, Morales D, Diaz R, Yazo M, Frisnacho O. Úlcera gástrica gigante por citomegalovirus en infección VIH/SIDA. *Rev. Gastroenterol Peru* 2008; 28 (4):379-382.
18. Grimsehl K, Saetón RA, Checketts MR. Fulminant cytomegalovirus colitis complicating *Staphylococcus aureus* septicemia and multiorgan failure in a previously immunocompetent patient. *J R Soc Med.* 1999 (92):80-81.
19. Rodriguez-Barradas MC, Stool E, Musher DM, Gathe J, Goldstein J, Genta RM, Yoffe B. Diagnosing and treating cytomegalovirus Pneumonia in Patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 76-81.
20. Dominguez-Cherit G, Borunda D, Takao F. VIH/SIDA en la unidad de terapia intensiva. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2003; 17(6):191-198.