PATOLOGÍA INFECCIOSA

Dr José Javier Gómez Román

Dpto Anatomía Patológica

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Santander

Esta charla está enfocada desde un punto de vista eminentemente práctico, es decir hacia problemas que se nos plantean en el ejercicio de nuestra especialidad muy frecuentemente. El diagnóstico de la patología infecciosa ha pasado de ser un problema de la autopsia a requerir de nuestra parte una respuesta rápida y certera debido fundamentalmente a la aparición de biopsias mínimamente invasivas en los pacientes trasplantados. Cada día se nos exige mayor profundidad en el diagnóstico, y entre las categorías diagnósticas más importantes que es preciso descartar en estos pacientes están las infecciones virales. La siguiente tabla expone los agentes virales patógenos que suelen complicar la evolución de los pacientes trasplantados:

Herpes Simple tipos 1 y 2	Poliomavirus (BK/JC)
Varicela zóster	Adenovirus, RSV
Virus de Epstein-Barr	Influenza, parainfluenza
Citomegalovirus	Metapneumovirus
HHV6	Parvovirus B19
HHV7 (controvertido)	Smallpox
HHV8	SARS
Hepatitis B y C	HIV
Papilomavirus	Virus de la fiebre del Nilo

Entre los virus expuestos, destacan todos los de la familia del herpes humano. Todos ellos, excepto el HHV7, cuyo papel es todavía controvertido, juegan un papel muy importante en el pronóstico del injerto y en la supervivencia del huésped.

En este resumen, trataré fundamentalmente de aspectos poco conocidos de dos de estos virus, de la familia del herpes humano que se presentan frecuentemente en nuestra práctica diaria. En la charla, sin embargo, discutiré algunos aspectos eminentemente prácticos acerca de otros patógenos cuya detección por métodos moleculares puede resultar de extraordinaria ayuda en la rutina.

CMV. El citomegalovirus es un miembro del grupo betaherpesvirus junto con el virus de Epstein-Barr. En los pacientes trasplantados de pulmón, es el segundo agente patógeno en importancia tras las neumonías bacterianas. Además se ha relacionado con la aparición de cuadros de rechazo crónico (Bronquiolitis obliterante) y enfermedad injerto contra huésped bronquiolar.

El paciente **trasplantado** puede adquirir la enfermedad de varias formas:

1. Por transmisión a partir de un órgano de donante CMV-seropositivo
2. Por transfusión de productos hematológicos de un donante positivo
3. Por reactivación de una infección latente en un receptor seropositivo

Por otro lado, debe distinguirse entre la infección por CMV y la enfermedad por CMV, ya que no todos los pacientes con una infección viral desarrollarán de manera obligatoria la enfermedad clínica. La **infección** se caracteriza por la replicación activa del virus y su liberación. Usualmente se define con un cultivo positivo a partir de diferentes materiales como sangre, lavado broncoalveolar, orina o tejidos. Otra posibilidad de detección es la seroconversión o un aumento mayor de cuatro veces en los niveles preexistentes de anticuerpos anti-CMV del tipo IgG. Puede ser sintomática o asintomática. La **enfermedad** se caracteriza por la presencia de inclusiones citomegálicas en el tejido. Suele asociarse a sintomatología clínica.

DIAGNÓSTICO: En la actualidad existen varios medios de diagnóstico:

1. **Emparejamiento** de la Serología del donante y el receptor.
2. **Cultivo:** El aislamiento de CMV a partir de un cultivo de sangre, BAL o bien orina, es el método preferido para diagnosticar una infección activa. El cultivo

convencional tardaba semanas, pero ahora se utiliza la técnica “**shell-vial**” de cultivo rápido que se procesa en 24-48 horas.

3. **PCR.** Las técnicas de PCR permiten detectar el CMV en muestras clínicas, pero la utilidad de esta técnica en fluidos orgánicos debe validarse. Se puede usar la PCR cuantitativa para determinar la cantidad de partículas virales presentes en sangre.
4. **Broncoscopia y Biopsia Transbronquial:** Es el método de elección para el diagnóstico de neumonitis por CMV. Aunque el diagnóstico requiere la demostración de las células típicas citomegálicas en la biopsia, se puede realizar un diagnóstico de presunción basado en el aislamiento del virus y un cuadro clínico compatible después de la exclusión de otras causas de enfermedad. El tratamiento preventivo con Ganciclovir que llevan muchos de los pacientes, modifica el aspecto de las células citomegálicas, desapareciendo las inclusiones eosinófilas clásicas, quedando en su lugar núcleos picnóticos y arrugados, haciendo el diagnóstico mucho más difícil.

Efectos de CMV en el paciente trasplantado

Efectos directos

1. Presencia viral y/o seroconversión asintomática
2. Sme. viral agudo (pseudo gripal o mononucleósico) con fiebre, mialgia..
3. Leucopenia, trombocitopenia
4. Neumonía con tos no productiva e infiltrados intersticiales
5. Infección del injerto (hepatitis, neumonía, nefritis, miocarditis, pancreatitis)
6. Infección de tejidos del huésped (retina, tracto gastrointestinal, páncreas, SNC, glándulas adrenales con insuficiencia)

Efectos indirectos

-
1. Rechazo y lesión del órgano implantado
 2. Sobreinfección bacteriana (pulmón), reactivación de otros virus (HHV6, HSV, EBV)
 3. Inmunosupresión con aparición de oportunistas
 4. Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante asociada a EBV
 5. Síndrome del conducto biliar evanescente en el trasplante hepático *
 6. Aterosclerosis acelerada de arterias coronarias en el injerto cardiaco *
 7. Bronquiolitis obliterante en el pulmón implantado *
 8. Glomerulopatía en el riñón implantado *
 9. Efectos tóxicos de la terapéutica
 10. Costes de terapia y prevención
-

* Papel controvertido

VIRUS HERPES HUMANO TIPO 6 (HHV6)

El Virus del Herpes humano tipo 6 fue aislado inicialmente a partir de pacientes con enfermedades linfoproliferativas. Es un miembro del grupo betaherpesvirus.

TROPISMO CELULAR: El HHV6 se replica de forma más efectiva en los linfocitos T activados. Sin embargo, es capaz de replicarse en otros tipos celulares, como células de la línea monocito/macrófago, linfocitos NK, astrocitos y megacariocitos.

GENES VIRALES: Codifica varios genes similares al CMV y al Herpes simple humano tipo 1, y lo que quizá es más importante, varios productos génicos que son capaces de trans-activar la expresión génica dirigida por la región LTR del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV1).

EPIDEMIOLOGÍA: La seroprevalencia es muy variable y oscila entre un 10% en las poblaciones menos industrializadas, hasta un 95% en ciertas zonas de USA y Japón. El HHV-6 se adquiere frecuentemente a una edad temprana, siendo la transmisión de la madre al niño por la saliva la ruta más común de infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS: Dependen del estado inmune del huésped y de la edad.

1. **Pacientes inmunocompetentes.** Las manifestaciones clínicas más comunes en este caso son las correspondientes al Exantema súbito (ES), también conocido como roseola infantil o la enfermedad aguda febril infantil sin rash cutáneo, el Síndrome de fatiga crónica, las convulsiones febriles y la Esclerosis múltiple. Se reconoce un controvertido papel causal en esta última enfermedad debido a que el HHV6 es altamente neurotrópo y puede infectar oligodendrocitos asociados con las placas de EM, la distribución del HHV6 es diferente en el cerebro de los pacientes con EM de los pacientes controles, los pacientes con EM tienen títulos de anticuerpos frente a HHV6 mayores que los de individuos sanos, la presencia de mRNA de la ORF U94 (marcador indirecto de replicación viral) en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EM, y las respuestas de IgM incrementadas para los antígenos tempranos del HHV6 en pacientes con EM en remisión. La discrepancia entre las publicaciones puede deberse a varios factores incluyendo la selección de los pacientes, las técnicas y los reactivos usados en los estudios.

2. Pacientes inmunodeprimidos:

Este grupo de pacientes es el que más frecuentemente se encuentra afectado por la reactivación o la neoinfección por HHV6. Sin embargo, estos huéspedes están frecuentemente infectados por otros virus como el CMV u otros agentes oportunistas, lo que complica el establecer la patogenicidad del HHV6.

- a. Trasplante renal: Varios estudios han demostrado la presencia de proteínas estructurales de HHV6 por métodos inmunohistoquímicos hasta en el 60% de los pacientes.
- b. Trasplante de médula ósea: Se han descrito varios síndromes asociados con este virus en pacientes con TMO. Dado el tropismo del HHV6 por los tejidos cerebrales, existen casos de encefalitis, en ocasiones letales, y de infecciones de tracto respiratorio. Por otro lado, existe una correlación entre la Enfermedad Injerto contra el Huésped (EICH) y los niveles de DNA de HHV6.

- c. Trasplante hepático: En este contexto, la infección por HHV6 no sólo es importante por sí sola, si no que se comporta como un factor de riesgo independiente para la infección por CMV.

En resumen, sólo he tratado de aspectos puntuales de dos virus que pueden complicar la evolución clínica de los pacientes inmunodeprimidos. Nuestro papel como patólogos es proporcionar un diagnóstico rápido, fiable y certero. Durante muchos años, hemos ido desarrollando nuevas técnicas que nos han permitido afinar nuestra capacidad diagnóstica hasta límites insospechados con un material de partida muchas veces escaso y de calidad cuestionable. Debemos aprovechar todas las posibilidades que nos proporciona la técnica para proporcionar información muchas veces de incalculable valor en pacientes que requieren más que nunca que el patólogo desarrolle su dimensión clínica y conozca y asuma el alcance de sus diagnósticos.