



Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



REPORTE DE CASO

Microangiopatía trombótica en una paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana



Ángel Pellicer Cabo* y Miguel García Deltoro

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

Recibido el 19 de septiembre de 2014; aceptado el 23 de diciembre de 2014
Disponible en Internet el 28 de febrero de 2015

PALABRAS CLAVE

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana;
Microangiopatía trombótica;
Síndrome coronario agudo

KEYWORDS

Human immunodeficiency virus infection;
Thrombotic microangiopathy;
Acute coronary syndrome

Resumen Notificamos un caso de microangiopatía trombótica, caracterizado por un proceso de agregación plaquetaria amenazante para la vida, que presentó afectación multisistémica y rápida evolución en una paciente con infección por el VIH. En este caso exponemos ampliamente los síntomas, la evolución y, finalmente, la necropsia clínica. Esta enfermedad es ahora infrecuente tras la llegada de los antirretrovirales de gran actividad, no obstante, se presenta con síntomas inespecíficos y evoluciona rápidamente a la afectación multisistémica y muerte. En consecuencia, un diagnóstico precoz con base en criterios clínicos y analíticos es fundamental para instaurar el tratamiento adecuado y mejorar la supervivencia.

© 2014 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Thrombotic microangiopathy in a patient with human immunodeficiency virus infection

Abstract We report on a case of thrombotic microangiopathy, defined as an extensive and dangerous intravascular platelet aggregation disorder, which progressed to multisystem involvement in a patient with HIV infection. For this clinical case, we detail the symptoms, evolution and, ultimately, the clinical autopsy. This disease is now uncommon due to the arrival of high-activity antiretroviral drugs; however, it can appear with nonspecific symptoms and rapidly progress to multisystem involvement and death. An accurate diagnosis on the basis of clinical and analytical criteria is essential to starting treatment and improving survival.

© 2014 ACIN. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La púrpura trombótica trombocitopénica-síndrome hemolítico urémico (PTT-SHU) se define por la tríada: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tyrion.teclis86@hotmail.com
(Á. Pellicer Cabo).

insuficiencia renal aguda; en formas graves existe afectación cardíaca y neurológica. Su incidencia se estima en torno a 1-10 casos por millón de habitantes, observándose un predominio en el sexo femenino y entre la tercera y la cuarta década de la vida. Su fisiopatología radica en la presencia de microangiopatía trombótica (MAT) extensa, que afecta preferentemente a los vasos renales, observándose engrosamiento de las paredes, microtrombos hialinos plaquetares y obstrucción de la luz vascular. Actualmente se diferencian 3 entidades que pueden producir MAT: la PTT, producida por déficit de actividad de ADAMST-13 < 5% (una enzima plasmática responsable de la escisión de los multímeros de factor Von Willebrand), el SHU típico, secundario a una infección por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga, que causa lesiones endoteliales que conducen al desarrollo directo de MAT, y el SHU atípico, relacionado con mutaciones o polimorfismos de proteínas reguladoras de la activación del complemento por la vía alternativa. A su vez, existen múltiples causas que conducen al desarrollo de MAT secundaria, como el síndrome HELLP, las enfermedades autoinmunes sistémicas, las neoplasias, la hipertensión arterial maligna, o las secundarias a fármacos o a la infección por el VIH, generalmente en estadios avanzados de la enfermedad. Debemos incluir la coagulación intravascular diseminada dentro del diagnóstico diferencial, prestando especial atención a alteraciones en la coagulación como claves para diferenciarla del PTT-SHU. Presentamos el caso de una paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), que tras consultar inicialmente por síntomas inespecíficos presentó paulatinamente la constelación de síntomas de forma rápida y fulminante.

Descripción del caso

Se trata de una mujer de 35 años de edad, fumadora activa y con hábito enólico, con antecedentes de infección por VIH estadio C3 por tuberculosis pulmonar y ganglionar, en tratamiento antirretroviral desde 1996 (último esquema terapéutico emtricitabina/tenofovir + darunavir/ritonavir), con unos CD4+ de 545/mm³ y una carga viral de 30 copias/ml. Es exconsumidora de cocaína y cannabis, no usuaria de drogas por vía parenteral. Sin coinfección con los virus de las hepatitis C y B.

Acudió a Urgencias por dolor abdominal difuso acompañado de náuseas y vómitos, junto con deposiciones diarreicas de un día de evolución, sin productos patológicos ni fiebre. A su llegada estaba afebril y hemodinámicamente estable, pálida e icterica. En la exploración abdominal destacó la presencia de hepatoesplenomegalia, sin puntos dolorosos o peritonismo. La analítica urgente mostró anemia microcítica (hemoglobina 9,2 g/dL, VCM 66), trombocitopenia de 20.000 plaquetas, coagulación normal, creatinina 3,3 mg/dL, urea 134 mg/dL, bilirrubina total 3,47 mg/dL, con GOT 102 U/L y GPT 50 U/L. La amilase y la proteína C reactiva eran normales; pH 7,36, HCO₃ 19 mmol/L, lactato 2,5 mmol/L. El diagnóstico inicial fue gastroenteritis e insuficiencia renal aguda prerrenal, descartándose coagulación intravascular diseminada.

Durante las primeras 48 h la paciente mejoró con fluidoterapia y antieméticos, sin embargo, se evidenció una mayor anemización y trombocitopenia, detectándose

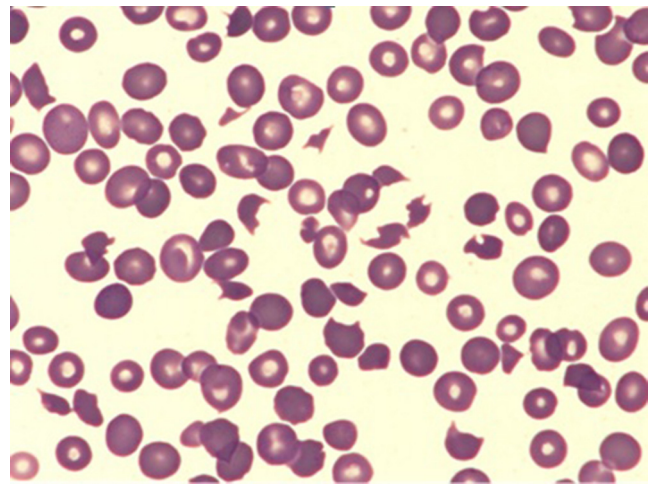


Figura 1 Abundantes esquistocitos, anisocitosis y presencia de hematíes con punteado basófilo. Ausencia de plaquetas.

una hemólisis (LDH 3.472 U/L, haptoglobina 2 mg/dL) no inmune (test de Coombs negativo), aumento de reticulocitos (103.000 cél/mm³), un empeoramiento de su insuficiencia renal (creatinina 3,7 mg/dL y urea 178 mg/dL) y una elevación de enzimas pancreáticas (amilasa 148 U/L, lipasa 350 U/L). Los cultivos de orina y sangre fueron negativos. El examen de orina reveló hemoglobinuria con discreta hematuria y proteinuria de 1,7 g/L. Se diagnosticó pancreatitis aguda y anemia hemolítica secundaria. La TAC mostró hepatoesplenomegalia, líquido perihepático y periesplénico, aumento global del tamaño del páncreas y difusión enzimática extensa. El diagnóstico evolutivo de pancreatitis aguda y anemia hemolítica secundaria estaba justificado.

Se inició tratamiento con corticoides, solicitándose un frotis de sangre periférica. La mañana del tercer día la paciente empeoró clínicamente, con disminución del nivel de conciencia seguida de convulsión tónico-clónica generalizada, interpretada como de privación alcohólica, pero sin mejoría con bomba de diazepam, presentando rigidez de descerebración y taquicardia supraventricular. La TAC cerebral urgente no mostró alteraciones, y el ECG, elevación del segmento ST en cara inferior. Tras su intubación orotraqueal fue trasladada a la UCI, sin embargo, 3 h después la paciente sufrió una parada cardiorrespiratoria que no se pudo revertir. Finalmente, se recibieron los resultados del frotis (fig. 1) y los niveles de troponina I (17 ng/mL) y de procalcitonina (0,2 ng/mL).

La necropsia fue definitiva para el diagnóstico (fig. 2). Los diagnósticos macroscópicos incluyeron: necrosis hemorrágica de 7 × 6 cm en el tabique interventricular, endocarditis hemorrágica de ventrículo derecho y pericarditis hemorrágica en pericardio visceral; esteatosis hepática con hepatomegalia; esplenomegalia; enfisema bulloso apical bilateral; hemorragias superficiales pancreáticas; gastritis petequeal hemorrágica.

A nivel microscópico los diagnósticos anatomopatológicos fueron: hemorragia miocárdica y pericárdica con coagulación intravascular de vasos capilares con trombos hialinos y necrosis miocitaria focal; microhemorragias acompañadas de trombos hialinos en los riñones, la corteza cerebral y las glándulas suprarrenales; hiperesplenismo con expansión

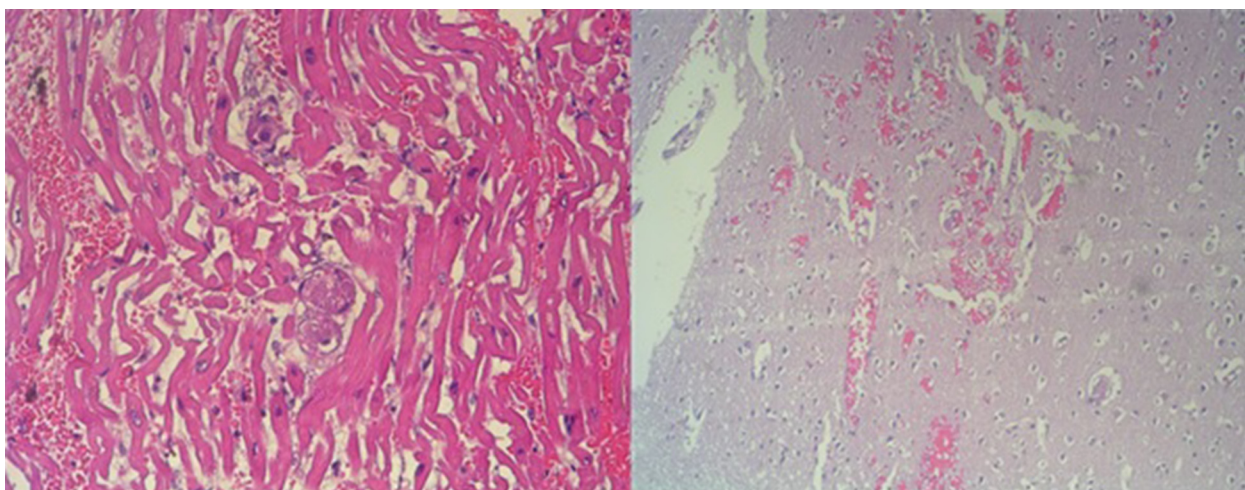


Figura 2 Izquierda: detalle del miocardio donde se visualizan numerosos hematíes en el espacio extravascular y trombos hialinos en la microvascularización miocárdica (coagulación intravascular). Derecha: tejido cerebral con importante edematización, hemorragias multifocales intersticiales y trombos hialinos en la microvascularización.

de pulpa roja; depleción linfóide parcial de pulpa blanca; pulmones de estasis crónica; enfisema bulloso apical con fibrosis y neumonitis descamativa; hígado de estasis crónica con esteatosis leve.

Discusión

Las MAT son entidades clínicas con unos criterios diagnósticos claramente definidos y que sobre el papel son fácilmente reconocibles; no obstante, en la práctica clínica, debido a su baja incidencia en la población global y a unas manifestaciones clínicas poco específicas, su diagnóstico pasa desapercibido o incluso se desconoce dada la ausencia de experiencia de los clínicos que se enfrentan a ella, situación que es más evidente si no se presentan de modo epidémico.

El diagnóstico inicial sospechado se alejó mucho de la severidad del cuadro clínico; el hecho de presentarse con vómitos y diarrea no enteroinvasiva de corta evolución sin afectación del estado general ni criterios de sepsis probablemente banalizó el cuadro clínico, atribuyendo la insuficiencia renal aguda a la hipovolemia secundaria a una gastroenteritis. Sin embargo, no explicaba la anemia de nueva aparición ni la severa trombocitopenia adquirida. Se descartó la coagulación intravascular diseminada al no existir datos de consumo de factores de la coagulación ni alteraciones en el TP. Este paso en el proceso de diagnóstico diferencial es vital, pues excluye una entidad difícil de descartar que constituye una amenaza vital para el paciente.

El deterioro clínico de la paciente condujo a un esfuerzo diagnóstico adicional. Se diagnosticó de anemia hemolítica no inmune, que se consideró secundaria a una inflamación pancreática evidenciada tanto en los análisis clínicos como en las pruebas de imagen. A pesar del tratamiento con fluidoterapia inicial, el agravamiento de la función renal nos hizo valorar una causa parenquimatosa. La posibilidad de PTT-SHU se consideró, solicitándose un frotis de sangre periférica e iniciándose corticoterapia a falta de un diagnóstico confirmatorio para iniciar terapia de recambio plasmático.

No obstante, en las últimas horas se precipitó el fracaso multiorgánico de la paciente, iniciándose tratamiento intensivo tras presentar complicaciones cerebrales y cardiovasculares. La afectación isquémica multisistémica no se contempló hasta que tuvo lugar el infarto agudo de miocardio, tratándose el cuadro convulsivo como de privación alcohólica, sin sospechar que la causa era isquémica.

La asociación entre MAT e infección por VIH se describió por primera vez en 1984, y en ocasiones como manifestación de infección aguda por VIH¹. Actualmente esta asociación ha disminuido desde la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). La presentación clínica de estos casos es similar a la observada en las formas atípicas de SHU. Muchos de estos pacientes presentan niveles bajos de CD4 y han desarrollado sida.

En un estudio de 92 pacientes con insuficiencia renal aguda rápidamente progresiva en la era pre-TARGA, se documentó el SHU como causa en 32 pacientes (35%). En estos enfermos, el recuento medio de linfocitos CD4 fue de 43/mm³, 7 pacientes requirieron hemodiálisis y 7 fallecieron (22%)².

Por su parte, en otro estudio de pacientes ya en tratamiento con TARGA se describieron 17 casos de MAT. Se observó una media inferior de CD4, 197 vs. 439 células/mm³, y un mayor log₁₀ de niveles de ARN viral, 4,6 vs. 3,3, en estos pacientes. Existió una asociación significativa con el virus de la hepatitis C y con infección por *Mycobacterium avium* complex. Aunque la incidencia de MAT en pacientes con TARGA fue baja (0,3%) en comparación con las descritas en la era pre-TARGA (1,5-7%), la mortalidad siguió siendo elevada, y la mayor parte de los pacientes con MAT había desarrollado sida³.

La mortalidad previa al tratamiento con recambio plasmático relacionada con las MAT era superior al 50%; actualmente, con su introducción, es del 10%, siendo también el tratamiento de elección en las MAT asociadas al VIH^{1,4}. Aunque la utilización de los corticoides como terapia adyuvante está ampliamente extendida, no se

recomienda en pacientes inmunodeprimidos⁵. Los niveles de LDH y de plaquetas se emplean para valorar la eficacia del tratamiento¹. Sin embargo, la mortalidad en pacientes con infección por VIH sigue siendo elevada, entre el 67-100% según las series, sobre todo en pacientes con sida⁴. No obstante, un diagnóstico y un tratamiento precoces pueden mejorar el pronóstico^{1,5}.

Retrospectivamente, este caso evidencia la importancia de un diagnóstico temprano de MAT. La presencia de trombocitopenia y hemólisis microangiopática no inmune con niveles elevados de LDH, indetectables de haptoglobina y la presencia de esquistocitos que confirman la hemólisis intravascular, junto con uno de los siguientes: síntomas neurológicos, afectación gastrointestinal y/o afectación renal⁶, debería ser suficiente para el diagnóstico y el inicio de un tratamiento con recambio plasmático.

Nuestra paciente presentó al inicio afectación hematológica, digestiva y renal, y en 48 h desarrolló afectación del SNC y cardíaca, siendo *exitus* a las 72 h del ingreso. La infección por VIH en nuestra paciente era de larga evolución, pero desde su diagnóstico recibió TARGA y había mantenido recuentos de CD4 superiores a 450 células/mm³. Sin embargo, existió un aumento de los niveles de ARN, que pasaron de ser indetectables a 1,67 log₁₀, lo que motivó un cambio de tratamiento los días previos. Durante su ingreso los niveles de CD4 fueron de 267 células/mm³. Este deterioro inmunológico, junto con la reactivación viral, la baja sospecha clínica, la demora del frotis de sangre periférica, la confusión que aportaron las pruebas de imagen y el retraso en identificar los criterios de gravedad de la paciente, así como no considerar un proceso sistémico isquémico que explicase la globalidad de los síntomas, precipitaron la afectación isquémica renal, del SNC y, finalmente, del miocardio, con el fatal desenlace de la paciente.

Como conclusión, ante todo paciente con infección por VIH, especialmente con sida, que presente trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática de nueva aparición o insuficiencia renal rápidamente progresiva de etiología no aclarada, debe descartarse en menos de 24 h la presencia de una MAT subyacente, y en el caso de confirmarse, iniciar recambio plasmático, el cual ha cambiado el pronóstico de esta enfermedad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Gomes AM, Ventura A, Almeida C, Correia M, Tavares V, Mota M, et al. Hemolytic uremic syndrome as a primary manifestation of acute human immunodeficiency virus infection. *Clin Nephrol*. 2009;71:563–6.
2. Peraldi MN, Maslo C, Akposso K, Mougnot B, Rondeau E, Sraer J. Acute renal failure in the course of HIV infection: A single-institution retrospective study of ninety-two patients and sixty renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1578–85.
3. Becker S, Fusco G, Fusco J, Balu R, Gangjee S, Brennan C, et al. HIV-associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: An observational study. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 5:267–75.
4. Tostivint I, Mougnot B, Flahault A, Vigneau C, Costa M, Haymann JP, et al. Adult hemolytic and uraemic syndrome: Causes and prognostic factors in the last decades. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:1228–34.
5. Burke P, Aljadir D, Raman T. Diagnosis, management, and pathogenesis of TTP/HUS in an HIV positive patient. *Del Med J*. 2010;84:309–12.
6. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología*. 2013;33:27–45.