

Ductopenia asociada a hepatitis por citomegalovirus en un paciente portador de trasplante cardíaco

J.L. Pérez Calle, M. Salcedo, O. Núñez, J. Barrio, R. Bañares, A. de Diego, E. Álvarez^a, J. Palomo^b y G. Clemente

Servicio de Aparato Digestivo. Unidad de Trasplante Hepático. ^aDepartamento de Anatomía Patológica. ^bServicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

RESUMEN

El citomegalovirus (CMV) es un patógeno importante en los pacientes trasplantados, tanto por sus mecanismos de lesión directa como por sus efectos indirectos. La relación entre el mismo y el rechazo es conocida desde hace años. Se presenta el caso de un receptor de trasplante cardíaco con un cuadro de hepatitis por CMV asociado a lesiones histológicas de ductopenia, típicas de los fenómenos de rechazo crónico del trasplante hepático. Se analizan los mecanismos que, en el contexto de inmunodepresión e infección por CMV, pueden ocasionar ductopenia.

CYTOMEGALOVIRUS HEPATITIS AND DUCTOPENIA IN A HEART TRANSPLANT RECIPIENT

Cytomegalovirus (CMV) is an important pathogen in transplant recipients due to direct and indirect injury. The relationship between CMV and rejection has been well known for many years. We report a heart transplant recipient with CMV hepatitis and ductopenia, which are characteristic of chronic rejection in liver transplantation. The mechanisms involving CMV and ductopenia in the context of immunosuppression are discussed.

La evolución de los trasplantes de órganos sólidos se encuentra condicionada por la posibilidad de aparición de múltiples complicaciones técnicas, inmunológicas e infecciosas, entre las cuales el citomegalovirus (CMV) continúa siendo uno de los agentes patógenos más importantes, de manera que es posible demostrar replicación viral en un 50-70% de los pacientes¹.

Correspondencia: Dr. J.L. Pérez Calle.
Tucán, 7, esc. B, 1.º dcha. 28025 Madrid. España.
Correo electrónico: jlperez@medynet.com

Recibido el 7-9-2001; aceptado para su publicación el 30-9-2002.

La infección por CMV puede ser asintomática o tener expresión clínica; en el conjunto de los pacientes trasplantados receptores de órganos sólidos, la incidencia de infección por CMV es del 50%, mientras que la enfermedad o expresión clínica sucede en el 15-25%¹; ésta puede asociar un cuadro muy variable, generalmente de comienzo insidioso, con febrícula, astenia y anorexia. La implicación del sistema hematopoyético es muy frecuente, con afección de cualquiera de las tres series. En general, el principal órgano afectado en la infección por CMV es el trasplantado.

Diversos estudios han sugerido la existencia de una relación entre la infección por CMV y la lesión ductal característica del rechazo crónico del injerto hepático²⁻⁴. Se presenta el caso de un paciente receptor de trasplante cardíaco que presentó infección CMV recurrente con desarrollo de hepatitis CMV acompañada de ductopenia, con una expresión histológica comparable a la que aparece en el rechazo crónico del injerto hepático.

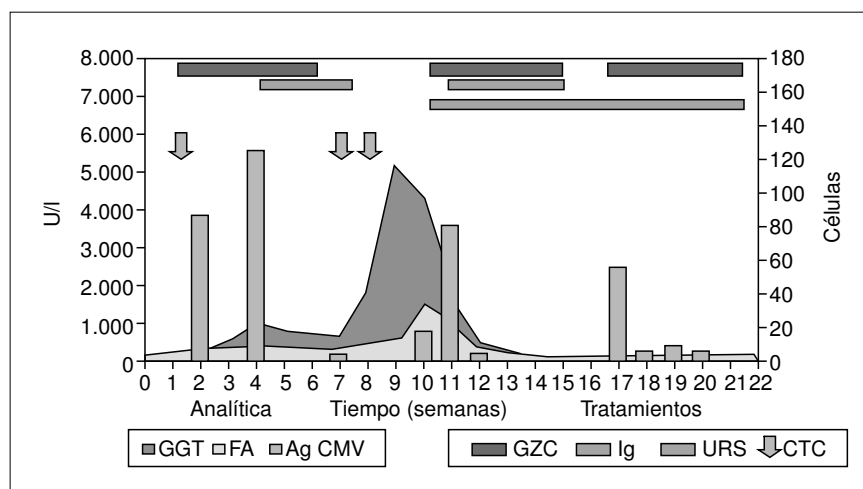
OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 59 años de edad con antecedentes de etilismo moderado y bocio normofuncionante. El 2 de enero de 1999 fue sometido a trasplante cardíaco por una cardiopatía dilatada idiopática con disfunción ventricular izquierda grave. Tanto el donante como el receptor eran seronegativos para CMV. El protocolo de inmunodepresión incluyó una fase de inducción con OKT3, metilprednisolona y azatioprina, seguido de ciclosporina, azatioprina y prednisona.

En la primera semana postrasplante el paciente requirió pulsos de esteroides (3 bolos de 250 mg de metilprednisolona) por presentar un rechazo agudo grave. Días después de este episodio se demostró una antigenemia positiva para CMV y se inició tratamiento con ganciclovir a dosis terapéuticas (350 mg cada 12 h) y gammaglobulina específica (6.000 unidades cada 12 h), tras lo cual se logró la negativización de la antigenemia. Durante la terapia antiviral el paciente presentó un patrón analítico de citólisis hepática y colestasis, que remitió tras el tratamiento; previamente no se había evidenciado ninguna alteración de las pruebas de función hepática.

En la séptima semana postrasplante se evidenció un nuevo episodio de rechazo agudo grave, que fue tratado con 6 bolos de 100 mg de metilprednisolona i.v. y cambio de la azatioprina por mofetil micofenolato. Coincidiendo con el tratamiento de este rechazo, se produjo de nuevo positividad de la antigenemia CMV acompañada de un cuadro de co-

Fig. 1. Relación entre antigenemia, evolución analítica y tratamiento. GGT: gamma-glutamil transferasa; FA: fosfatasa alcalina; Ag CMV: antigenemia de citomegalovirus; GZC: ganciclovir; URS: ácido ursodesoxicólico; CTC: pulso de corticoides.



lestasis; GGT 5395 U/l (VN, 10-50); FA 879 U/l (VN, 100-280); bilirrubina 1,7 mg/dl (VN, 0,1-1,2) (fig. 1). Se realizó una biopsia hepática que demostró la presencia de focos de necrosis hepatocitaria infiltrados por polimorfonucleares con inclusiones de cuerpos citomegálicos, positivos por inmunohistoquímica para CMV, compatible todo ello con hepatitis por CMV. Una semana después, en una nueva biopsia hepática existía un infiltrado linfocitario en los espacios porta, sin endotelitis ni fibrosis, en el que era llamativa la presencia de conductos biliares de pequeño tamaño con epitelio deformado y atrofia (fig. 2), afectando a un 20% de los espacios porta. En una biopsia de control posterior con el patrón bioquímico de colestasis en remisión, en la semana 12 postrasplante, se apreciaba la resolución de la hepatitis CMV, no había proliferación colangiolar ni trombos biliares y era llamativa la ausencia de conductos biliares en tres de los 10 espacios porta de la muestra, compatible con un cuadro de ductopenia leve. Posteriormente, tras concluir el tratamiento con ganciclovir y gammaglobulina frente a CMV, el paciente evolucionó favorablemente, normalizando las alteraciones analíticas. De manera simultánea al tratamiento específico antiviral el paciente recibió ácido ursodesoxicólico (300 mg cada 8 h).

DISCUSIÓN

Los pacientes receptores de trasplante cardíaco presentan infección por CMV con una incidencia comparable a la de los receptores de otros órganos, siendo el órgano afectado con más frecuencia el propio injerto, dato que concuerda con la observación clínica de que el órgano trasplantado resulta afectado de forma más importante que los órganos nativos⁵. En general, las alteraciones hepáticas y gastrointestinales son infrecuentes, describiéndose casos aislados de hepatitis CMV en receptores de un injerto cardíaco⁶.

El CMV puede producir enfermedades a través de mecanismos directos o indirectos, por su propio potencial inmunodepresor e inmunomodulador. Este último se ha relacionado con los fenómenos de rechazo (tanto del agudo tardío como del crónico)⁷⁻⁹. En el caso del trasplante hepático, se ha relacionado con el rechazo crónico y el síndrome de los conductos biliares evanescentes²⁻⁴. Sin embargo, estas relaciones, aunque establecidas, siguen siendo controvertidas y discutidas por algunos autores¹⁰, ya que también es conocida la aparición de rechazo en pacientes en los que no se demuestra la infección por CMV. El diagnóstico de rechazo crónico en el trasplante hepático se basa en la demostración de ductopenia en la histología. Afecta al 2,4-16,8% de los pacientes trasplan-

tados y en general es una situación irreversible, si bien en algunos casos el cuadro regresa de forma espontánea¹¹.

Existen al menos dos hipótesis, no mutuamente excluyentes, que permiten explicar en parte los mecanismos que relacionan el CMV y el rechazo⁵.

La teoría del «mimetismo inmunológico» se basa en la homología entre el antígeno precoz inmediato del CMV humano (CMV-IE) y la cadena beta del HLA-DR, y la homología entre una glucoproteína producida por las células infectadas por el CMV y antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase I. Se ha demostrado que esta glucoproteína (UL18) puede unirse al receptor tipo inmunoglobulina de los leucocitos (LIR-1: leucocyte immunoglobuline-like receptor), que en condiciones normales se expresa en linfocitos B y algunos subtipos de linfocitos T y células NK, y se une a diferentes antígenos del CMV incluidos los alelos del HLA A, B y C¹². Se podría especular de esta forma que la respuesta del individuo contra el CMV se dirigiese contra las células que portasen el antígeno HLA-DR apropiado o el antígeno de clase I específico.

La «hipótesis de las citocinas» también ha sido ampliamente estudiada. La citocinas, *per se*, independientemente del estímulo inicial que induce su secreción, determinan la reactivación del CMV desde su estado de latencia; teniendo en cuenta la inmunodepresión del paciente, es posible que se produzca la replicación del CMV en cascada. Por otra parte, el propio CMV es capaz de estimular la secreción de citocinas, como el IFN gamma, que puede aumentar la expresión de los antígenos MHC de clase II en las células endoteliales y, con ello, incrementar la inmunogenicidad de las mismas.

Por último, el CMV se asocia con un aumento de las moléculas de adhesión endoteliales¹³, sobre todo con ICAM-1, a la que estimula a través de sus proteínas precoces inmediatas en un efecto directo en el que no median las citocinas¹⁴. Además, el ADN del CMV ha sido aislado en células del endotelio vascular y del epitelio biliar de injertos con rechazo crónico, lo que refuerza las hipótesis antes mencionadas a la vez que plantea la posibilidad de un efecto citopático directo del virus en la génesis del rechazo

Fig. 2. Biopsia hepática con tinción especial para epitelio biliar donde se aprecia un espacio porta con conductos biliares aberrantes y de pequeño tamaño.

crónico¹⁵. En el caso que se presenta, es llamativa la presencia de ductopenia, fenómeno característicamente mediado por mecanismos inmunitarios, como manifestación asociada a hepatitis por CMV, en un receptor de trasplante cardíaco.

De acuerdo con las hipótesis patológicas antes mencionadas, el cuadro del paciente podría explicarse por los siguientes mecanismos: el tratamiento del rechazo celular pudiera haber producido un incremento de replicación de CMV. La homología entre antígenos del CMV y antígenos de superficie celular de tipo HLA-DR o HLA de clase I en el hígado podría haber desencadenado una reacción inmune directamente contra el epitelio ductal o contra el endotelio vascular, causando isquemia ductal y destrucción de los conductos.

Otra posible explicación sería la inducción de moléculas de histocompatibilidad de clase II en la superficie epitelial de los conductos biliares. El acontecimiento inmunológico que desencadena la agresión podría ser comparable al que se ha hipotetizado en las diferentes hepatopatías autoinmunes que asocian ductopenia (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, ductopenia idiopática del adulto, etc.). De esta forma, el CMV actuaría como amplificador de la expresión de antígenos que, si bien a baja densidad no serían capaces de estimular el sistema inmunitario, tras inducción viral podrían desencadenar la activación inmunológica y determinar la agresión del epitelio biliar. Tanto en la cirrosis biliar primaria (CBP) como la colangitis esclerosante primaria (CEP) se ha demostrado que las células diana contra las que se dirige la agresión son las del epitelio de los conductos biliares¹⁶. Además, en diferentes estudios se han encontrado sustituciones de residuos de aminoácidos específicos en las cadenas beta de los HLA-DR y HLA-DP en la CBP y la CEP, cambios que podrían determinar la inmunogenicidad de estas moléculas¹⁷.

En conclusión, el caso presentado implica al CMV en el desarrollo de un cuadro de lesión ductal posiblemente

mediado inmunológicamente en un paciente receptor de trasplante cardíaco. Esto permite especular acerca del papel del CMV como factor coadyuvante al rechazo crónico del injerto hepático y a las enfermedades autoinmunes que asocian ductopenia. Estas conclusiones deben ser ratificadas en estudios posteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schiffer V, Mentha G, Giostra E, Belli D, Le Coultre C, Rohner A. Cytomegalovirus in liver transplantation: incidence and groups at risk. *Schweiz Med Wochenschr* 1994;124:631-6.
2. O'Grady JG, Sutherland S, Harvey F, Calney RY, Alexander GJM, Donaldson PT, et al. Cytomegalovirus infection and donor/recipient HLA antigens: interdependent co-factors in pathogenesis of vanishing bile duct syndrome after liver transplantation. *Lancet* 1988;2:302-5.
3. Arnold JC, O'Grady JG, Otto G, Kommerell B, Alexander GJM, Williams R. CMV reinfection/reactivation after liver transplantation. *Transplant Proc* 1991;23: 2632-3.
4. Falagas ME, Snyderman DR, Ruthazer R, Griffith J, Werner BG. Primary cytomegalovirus infection in liver transplant recipients: comparison of infections transmitted via donor organs and via transfusions. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. *Clin Infect Dis* 1996;23:292-7.
5. Rubin RH. Editorial response: cytomegalovirus disease and allograft loss after organ transplantation. *Clin Infect Dis* 1998; 26:871-3.
6. Steel HM, Murday AJ. Cytomegalovirus as a cause of morbidity in heart transplantation. The experience of one center. *Transplantation* 1996;62:492-6.
7. Häyry P, Lemström K, Von Willebrand E, Tikkanen J, Koskinen P. CMV infection and allograft rejection. *Transplant Proc* 1996;30:916-7.
8. Orbaek AH. Heart allograft vascular disease: an obliterative vascular disease in transplanted hearts. *Atherosclerosis* 1999; 142:243-63.
9. Rosen HR, Corless CL, Rabkin J, Chou S. Association of cytomegalovirus genotype with graft rejection after liver transplantation. *Transplantation* 1998;66:1627-31.
10. Van der Berg AP, Klompmaier IJ, Hepkema BG. Cytomegalovirus infection does not increase the risk of vanishing bile duct syndrome after liver transplantation. *Transpl Int* 1996; 9(Suppl 1):S171-3.
11. Wiesner RH, Ludwig J, Van Hoek B, Krom RAF. Current concepts in cell-mediated hepatic allograft rejection leading to ductopenia and liver failure. *Hepatology* 1991;14:721-9.
12. Cosman D, Fanger N, Borges L. Human cytomegalovirus, MHC class I and inhibitory signalling receptors: more questions than answers. *Immunol Rev* 1999;168:177-85.
13. Lautenschlager I, Hockerstedt K, Taskinen E, Von Willebrand E. Expression of adhesion molecules and their ligands in liver allografts during cytomegalovirus and acute rejection. *Transplant Int* 1996;9:213-5.
14. Burns LJ, Pooley JC, Walsh DJ, Vercellotti GM, Weber ML, Kovacs A. Intercellular adhesion molecule-1 expression in endothelial cells is activated by cytomegalovirus immediate early proteins. *Transplantation* 1999;67: 137-44.
15. Lautenschlager I, Hockerstedt K, Jalanko H, Loginov R, Salmela K, Taskinen E, et al. Persistent cytomegalovirus in liver allografts with chronic rejection. *Hepatology* 1997;25:190-4.
16. Dienes HP, Lohse AW, Gerken G, Schirmacher P, Gallati H, Lohr HF, et al. Bile duct epithelia as target cells in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Virchows Arch* 1997;431:119-24.
17. Donaldson PT. Immunogenetics in liver disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1996;10:533-49.