

VALGANCICLOVIR EN LA PÚRPURA TROMBOPÉNICA ASOCIADA A INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS.

Sara Díaz Martín (1), Sofia María Cesín González (1), José Miguel Sequí Canet (1)

Recibido: 15/15/2015
Aceptado: 28/2/2016

RESUMEN

Se presenta el caso de un lactante de 24 meses de edad diagnosticado de púrpura trombopénica corticodependiente, en el que se confirmó infección activa por citomegalovirus mediante serología y aislamiento del virus en orina. Ante la mala evolución de la enfermedad y sospechando relación causal con el virus, se inició valganciclovir vía oral hasta un total de 5 meses, obteniendo excelente respuesta con resolución simultánea de ambos procesos y sin efectos secundarios reseñables.

Palabras clave: citomegalovirus; trombocitopenia, valganciclovir

VALGANCICLOVIR IN THROMBOCITOPENIC PURPURA ASSOCIATED WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

SUMMARY

We report a case of a 24 months old child, diagnosed with corticoid-dependent thrombocytopenia in which active cytomegalovirus infection was confirmed substituting the result by means of serology and virus isolation in urine. Due to the patient's worsening, we suspected a link between both processes and started oral valganciclovir, given for a total of 5 months. We documented excellent simultaneous response in both pathologies, and without relevant side effects.

Key words: cytomegalovirus, thrombocytopenia, valganciclovir

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es un agente viral común responsable de una amplia gama de entidades clínicas, entre ellas, trastornos hematológicos como la trombocitopenia inmune primaria (PTI). Se han reportado casos de PTI aparentemente idiopática y a veces de evolución tórpida, en los cuales se ha detectado una infección persistente que no había sido sospechada (1-3). La patogenia es desconocida, aunque se sugiere sea resultado de una activación inmunológica.

Existen autores que abogan por el tratamiento de estos pacientes con ganciclovir intravenoso, especialmente en aquellos casos en los que hay resistencia al tratamiento corticoide. Sin embargo, éste implica ingreso hospitalario y la necesidad de mantener una vía intravenosa durante varios días, con las posibles complicaciones asociadas, aumentando el coste sanitario, así como el disconfort del paciente y de sus familiares durante un considerable período de tiempo.

A pesar de que existe poca experiencia en cuanto a las dosis y tiempo de administración necesario en el manejo de las infecciones postnatales, el valganciclovir puede suponer un cambio en las posibilidades terapéuticas de estos pacientes, constituyendo una opción válida con grandes ventajas como exponemos en este caso (4-10).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de un paciente de 23 meses de edad, sin antecedentes de interés, que acude a urgencias de nuestro hospital por petequias y equimosis de 2 días de evolución. No sangrados a otro nivel. Afebril en todo momento. Niegan antecedentes de infección respiratoria de vías superiores los días previos, así como la ingesta de fármacos. Sin antecedentes epidemiológicos familiares.

Antecedentes personales, sin interés para el caso.

A la exploración destacan cinco lesiones equimóticas en distintas localizaciones, asociando petequias puntiformes generalizadas. Xerosis cutánea importante y orofaringe congestiva sin exudados, con petequias en paladar. Resto del examen físico anodino.

Se solicita hemograma, en el que destaca una cifra de plaquetas de 3.000 por mm³ con VPM: 5,8 fl, con resto de las series hematológicas, bioquímica (incluido perfil hepático y renal), ferritina, hormonas tiroideas y coagulación normales (Tabla 1). Estudio anticuerpos antinucleares (ANA, ENA), cardiolipina, factor reumatoide e inmunoglobulinas (Ig A,G,M,E) normales. Test rápido de streptococo A y exudado faringoamigdalal incluyendo adenovirus, negativos. Se realiza estudio de médula ósea, en el que informan de una serie megacariocítica compatible con trombopenia periférica. Serologías para virus Epstein Barr, herpes simple, parvovirus B19, virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C negativas, con IgM e IgG positivas para CMV presentando una cifra de 797 copias/ml de DNA-CMV en orina.

(1) Pediatría del Hospital Francisco de Borja. Gandía (Valencia), España

Correspondencia: Dr. José Miguel Sequí Canet
telf: 629877733 / sequi_jos@gva.es

Se completa estudio con tomografía craneal, ecografía abdominal y fondo de ojo que son normales. Dado que toma leche materna, se estudia la carga viral de CMV en la misma, siendo negativa.

Tras su ingreso se inicia tratamiento con metilprednisolona a 2 mg/kg durante 4 días y a 1 mg/kg los 3 días siguientes, consiguiendo normalizar la cifra de plaquetas (59.000 por mm³ a los 4 días de tratamiento) aunque sólo durante 10 días. En su evolución presenta múltiples recaídas (con cifras de plaquetas inferiores a 3.000 por mm³) coincidiendo con la retirada de la corticoterapia, precisando ingresos en varias ocasiones durante los cuales se añade tratamiento con gammaglobulina intravenosa (dosis única de 0.8 g/kg) e inmunoglobulina anti-D (dosis única de 75 mcg/kg) sin mejoría relevante. Tras un mes del diagnóstico inicial y ante la sospecha de relación causal entre el CMV y la mala evolución, además de la negativa de los padres a prolongar o repetir los ingresos, se inicia prednisona vía oral a 0.5 mg/kg nuevamente, añadiendo valganciclovir vía oral a 16 mg/kg/dosis cada 12 horas. A diferencia de otras evoluciones previas, esta vez a la semana de haber iniciado dicho tratamiento, se normaliza la cifra de plaquetas coincidiendo con el descenso de la carga viral de CMV en orina, como se muestra en la gráfica (Figura 1).

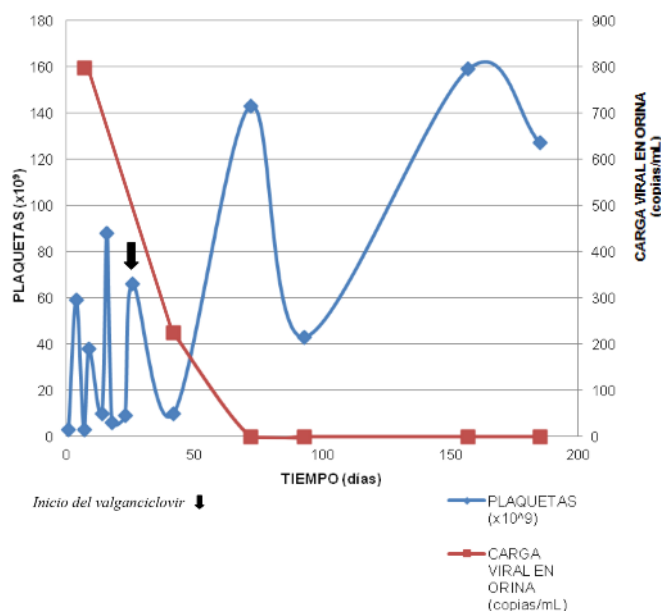


Figura 1. Evolución de plaquetas y carga viral de CMV en orina. Inicio del valganciclovir

Se realizan controles seriados posteriormente, con mejoría del número de plaquetas y con carga viral indetectable tras el primer mes de tratamiento. Esto permite retirar los corticoides al segundo mes sin nuevas recaídas y se suspende el valganciclovir al quinto mes, sin reaparición del CMV en orina. Permanece asintomático y con cifra de plaquetas dentro de la normalidad en los controles hasta la actualidad, más de dos años después.

DISCUSIÓN

Algunos autores relacionan al CMV con la patogenia de la PTI refractaria a tratamiento (1-2). Por ello, en estos casos es de gran interés detectar la infección por este virus, dado que puede facilitar el manejo terapéutico. Entre los fármacos disponibles para el tratamiento de este patógeno se encuentra el valganciclovir, profármaco del ganciclovir con buena biodisponibilidad oral y pocos efectos secundarios. Esto lo convierte en una opción viable en los tratamientos prolongados, aunque hay poca experiencia de su uso como terapia de inicio (6-7), existen estudios donde se ha empleado en la prevención de la sordera asociada a la infección congénita, durante más de 6 meses, con buena tolerancia y resultados (8-10).

En los pacientes con PTI y sospecha de infección por el CMV, la misma no necesariamente se manifiesta con síntomas de infección aguda, ni alteraciones analíticas como linfomonocitosis o hipertransaminasemia. Además la viremia puede aumentar con la inmunosupresión inherente a tratamientos habituales de la PTI como los corticoides, siendo pues fundamental la identificación precoz del CMV (1).

En el caso presentado se decidió pautar corticoterapia repetida con efectividad breve y parcial, dada la nula respuesta a los otros tratamientos disponibles. Posteriormente, ante la negativa familiar a nuevos ingresos y medidas agresivas, añadido a la posible asociación con la infección por CMV, se decidió el tratamiento antiviral con valganciclovir. No existen, hasta el momento, protocolos basados en la evidencia acerca del tratamiento de la PTI. Quizás a través de reportes de otros casos como éste, se genere la inquietud de plantear nuevos tratamientos y fomente la creación de guías de tratamiento de esta entidad según la causa subyacente, mejorando la eficacia de los mismos (6).

El tratamiento así pautado resultó efectivo eliminando el virus al tiempo que se resolvió la PTI, realizándose controles hematológicos seriados sin observarse efectos secundarios relevantes, durante los 5 meses de duración del mismo.

La limitación de este caso es determinar si se trata de una PTI coincidente con una infección por CMV que haya podido inducir o modificar el curso de la trombopenia o no. Como se expone, hay una relación temporal muy fuerte entre la buena evolución de ambos procesos, permitiendo sospechar alguna relación de causalidad, aunque son necesarias nuevas investigaciones en este aspecto.

Se puede concluir que el valganciclovir de inicio, resultó un tratamiento efectivo para la infección por CMV y podría ser una terapia a valorar en las infecciones por este patógeno que tengan repercusión orgánica importante, incluidas las PTI refractarias en las que se demuestre su existencia. Es un antiviral de fácil manejo, bien tolerado y con escasos efectos secundarios. Su uso de primera línea permitiría obviar el tratamiento inicial con ganciclovir, que requiere ingresos prolongados y administración de medicación parenteral.

Tabla 1: Resultados de las pruebas de laboratorio

Bioquímica	Glucosa	99 mg/dL
	Urea	27 mg/dL
	Creatinina	0,28 mg/dL
	Sodio	137 mmol/L
	Potasio	4,48 mmol/L
	Cloro	103 mmol/L
	GOT/AST (Aspartato Amino Transferasa)	42 U/L
	GPT/ALT (Alanina Amino Transferasa)	17 U/L
	Proteína C Reactiva (PCR)	< 0,20 mg/L
Hemograma	Hematíes	4,75 x10 ¹² /L
	Hemoglobina	12,3 g/dL
	Hematocrito	38,4 %
	Volumen corpuscular medio (VCM)	80,7 fL
	Hemoglobina corpuscular media (HCM)	26 pg/cél.
	Concentración de Hb corp. media (CHCM)	32 g/dL
	Ancho distribución eritrocitario	13,2 %
	Leucocitos	11,7 x10 ⁹ /L
	Neutrófilos (%)	32,0 %
	Linfocitos (%)	54,5 %
	Monocitos (%)	7,9 %
	Eosinófilos (%)	4,9 %
	Basófilos (%)	0,7 %
	Neutrófilos (absolutos)	3,7 x10 ⁹ /L
	Linfocitos (absolutos)	6,4 x10 ⁹ /L
	Monocitos (absolutos)	0,9 x10 ⁹ /L
	Eosinófilos (absolutos)	0,6 x10 ⁹ /L
	Basófilos (absolutos)	0,1 x10 ⁹ /L
	Plaquetas	3 x10 ⁹ /L
	Volumen plaquetar medio (VPM)	5,8 fL
	Revisada al microscopio	—
Coagulación	Tiempo de Protrombina	10,4 segundos
	Índice de Quick	100 %
	INR	1,00
	Tiempo Tromboplastina Parcial Activado	29,6 segundos
	Tiempo Tromboplastina ratio	0,93
	Fibrinógeno	274,00 g/L
Grupo	Grupo Sanguíneo AB0	A
	Factor Rh	POSITIVO
	TEST DE COOMBS DIRECTO	NEGATIVO

REFERENCIAS

- 1.- Shrestha R, Rondelli D, Thsering M. Cytomegalovirus: A possible cause of Persistent Refractory Immune Thrombocytopenic Purpura. *Journal of Advances in Internal Medicine* 2014; 03(01): 42-45.
- 2.- Flores-Chang BS, Arias-Morales DE, Wadskier FG, Gupta S and Stoicea N. Immune thrombocytopenic purpura secondary to cytomegalovirus infection: a case report. *Front. Med* 2015; 2:79.
- 3.- Lucas R, Velilla D, Mares F.J., Plaza M.A, Navarro D. Mononucleosis infecciosa y trombopenia grave. *An Pediatr.* 2012; 77(3): 200-2.
- 4.- Stornati M, Lombardi G, Garofoli F, Villani P, Regazzi M. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of valganciclovir in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Curr Drug Metab* 2013;14(2):208-15.
- 5.- Campos S, Fernández M, Pardo I, Luaces C, García J, Moral E. Hidrops fetal por infección congénita por citomegalovirus: tratamiento posneonatal prolongado con valganciclovir. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012;77(1):44-49.
- 6.- Rajasekharan MD, Aman, MD. Management of Immune Thrombocytopenic Purpura: An Update. *The Ochsner Journal.* 2012;12:221–227.
- 7.- Vora SB , Englund JA. Cytomegalovirus in immunocompromised children. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28(4):323-9.
- 8.- Moraes M, Pablo Gesuele J, Rodríguez A, Vaz Ferreira C, Buonomo F, Ghione A et al. Infección congénita por citomegalovirus: Primer reporte nacional de tratamiento con valganciclovir vía oral en recién nacidos. *Arch Pediatr Urug* 2013;84(4):275-280.
- 9.- Kimberlin D, Jester P, Sánchez P, Ahmed. A, Arav-Boger. R, Michaels M.G., et al. Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. *N Engl J Med* 2015; 372:933-943.
- 10.- Alarcón Allen A, Baquero-Artigao F. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)* 2011; Disponible en <http://www.aeped.es/sites/default/files/cmv.pdf>. Fecha de consulta: 7/10/2015