

Toxoplasmosis gastrointestinal en un paciente trasplantado renal

Gastrointestinal toxoplasmosis in a renal transplant patient

JOHN FREDY NIETO, MÓNICA ZULUAGA, ARBEY ARISTIZÁBAL, CATALINA OCAMPO, LINA MARÍA SERNA, ISABEL CRISTINA RAMÍREZ, GUSTAVO ZULUAGA • MEDELLÍN (COLOMBIA)

Resumen

La toxoplasmosis posterior al trasplante renal es una condición infrecuente, pero asociada con alta morbilidad y mortalidad. Generalmente ocurre en los primeros tres meses cuando la inmunosupresión es mayor, siendo más común la presentación con encefalitis y neumonitis. El compromiso del tracto gastrointestinal es inusual y con síntomas inespecíficos. Su diagnóstico es un reto pues no siempre existe seroconversión en estadios tempranos de la infección o no hay evidencia histológica del parásito; es aquí donde la biología molecular y la historia clínica pueden resultar útiles para el diagnóstico oportuno que favorezca un buen desenlace. Describimos el caso de un paciente con síntomas generales, náuseas y emesis en el periodo postrasplante renal temprano atribuidos primero a reactivación de citomegalovirus con diagnóstico posterior de gastritis por *Toxoplasma gondii*. Recibió tratamiento con trimetoprim sulfametoxazol por seis semanas con resolución completa de los síntomas. (*Acta Med Colomb* 2016; 40: 266-268).

Palabras clave: *trasplante de riñón, toxoplasmosis, gastritis por toxoplasmosis.*

Abstract

Toxoplasmosis following renal transplantation is an uncommon condition, but is associated with high morbidity and mortality. It usually occurs in the first three months when immunosuppression is greater, being more common the presentation with encephalitis and pneumonitis. The involvement of the gastrointestinal tract is unusual and with nonspecific symptoms. Its diagnosis is a challenge because there is not always seroconversion in the early stages of infection or there is no histological evidence of the parasite; it is here that molecular biology and clinical history can be useful for a timely diagnosis that may favor a good outcome. The case of a patient with general symptoms, nausea and emesis in the early renal transplant period attributed initially to reactivation of cytomegalovirus with subsequent diagnosis of gastritis by *Toxoplasma gondii*, is described. He received treatment with trimethoprim sulfamethoxazole for six weeks with complete resolution of symptoms. (*Acta Med Colomb* 2016; 40: 266-268).

Key words: *kidney transplantation, toxoplasmosis, gastritis by toxoplasmosis.*

Dres. John Fredy Nieto Ríos, Arbey Aristizábal Alzate, Catalina Ocampo Kohn, Lina María Serna-Higueta, Isabel Cristina Ramírez-Sánchez, Gustavo Zuluaga-Valencia: Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia; Dra. Mónica Zuluaga-Quintero: Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín (Colombia). Correspondencia. Dra. Lina María Serna-Higueta. Medellín (Colombia). E-mail: lm.serna@hotmail.com Recibido: 4/II/2016 Aceptado: 6/VII/2016

Introducción

El *Toxoplasma gondii* es uno de los principales parásitos oportunistas en pacientes trasplantados, la mayoría de casos en trasplante cardíaco y menos común en trasplante pulmonar, hepático, intestinal y renal. Puede ser secundario a transmisión de un donante seropositivo a un receptor seronegativo, reactivación de un portador crónico, primoinfección por ingestión de alimentos contaminados o transfusiones (1). El riesgo de infección en el trasplante renal depende principalmente del estado serológico pretrasplante, profilaxis e inmunosupresión recibidas; con respecto a la terapia inmu-

nosupresora, la inducción con timoglobulina, los esteroides a altas dosis, los anticuerpos monoclonales como alentuzumab y basiliximab y el OKT-3 se consideran factores de riesgo (1, 2). Un estado de seronegatividad previo al trasplante es el principal factor de riesgo descrito y explica cerca de 80% de los casos de enfermedad, por seroconversión en los primeros tres a seis meses, y en los casos de reactivación, la inmunosupresión a dosis altas es el mayor disparador de la invasión de taquizoítos a las células causando necrosis tisular e infección diseminada con alto riesgo de muerte; por ello un diagnóstico y tratamiento temprano es deter-

minante en el pronóstico (3, 4) Describimos el caso de un paciente con diagnóstico de gastritis por *Toxoplasma gondii* postrasplante renal.

Caso clínico

Paciente masculino de 44 años con historia de diabetes mellitus tipo 2, obesidad mórbida, hipertensión, extabacismo y enfermedad renal crónica terminal secundaria a nefropatía diabética manejado con hemodiálisis durante tres años. Se realizó trasplante renal el 26 de septiembre de 2014, de donante cadavérico, su estado serológico previo al trasplante era negativo para *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) y citomegalovirus (CMV); compatibilidad 1DR, recibió inducción con timoglobulina más metilprednisolona y mantenimiento con tacrolimus, micofenolato y prednisona. Profilaxis con valganciclovir y trimetoprim sulfametoxazol (TMP-SMX). Presentó función retardada del injerto con necesidad de hemodiálisis durante dos semanas, con posterior recuperación lenta de la función renal y alcanzando creatinina basal de 1.3 mg/dL. Por toxicidad hematológica y neurológica asociada a la falla renal fue necesario suspender el valganciclovir y TMP SMX. Un mes después fue hospitalizado por fiebre asociada a infección urinaria por *Proteus mirabilis* para la cual recibió tratamiento específico. Sin embargo, persistió con picos febriles y estudios adicionales revelaron una colección periinjerto infectada por *Staphylococcus epidermidis* que se drenó. Pese a esto continuó con síndrome febril prolongado y con síntomas nuevos como epigastralgia, diarrea acuosa y alteración del

estado de conciencia. Se complementaron exámenes (Tabla 1), los cuales confirmaron infección sistémica por CMV con compromiso gastrointestinal, se inició tratamiento con ganciclovir intravenoso; pero sin resolución del cuadro clínico. Por tal motivo se profundizaron estudios donde se evidenció conversión serológica para *T. gondii* y el estudio molecular de una biopsia de tejido gástrico reportó una reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) positiva para *T. gondii* (reactivo Tib molbiol de laboratorios Roche); esto confirmó el diagnóstico de infección gastrointestinal secundaria a este parásito. Se descartó compromiso de otros sistemas excepto por la presencia de hepatomegalia y se inició tratamiento con TMP-SMX por seis semanas con mejoría de los síntomas, continuando profilaxis secundaria hasta completar un año y sin presentar recaídas.

Discusión

El diagnóstico de toxoplasmosis en pacientes con trasplante de riñón no es fácil, dado que las manifestaciones clínicas y de laboratorio son inespecíficas y puede existir infección concomitante con otros oportunistas o confundirse con un cuadro de rechazo agudo (4, 5). La fiebre es el síntoma más común y temprano, seguido del compromiso pulmonar y neurológico, y en menor frecuencia hematológico con leucopenia y trombocitopenia (6). Las manifestaciones gastrointestinales son muy raras y sólo cinco casos de toxoplasmosis gástrica han sido reportados en la literatura, todos en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana adquirida (6). Nosotros reportamos el primer

Tabla 1. Resultados de laboratorio.

Estudios infecciosos	Ig G Toxoplasma	Ig M Toxoplasma	Antígeno Toxoplasma orina	RT-PCR para Toxoplasma	RT-PCR Toxoplasma	Tinta china en LCR	Ag cryptococcus en suero		
	>200 UI/ml	38.3 UI/ml	Negativo	Negativo	528 000 copias/mm ³	Negativo	Negativo		
	Coloración de <i>Cryptosporidium</i> en materia fecal	Toxina A de <i>Clostridium difficile</i> materia fecal	Carga Viral para CMV sangre	PCR para CMV en LCR	PCR para TB en LCR	ADA en LCR	BAAR en LCR		
	Negativa	Negativo	122 400 copias/mm ³	Negativo	Negativo	28.8U/L	Negativo		
	Cultivo de LCR para aerobios, mycobacterias y hongos negativos				Hemocultivos para aerobios, mycobacterias y hongos negativos				
Negativos				Negativo					
Estudios séricos	Creatinina	BUN	LDH	AST	ALT	BT	BI	Na	PCR
	1.5mg/dL	19.8	405 U/L	69 U/L	90 U/L	0.3 mg/dL	0.2 mg/dL	127 mEq/L	0.69 mg/dL
	Hb	Hto	Leucocitos	PMN	Linfocitos	Monocitos	Plaquetas		
	9.6g/dl	31%	4000/mm ³	13%	77%	7%	176 000 mm ³		
Estudios Imagenológicos	Endoscopia digestiva superior			Tac tórax alta resolución		RNM simple y contrastada de cráneo		RNM simple y contrastada de abdomen	
	Esofagitis por cándida. Gastritis y duodenitis erosiva			Normal		Sin lesiones focales		Hepatoesplenomegalia	
Estudios Patología	Patología de mucosa gástrica- antro y duodenal								
	inclusiones citopáticas virales en mucosa gástrica y duodenal compatibles con infección por CMV confirmado con inmunohistoquímica. sin malignidad. <i>H pylori</i> negativo. RT-PCR Toxoplasma +								

caso de toxoplasmosis postrasplante renal quien presentó síntomas gastrointestinales iniciales y se hizo el diagnóstico por biopsia de la mucosa gástrica. Hasta ahora la serología ha sido una de las principales herramientas diagnósticas (7) junto con la visualización histológica de los trofozoítos; sin embargo, no siempre existe seroconversión en estadios iniciales y es necesario evidenciar el compromiso orgánico para establecer un tratamiento (1, 4).

En los últimos años el estudio con RT-PCR en sangre, líquidos corporales, lavado broncoalveolar o tejido ha incrementado las tasas de diagnóstico temprano con una sensibilidad y especificidad mayor (8), mejorando el pronóstico (4, 6), como ocurrió en nuestro paciente quien tuvo IgM e IgG negativas en el periodo pretrasplante y que fueron positivas luego del mismo, lo que aumentó la sospecha diagnóstica confirmada con la RT-PCR para el *T. gondii* en mucosa gástrica, y permitió un tratamiento oportuno disminuyendo la progresión y compromiso de otros sistemas. Aun así pueden existir cuadros clínicos de rápida instauración con curso grave e irreversible y que sólo se diagnostican en la autopsia (9). Otros factores de riesgo asociados al riesgo de toxoplasmosis en este paciente fueron el uso de timoglobulina para la inducción y la necesidad de aumento en la inmunosupresión por un rechazo mixto temprano, sumado a la suspensión de la profilaxis con valganciclovir y TMP-SMX por el deterioro de la función renal; lo que pudo aumentar el riesgo de reactivación de CMV y primo infección por *T. gondii*. Más aún, el compromiso viral inicial pudo contribuir al segundo oportunista como se ha reportado previamente en la literatura, pero sin tener una relación de riesgo estadísticamente significativa para arrojar conclusiones (3). No obstante se sugiere una duración prolongada de la profilaxis en pacientes con historia de CMV y *Pneumocystis jirovecii* por una probable asociación. El uso del TMP-SMX profiláctico ha contribuido a disminuir la transmisión del *T. gondii* al receptor así como otros oportunistas, aunque con riesgo de desarrollar la enfermedad tiempo después de suspenderla, pero reduciendo la gravedad de los síntomas. Por ello se recomienda el tamizaje pretrasplante y la profilaxis en zonas de alta prevalencia de portadores del *T. gondii* y extender la duración de la profilaxis en casos de rechazo agudo donde haya sido requerido un aumento en la inmunosupresión hasta lograr su desmonte a dosis seguras (10).

El tratamiento con pirimetamina sulfadiazina durante seis semanas ha demostrado buenos resultados siendo alternativas la pirimetamina más clindamicina o TMP-SMX intravenoso y se prefieren sobre la atovaquona o dapsona por falta de experiencia con estas últimas. La profilaxis secundaria se continúa por un tiempo indeterminado, ya que aún no es claro el momento ideal de suspensión y el riesgo de recaída. Nuestro paciente recibió manejo con TMP-SMX por seis semanas con resolución completa de los síntomas y continuó profilaxis secundaria hasta un año después sin recaída hasta la fecha.

Conclusión

La toxoplasmosis en la población trasplantada puede tener manifestaciones inusuales, por ello es imprescindible la tamización al donante y receptor, alta sospecha diagnóstica y estudio riguroso, donde la biología molecular se constituye en una herramienta fundamental para el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno que impacta el desenlace.

Referencias

1. Saadatinia G, Golkar M. A review on human toxoplasmosis. *Scand J Infect Dis*. 2012; **44** (11): 805-14.
2. Coster LO. Parasitic infections in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am*. 2013; **27** (2): 395-427.
3. Fernández N, Cervera C, Fariñas M, Bodro M, Muñoz P, Gurguí M. Et al. Risk factors, clinical features, and outcomes of toxoplasmosis in solid-organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis*. 2012; **54** (3): 355-61.
4. Wulf M, van Crevel R, Portier R, Ter Meulen C, Melchers W, van der Ven A. Et al. Toxoplasmosis after renal transplantation: implications of a missed diagnosis. *J Clin Microbiol*. 2005; **43** (7): 3544-7.
5. Martina M, Cervera C, Esforzado N, Linares L, Torregrosa V, San clemente G. Et al. Toxoplasma gondii primary infection in renal transplant recipients. Two case reports and literature review. *Transpl Int*. 2011; **24** (1): e6-12.
6. Kol'man E, Khorsandi A, Sarlin J, Adharri K. Gastric toxoplasmosis: case report and review of the literature. *AJG*. 1996; **91** (11): 2436-38.
7. Renoult E, Georges E, Biava MF, Hulin C, Frimat L, Hestin D. Et al. Toxoplasmosis in kidney transplant recipients: a life-threatening but treatable disease. *Transp Proc*. 1997; **29** (1-2): 821-2.
8. Izadi M, Jonaidi Jafari N, Mahmoodzadeh Poornaki A, Sadraei J, Rezavand B, Mirzaei H. Et al. Detection of Toxoplasma gondii from Clinical Specimens of Patients Receiving Renal Transplant Using ELISA and PCR. *Nephrourol Mon*. 2013; **5** (5): 983-7.
9. Vaughan L, Wenzel R. Disseminated toxoplasmosis presenting as septic shock five weeks after renal transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2013; **15** (1): E20-4.
10. Gourishankar S, Doucette K, Fenton J, Purych D, Kowalewska-Grochowska K, Preiksaitis J. The use of donor and recipient screening for toxoplasma in the era of universal trimethoprim sulfamethoxazole prophylaxis. *Transplantation*. 2008; **85** (7): 980-5.