

Síndrome Edematoso Generalizado por *citomegalovirus*

Generalized Oedematous Syndrome due to *Cytomegalovirus*

Gilbert Meneses Zurita^{1,a}, Alison Miranda Bustamante^{1,b}

Resumen

El síndrome edematoso generalizado o anasarca está presente secundario a un desequilibrio de la homeostasis hídrica, electrolítica y osmolar del organismo. En el adulto el estado de anasarca es más frecuente secundario a insuficiencia cardiaca, en pediatría, el edema que se generaliza está asociado con más frecuencia a bajo aporte proteico, baja síntesis de proteínas o debido a perdida de proteínas de origen gastrointestinal o renal. La disminución de la presión oncotíca plasmática genera fuga de líquidos a compartimientos intersticiales de forma generalizada y produce edema. Existen múltiples patologías y mecanismos para la producción del edema generalizado; el conocimiento de la fisiopatología de su desarrollo permite un análisis clínico, de laboratorio y de gabinete que orientan al diagnóstico. La infección por *citomegalovirus* es una causa poco frecuente de edema generalizado, reconocer esta entidad y llegar a un adecuado diagnóstico diferencial es el objetivo de esta revisión.

Palabras claves: síndrome edematoso, anasarca, hipoalbuminemia, hipoproteinemia, proteinuria, osmolaridad, infección por citomegalovirus, enfermedad de Menetrier.

Abstract

The generalized edematous syndrome or anasarca is present secondary to an imbalance in the body's water, electrolyte and osmolar homeostasis. In adults, the state of anasarca is more frequent secondary to heart failure; in pediatrics, generalized edema is associated with more frequency due to low protein intake, low protein synthesis or due to protein loss of gastrointestinal or renal origin. The decrease in plasma oncotic pressure generates generalized fluid leakage into interstitial compartments and produces edema. There are multiple pathologies and mechanisms for the production of generalized edema; knowledge of the pathophysiology of its development allows a clinical, laboratory and office analysis that guides the diagnosis. *Cytomegalovirus* infection is a rare cause of generalized edema; recognizing this entity and reaching an appropriate differential diagnosis is the objective of this review.

Keywords: edematous syndrome, anasarca, hypoalbuminemia, hypoproteinemia, proteinuria, osmolarity, cytomegalovirus infection, Menetrier's disease

El edema se define como la acumulación anormal de fluido en el espacio intersticial, existen dos tipos de edema, el localizado y el generalizado. El localizado que afecta un área específica del cuerpo y es habitualmente unilateral. Generalizado o sistémico, es simétrico y puede afectar miembros inferiores, superiores, en abdomen genera ascitis y en el tórax derrame pleural¹. El edema puede producirse al pasar fluidos isotónicos en salas de terapia intensiva, en ese caso el aporte de sodio y agua aumentarían la presión hidrostática capilar y generarían el edema. En pacientes pediátricos ambulatorios, el edema es más frecuente por la pérdida de la presión coloidosmótica del plasma, la principal proteína plasmática, la albúmina, al disminuir su concentración en plasma permite la extravasación de fluidos al intersticio, las causas para esta pérdida de proteínas puede ser de origen renal o gastrointestinal^{1,2}. En el síndrome nefrótico existe una alteración de la permeabilidad glomerular renal a la albúmina, en esta patología se pierde albúmina por orina y por lo tanto se puede encontrar proteinuria³. Múltiples patologías del sistema

gastrointestinal dañan la mucosa generando malabsorción de proteínas que a mediano y corto plazo también permiten el desarrollo de disminución de la presión oncotíca del plasma y edema². A continuación se desarrollará una causa poco habitual de edema generalizado, que está asociado a infección aguda/subaguda por citomegalovirus y que requirió internación en el servicio de nefrología pediátrica.

Caso clínico

Descripción de un caso clínico de síndrome edematoso generalizado de etiología infecciosa y su diagnóstico diferencial.

Paciente de sexo femenino de 1 año de edad, por referencia materna cursa con un cuadro vía aérea superior de 5 días de evolución que en las últimas 48 horas presenta astenia, adinamia, tendencia al sueño, acompañado de edema en parpados y en ambos miembros inferiores, niega registros febriles. Peso al ingreso 11,100 kg, TA 80/40mmHg (Pc90/50), abdomen moderadamente distendido, edema simétrico en ambos miembros inferiores hasta rodillas, Godet negativo, en la evaluación neurológica destaca hiperactividad, alterno llanto con sueño, leve debilidad muscular de miembros inferiores que no impresionaban ser de causa neurológica, sin evidencia de signos meníngeos. Laboratorio a su ingreso Leucocitosis con predominio linfo-monocitario (GB 17,780x103/UL, Linf 56% Mono 9,8%) Hto 31% Hb10,2 g/

^aBecario de Nefrología Pediátrica. Hospital del Niño de San Justo - Prof. Dr. Ramón Exeni. Universidad de Buenos Aires - Argentina.

^b<https://orcid.org/0000-0002-1640-286X>

^c<https://orcid.org/0000-0003-4115-2484>

Correspondencia a: Gilbert Meneses Zurita

Correo electrónico: menesesgilbertmd333@gmail.com

Recibido el 19 de junio de 2023 . Aceptado el 01 de septiembre de 2023.

dl Glucemia 93 mg/dl Urea 34mg/dl Creatinina 0,31 mg/dl, (FGe 106ml/min/1,73m²), pH 7,53, PCO₂ 22,3 mmHg, HCO₃ 18,1mEq/L, EB -2,3, Na 136,5 mEq/L, K 3,8 mEq/L, Cl 103 mEq/L, Albumina 2,1 g/dl, dipstick de orina: leucocitos negativo, nitritos negativo, proteínas negativo, PH 6,0, densidad 1015, glucosa negativo, cetonas negativas. Por presentar sensorio alternante se realiza TAC de cerebro sin contraste, sin datos de hemorragia o edema. Punción lumbar con citoquímico sin elementos y con parámetros de glucosa y proteínas normales (aspecto limpio, incoloro, glucorraquia 39 mg/dl, glucemia de 93 mg/dl, proteinorraquia: 0,10 g/dl, leucocitos 1/mm³, sin hematies), cultivo bacteriológico de LCR sin crecimiento y RCP virológico para *citomegalovirus*, *herpes* y *enterovirus* negativos. Índices cuantitativos de proteinuria en orina en tres oportunidades dentro de rango de normalidad, día 2: proteinuria 17mg/dl, creatininuria 40 mg/dl, índice Pu/Cru: 0,42 mg/mg, día 4: proteinuria 9,0 mg/dl, creatininuria 16 mg/dl, índice Pu/Cru: 0,5 mg/mg, día 10: proteinuria 16,5 mg/dl, creatininuria 45 mg/dl, índice Pu/Cru: 0,36mg/mg.

Por presentar cuadro clínico compatible con síndrome edematoso generalizado sin hallazgo de proteinuria se evalúa posibilidad de perdida de proteína de causa no renal, realizándose:

Evaluación de la función hepática, con ecografía hepática normal, transaminasas en rango y coagulograma normal. Evaluación cardiología y ecocardiograma con mínimo derrame pericárdico, buena función ventricular, sin dilatación de cavidades, sin cardiopatía estructural. Evaluación de perfil tiroideo con valores de TSH, T₃, T₄, T₄L dentro de rango para la edad. Se realizó además ecografía abdominal y renal dentro de parámetros de normalidad. Se realizó revisión bibliográfica del caso y por presentación aguda/subaguda del cuadro se solicitó serologías ampliadas, hallándose IgM reactivo para Citomegalovirus, IgG negativo. Interpretándose el cuadro como infección subaguda a CMV. Se realizó una ecografía dirigida para evaluar mucosa gástrica, estudio que fue difícil y fue inconcluyente. La paciente durante la internación recibió fluidos intravenosos para cubrir necesidades basales durante las primeras 48 horas, posteriormente recibió leche maternizada a tolerancia, recibió terapia de amplio espectro y cobertura neurológica con ceftriaxona y aciclovir hasta recibir resultados de hemocultivos y cultivos de LCR negativos. La paciente evolucionó con resolución del cuadro neurológico al 7mo día de internación, resolución espontánea de edemas al 9no día, no requirió tratamiento farmacológico de los edemas, los controles de laboratorio mostraron una curva de ascenso de albumina, presentando albumina más baja de 1,7 g/dl los primeros días y de 2,5g/dl al egreso. No presentó descenso del complemento (C3 92mg/dl, C4 25mg/dl). La paciente es dada de alta doce días posteriores a su internación con resolución de los edemas. Presentó un peso de ingreso de 11.100 kg y de egreso 10,070 kg (descenso de 9,2% del peso inicial). Se interpreto cuadro como Infección aguda/subaguda por

citomegalovirus con sospecha de enfermedad de Menetrier.

Discusión

La manifestación clínica del edema se debe a una alteración en el equilibrio de fuerzas entre las presiones hidrostáticas y las presiones oncoticas entre el capilar y el intersticio^{4,5}. En el capilar la fuerza que determina la mantención de los fluidos dentro de este compartimiento está en su mayoría determinada por proteínas que no atraviesa la barrera permeable del capilar. La presión hidrostática del capilar es consecuencia de la circulación sanguínea y tiende a desplazar los líquidos fuera del mismo.

En el intersticio existe una presión oncotica que mantiene el líquido dentro de este espacio y una fuerza hidrostática que trata de salir del intersticio y entrar dentro del capilar^{6,7}.

Para que se produzca edema debe tener lugar en el capilar una o más de estas tres alteraciones^{1,2}.

- Incremento de la presión hidrostática capilar
- Incremento de la permeabilidad capilar
- Diminución de la presión oncotica

La alteración del flujo linfático sería el cuarto pilar en la etiología del edema y representa un papel en casi todas las patologías, sobre todo patologías tumorales y su explicación detallada supera el objetivo de esta revisión.

Las proteínas pueden estar ausentes del capilar por diferentes etiologías (Tabla 1). El síndrome nefrótico es una de las principales causas de edema generalizado en pediatría, secundario a la perdida de proteínas por el glomérulo renal, el mecanismo es aumento de la permeabilidad a proteínas por lesión de los podocitos o de su hendidura diafragmática, destaca la proteinuria masiva detectable por dipstick o cuantificada con un índice de proteinuria creatininuria >2,0 mg/mg en una orina aislada^{8,9,10}. En el síndrome nefrótico la inflamación del glomérulo renal es de causa infecciosa e inmunológica y produce proteinuria significativa y hematuria, puede asociarse caída del filtrado glomerular, retención de sodio, agua y edema de menor magnitud que el síndrome nefrótico. Las causas más frecuentes son la glomerulonefritis postinfecciosa, la nefropatía por IgA, la nefropatía lupica. Estas enfermedades requieren la determinación del nivel de complemento (C3, C4) para poder aproximarse al diagnóstico^{11,12}.

La malnutrición proteica (Kwashiorkor) que resulta de la baja síntesis de albumina, se presenta con edema generalizado, rash cutáneo, hipopigmentación del cabello, cabello rojizo. Esta entidad rara en el mundo, sigue estando presente en nuestro país^{13,14}.

La enteropatía pierde proteínas se puede producir por ulceración e inflamación de la mucosa que se ve en la enfermedad celiaca, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Chron. Tambien se ha descrito perdida de proteínas en la colitis pseudomembranosa por clostridium difficile, la giardiasis y la alergia a la proteína de la leche de vaca¹⁵.

Pacientes que se presenten con edemas, signos de deshidratación y alteraciones electrolíticas, se debe pensar

Tabla 1. Causas de Síndrome edematoso generalizado. Modificado de Repetto y Cols.⁵

Fisiopatología	Aumento de la presión hidrostática/volumen plasmático aumentado	Aumento de permeabilidad capilar	Disminución de la presión oncotíca
Etiología	Enfermedades renales glomerulares. Falla renal aguda/crónica. Enfermedades cardiovasculares con fallo de bomba. Hipertiroidismo. Anemia.	Alergia. Angioedema. Vasculitis. Sepsis/Infección.	Síndrome Nefrótico. Malnutrición proteica. Enteropatía perdedora de proteínas. Cirrosis hepática.

en “Crisis Celiaca” como forma de presentación de la enfermedad Celiaca en menores de 2 años. Se caracteriza por hiponatremia, hipokalemia, hipocalcemia, alteración de la coagulación factores K dependientes, malabsorción de proteínas, distensión abdominal¹⁶.

El aumento de la presión hidrostática intracapilar secundario al incremento de sodio y agua es otro de los mecanismos, se produce con frecuencia durante la internación, por el pasaje de soluciones isotónicas con sodio de forma endovenosa. Otros mecanismos son la retención de agua y sodio en falla renal aguda o falla cardiaca¹⁷.

La fibrosis del parénquima hepático produce hipertensión portal por aumento de la presión venosa resultando en los signos clínicos de ascitis y edema distal, está relacionada a enfermedades con compromiso hepático severo, hipoalbuminemia, síndrome colestásico, alteración de la coagulación, algunos ejemplos son la deficiencia de alfa 1 antitripsina, la fibrosis quística y la enfermedad de Wilson.

El aumento de la permeabilidad capilar es otra de las causas de edema, se debe por lo general a la liberación de citoquinas y mediadores que producen vasodilatación, ejemplos son los quemados graves, sepsis, angioedema¹⁸.

Lesiones tumorales pueden producir obstrucción linfática en el mesenterio, aumento de presión linfática, edema y pérdida de proteínas.

La patología que nos compete analizar en el caso clínico y

motivo de esta revisión es la gastropatía hipertrófica gigante. Es una enfermedad inflamatoria que afecta los pliegues de la mucosa gástrica produciendo grandes pliegues en el estómago, inicialmente conocida como Enfermedad de Menetrier¹⁹, lleva este nombre en honor al médico que realizó la primera descripción en el año 1888, siendo una patología de múltiples etiologías, con publicaciones de casos aislados. En niños la gastropatía hipertrófica está relacionada a infección aguda por citomegalovirus^{20,21,22}. Su presentación es infrecuente y clínicamente se manifiesta como un síndrome edematoso generalizado de curso subagudo por perdida de proteínas por vía enteral é hipocloridria gástrica, los signos clínicos son dolor abdominal epigástrico, vómitos y en ocasiones sangrado intestinal. Puede realizarse ecografía abdominal en busca de alteración de la mucosa gástrica, endoscopia alta con evidencia de alteración de la mucosa gástrica y presencia de infección activa por *citomegalovirus* en mucosa gástrica. Su evolución es favorable con recuperación completa^{23,24}. Existen también descripciones de patologías oncológicas en niños como la leucemia linfoblástica²⁴.

La Enfermedad de Menetrier o gastropatía hipertrófica del adulto es causado por lesiones tumorales, neoplásicas, de evolución crónica y mal pronóstico, algunas descripciones la asocian también a infección por *helicobacter pylori*²⁶.

Es posible aproximarse al diagnóstico por varios métodos, las serologías positivas para infección aguda por citomegalovirus

Tabla 2. Estudios sugeridos para la aproximación diagnóstica del síndrome edematoso generalizado. Autoría propia.

	Perdida de proteínas de origen renal	Perdida de proteínas de origen gastrointestinal	Aumento de la presión hidrostática/retención de sodio y agua
Estudio de laboratorio y gabinete sugerido	<p>Cuantificación de proteinuria, albuminuria creatininuria en orina aislada o de 24 horas.</p> <ul style="list-style-type: none"> Índice proteinuria/creatininuria: <0,5mg/mg normal en menores de 2 años. <0,2mg/mg normal en mayores de 2 años. 0,2 a 2 mg/mg proteinuria significativa. >2 mg/mg proteinuria masiva o rango nefrótico. <p>Tira reactiva/Dipstick en orina que evalúa proteinuria con 2 o más cruces.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Medición de alfa 1 antitripsina en materia fecal, normal hasta 2,6mg/gr. de materia fecal. Debe reinterpretarse en caso de diarrea. Ecografía de estómago para evaluar mucosa gástrica. Endoscopia alta y/o baja. 	<ul style="list-style-type: none"> Antecedente de infusión de soluciones isotónicas. Hipertensión arterial. Caida del filtrado glomerular. Valores de urea y creatinina elevados. Ecocardiograma con signos de sobrecarga/dilatación ventricular. Radiografía con índice cardiotorácico aumentado.

son de gran importancia, aunque su negatividad no descarta el diagnóstico²⁷. La endoscopia alta es el mejor método diagnóstico que evidencia la alteración de la mucosa gástrica y es indispensable cuando la patología es crónica para la toma de muestras de biopsia de la mucosa. Se han diseñado técnicas para detección de CMV en las muestras de biopsia gástrica (Hibridación in situ), actualmente no disponible en nuestro

medio²⁸. Esta descrita la ecografía gástrica para evaluar el aumento de grosor de la pared gástrica, técnica de gran ayuda cuando se cuenta con personal entrenado.

Se describe a continuación una sugerencia de estudio que ayudan a encontrar la etiología del síndrome edematoso generalizado en pediatría, elaborado y modificado de Repetto y Cols. Ver Tabla 1 y 2.

Referencias bibliográficas

1. Rossi G. Diagnóstico diferencial de los edemas del miembro inferior, Flebología y Linfología , Lecturas Vasculares. 2007; 4:157:220. Disponible en: https://www.sflb.com.ar/revista/2007_02_04-02.pdf
2. Scallan J, Huxley VH, Korthuis RJ. Pathophysiology of Edema Formation. Morgan & Claypool Life Sciences. 2010. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53445/>
3. Bobkova I, Chebotareva N, Kozlovskaya L, Shilov E. Edema in Renal Diseases – Current View on Pathogenesis. Nephrology Point of Care. 2016;2(1):pocj.5000204. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.5301/pocj.5000204>
4. Cho S, Atwood JE. Peripheral Edema. The American Journal of Medicine. 2002;113:580 –586. ©2002 by Excerpta Medica, Inc. 113(7):580-586. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12459405/>
5. Repetto HA. Síndrome edematoso Generalizado. Servicio Pediatría Hosp Nac Prof A Posadas Fac Medicina UBA. 2014. Disponible en: 5. https://www.sap.org.ar/docs/congresos_2014/Ambulatoria/Viernes/Repetto_pensamiento.pdf
6. Repetto HA. Curso de medio interno de la “de la clínica a la fisiopatología”. Disponible en: https://www.siicsalud.com/residentes/curso_de_medio_interno_71410.pdf
7. Hisano S, Hahn S, Kuemmerle NB, Chan JC, DeSanto NG. Edema in childhood. Kidney Int Suppl. 1997;59:100-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9185114/>
8. Kallash M, Mahan JD. Mechanisms and management of edema in pediatric nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2021;36:1719–1730. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-020-04779-x#citeas>
9. Ellis D. Pathophysiology, Evaluation, and Management of Edema in Childhood Nephrotic Syndrome. Front Pediatr. 2016;11:3-111. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26793696/>
10. Welch TR. Approach to the Child with Acute Glomerulonephritis. International Journal of Pediatrics. 2012. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ijpedi/2012/426192/>
11. Mejia-Vilet JM, Parikh S. Overview of the Current Approach to Glomerular Disease Classification. Springer Ebooks. 2017. Disponible en: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-319-27334-1_5-1
12. Briend A, Kwashiorkor. New evidence in the puzzle of oedema formation. eBioMedicine. 2022;80:104070. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104070>
13. Ahmed T, Rahman S, Cravioto A. Oedematous malnutrition. Indian J Med Res. 2009;130(5):651-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20090122/>
14. Nagra N, Dang S. Protein Losing Enteropathy. StatPearls Publishing. 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542283/>
15. Braamskamp MJ, Dolman KM, Tabbers MM. Clinical practice. Protein-losing enteropathy in children. Eur J Pediatr. 2010;169(10):1179-85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20571826/>
16. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation Fluids. N Engl J Med 2013;369(13):1243-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24066745/>
17. Lozano MA. Urticaria y angioedema. Protoc diagn pediatr. 2019;2:149-60. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10_urticaria_angioedema.pdf
18. Occena RO, Taylor SF, Robinson CC, Sokol RJ. Association of Cytomegalovirus with Menetrier's Disease in childhood: Report of Two New Cases with a Review of Literature. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 1993;17(2):217-224. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8229553/>
19. Urgancı N, Geylani Güleç S, Kılıçaslan Ö, Başak T. Cytomegalovirus-Associated Protein-Losing Gastroopathy (Menetrier's Disease) in Childhood. Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Disponible en: https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_35837/jarem-6-56-En.pdf
20. Fernández B, Ramos Boluda E, Martínez-Ojinaga E, Molina Arias M, Sarría Osés J, Prieto
21. Bozano G. Enfermedad de Ménétrier asociada a infección por citomegalovirus. Anales de Pediatría. 2015;85(1):113-116. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1695403314000976?via%3Dihub>
22. Baker A, Volberg F, Sumner T, Moran R. Winston-Salem, Childhood Menetrier's Disease: Four New Cases and Discussion of the Literature. Gastrointest Radiol. 1986;11(2):131-134. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3514352/>
23. Barbatí F, Marrani E, Indolfi G, Lionetti P, Trapani S. Menetrier disease and Cytomegalovirus infection in paediatric age: report of three cases and a review of the literature. European Journal of Pediatrics. 2020;180(3):679-688. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03782-6>
24. Fouda A, Kamath B, Chung C, Punnett A. Menetrier's disease (protein-losing gastropathy) in a child with acute lymphoblastic leukemia. International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine. 2019;6(1):38-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6602922/>
25. Wilches-Luna A, Osorio G, Oviedo N, Higuera J, Cardona AC. Enfermedad de Ménétrier en niños, reporte de dos casos. Revista Colombiana de gastroenterología. 2018;33(3):312. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22516/25007440.165>
26. Garcia VS, Alvares MMD, Carvalho SD, Arantes VN. Ménétrier disease in a pediatric patient with particular reference to echoendoscopy, endoscopic and anatomopathological presentation and evolutionary and therapeutic aspects. J Bras Patol Med Lab. 2017;53(2): 130-135. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/bpml/a/gR9zFyfNqpKgkbRqvMVHHr/?lang=en>
27. Hochman JA, Witte DP, Cohen MB. Diagnosis of Cytomegalovirus Infection in Pediatric Menetrier's Disease by In Situ Hybridization. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY. 1996;34(10):2588-2589. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8880525/>