

Citomegalovirus congénito neonatal. Comunicación de un caso y revisión

R. Pinillos Pisón, A. Olloqui Escalona, S. Torres Claveras, Y. Armendáriz Cuevas¹,
J. López-Pisón², M.C. Marín Bravo, V. Rebage Moisés

¹Unidad Neonatal. ²Sección de Neuropediatría. Hospital Infantil Universitario «Miguel Servet». Zaragoza

Resumen

El citomegalovirus congénito es la etiología más frecuente de infección congénita viral y la principal causa de deficiencia neurosensorial adquirida intraútero. La infección derivada de una primoinfección materna tiene consecuencias más graves que las recurrentes en cuanto a la tasa de transmisión vertical, gravedad del cuadro clínico y secuelas a largo plazo.

Se comunica una nueva observación de citomegalovirus congénito neonatal, en la que el diagnóstico se sospechó ante la presencia de un retraso de crecimiento intrauterino armónico, con clínica neurológica y alteraciones neurorradiológicas características, y se revisan los principales aspectos clínicos y epidemiológicos de la afección.

Palabras clave

Citomegalovirus congénito, infección congénita, primoinfección, infección recurrente

Abstract

Title: Neonatal congenital cytomegalovirus. Case report and review

Summary. Congenital cytomegalovirus is the most frequent congenital viral infection etiology and the main cause of acquired intrauterine neurosensorial failure. The infection derived from a maternal primo-infection has more serious consequences than the recurrent ones as regards to the vertical transmission rate, severity of the clinical case and long-term after-effects.

A new observation of neonatal congenital cytomegalovirus is reported, whose diagnosis was suspected before the presence of harmonic intrauterine growth retardation, similar to the neurological clinic and characteristic neuroradiologic alterations. The main clinical and epidemiologic aspects of the infection are reviewed.

Keywords

Congenital cytomegalovirus, congenital infection, primo-infection, recurrent infection

Introducción

El citomegalovirus (CMV), denominado también virus del herpes humano 5, pertenece a la familia de los *Herpesviridae*. Se trata de un virus de distribución universal que se encuentra en casi todos los tejidos del organismo y líquidos biológicos, y contiene ADN con una especificidad de especie. Después de la contaminación, la diseminación del germen se efectúa por vía hematógena, afecta a diversos tejidos, principalmente glandulares, y da lugar a una excreción prolongada del virus. La infección por CMV se caracteriza por un ciclo largo de replicación viral y una multiplicidad de sitios de latencia, por lo que es posible que aparezcan infecciones secundarias por una reactivación del genoma endógeno. La seroprevalencia superior al 40% en adultos está aumentando por las condiciones socioeconómicas y la alta densidad de población, por lo que esta infección es más frecuente en los países en vías de desarrollo y en los estratos sociales bajos¹.

El CMV es la etiología más frecuente de infección congénita viral, responsable del 60% de los casos, y la principal causa de deficiencia neurosensorial adquirida intraútero. El cuadro que origina varía desde la infección asintomática hasta un síndrome congénito muy grave. La infección puede ser secundaria a una primoinfección materna o a una recurrencia de ésta. Generalmente, se acepta que la primoinfección materna tiene consecuencias más graves que las recurrentes en cuanto a la tasa de transmisión vertical, la gravedad del cuadro clínico y las secuelas a largo plazo, y los defectos fetales son más graves cuando la infección materna se produce durante la primera mitad del embarazo².

Presentamos un caso clínico que se diagnosticó durante el periodo neonatal ante la presencia de un retraso del crecimiento intrauterino (RCI) armónico y alteraciones neurorradiológicas características, que confirma la importancia y la gravedad de estas infecciones congénitas; asimismo, revisamos sus principales aspectos clínicos y epidemiológicos.

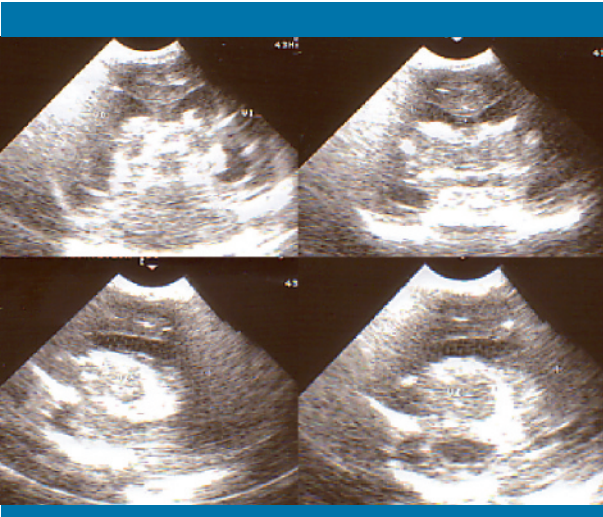


Figura 1. Ecografía transfontanelar. Cortes coronal y sagital. Ventriculomegalia simétrica con hiperecogenicidades diseminadas, fundamentalmente de localización periventricular

Caso clínico

Recién nacido varón, primer hijo de padres sanos no consanguíneos. La gestación se controló en la policlínica de alto riesgo a partir del tercer trimestre por detectarse un RCI global y una dilatación ventricular. Se indujo el parto a las 34,1 semanas por presentar una eco-Doppler patológica, tras la maduración pulmonar. La madre había tomado suplementos de ácido fólico y hierro. El bebé no precisó reanimación y el test de Apgar fue de 7/8.

En la exploración, el recién nacido pesaba 1.540 g (<P3), con una longitud de 45 cm (<P3) y un perímetro craneal de 26,5 cm (<P3). Llama la atención, desde el nacimiento, su aspecto de RCI armónico, con mayor afectación del perímetro cefálico, marcada hipoactividad con somnolencia e hipotonía de predominio axial, y tremulaciones excesivas al estímulo táctil. El resto de exploración era normal. En la ecografía transfontanelar posnatal (figura 1) se aprecia una dilatación simétrica de los ventrículos laterales, con zonas hiperecogénicas periventriculares, y en la tomografía computarizada (figura 2) se observan, además de un sistema ventricular amplio con cisterna magna muy desarrollada, numerosas calcificaciones periventriculares, subcorticales y en los núcleos de la base, así como una lisencefalia con ausencia de surcos cerebrales, y una hemorragia intraventricular más marcada en el plexo coroideo del ventrículo lateral izquierdo y el tercer ventrículo.

El diagnóstico se confirmó por aislamiento de CMV en cultivo de orina y positividad de ADN de CMV por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en suero y Dry Spot. El estudio serológico de anticuerpos IgM específicos para CMV (ELISA) fue también positivo. La madre presentaba IgG positiva así como una IgG A ya negativizada. Ante la grave afectación neuro-

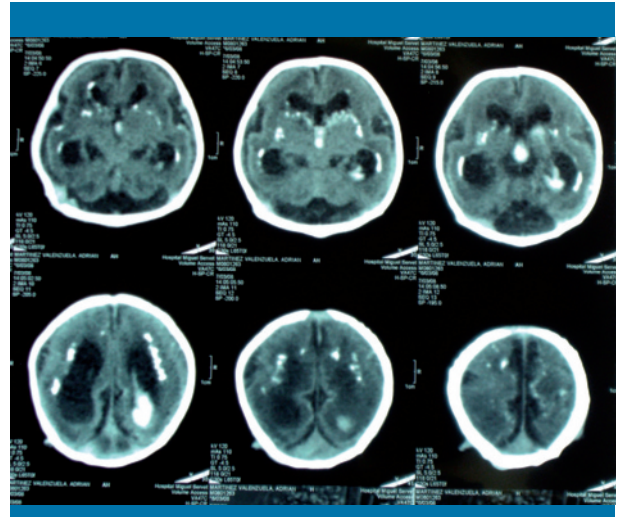


Figura 2. Tomografía computarizada craneal. Sistema ventricular amplio con cisterna magna muy desarrollada, calcificaciones periventriculares, subcorticales y en núcleos de la base. Se aprecia, además, una lisencefalia con ausencia de surcos cerebrales y una hemorragia intraventricular, más llamativa en el plexo coroideo del ventrículo lateral izquierdo y el tercer ventrículo

lógica, se decidió iniciar un tratamiento con valganciclovir oral, con controles de hemograma y perfil hepático semanales.

Las restantes determinaciones de laboratorio (hemograma, bioquímica hepática, hemostasia, PCR, líquido cefalorraquídeo [LCR]) y los cultivos bacterianos fueron normales. La ecografía cardíaca y el fondo de ojo fueron también normales. El electroencefalograma mostró una lentificación de la actividad de fondo sin grafoelementos epileptiformes, y las otoemisiones acústicas fueron normales. Actualmente tiene 4 meses de edad y sigue un programa de estimulación motora-sensorial. Presenta una microcefalia significativa, con estancamiento del perímetro craneal, afectación piramidal con hipertonía, hiperreflexia y *clonus*, y recientemente ha desarrollado una epilepsia tipo West.

Discusión

El caso que comunicamos corresponde a una forma clínica grave de infección congénita por CMV, en la que cabe esperar un pronóstico neurológico adverso, con desarrollo de graves secuelas neurosensoriales, por lo que es importante su prevención.

La importancia de esta afección se desprende de una serie de datos epidemiológicos y clínicos revisados. El CMV congénito supone en Estados Unidos y el noroeste de Europa en torno al 0,5-2,4% de todos los recién nacidos vivos^{3,4}. El 40-50% de los adultos son seropositivos para el CMV, y alrededor del 50% de las mujeres embarazadas son seronegativas y, por tanto, tienen riesgo de contraer la infección con unas tasas altas de transmisión al feto. La primoinfección aparece en el 0,5-2%

de las mujeres seronegativas; es asintomática en el 90% de los casos, y cuando es sintomática, se manifiesta como un síndrome gripal febril con linfocitosis. La transmisión maternofetal se produce por el paso transplacentario de células infectadas en el curso de una viremia materna. En caso de primoinfección materna, la infección se transmite al feto en el 35-45% de los casos. La posibilidad de transmisión de la enfermedad al feto en mujeres ya inmunizadas también es posible por una simple recurrencia. La presencia de anticuerpos maternos circulantes disminuye la tasa de transmisión de la infección, que sobreviene en el 2-10% de los casos, y limita la gravedad de la infección, de manera que el porcentaje de secuelas neurosensoriales con ocasión de una primoinfección se situaría en alrededor de un 80-90%, frente a un 1-5% en caso de recurrencia materna. La edad gestacional en el momento de la primoinfección no desempeña un papel importante sobre la tasa de transmisión de la infección, pero sí sobre su gravedad. Por todo ello, en Francia se estima en 300.000, aproximadamente, el número de mujeres seronegativas al comienzo del embarazo, de las que cabe esperar unos 1.500 casos anuales de infección congénita por CMV, como resultado de una seroconversión materna. Estas cifras confirman que la infección congénita por CMV es la más frecuente de las infecciones virales congénitas, con un amplio espectro de manifestaciones⁵.

El 90% de los recién nacidos pueden estar asintomáticos, pero tienen riesgo de desarrollar secuelas en un 10% de los casos, en particular la sordera, que comprende el 7% de los casos, y puede variar desde formas unilaterales leves a una sordera bilateral profunda. El retraso mental y la microcefalia aparecen en el 2-7% de los casos. Por el contrario, las infecciones sintomáticas sobrevienen en el 10% de los neonatos infectados; un 5% presenta una forma clínica generalizada, la clásica enfermedad de las inclusiones citomegálicas con una mortalidad del 10-15%, y otro 5% una forma ligera o poco sintomática. Los signos clínicos más habituales son la hepatosplenomegalia, la púrpura petequial con trombopenia frecuente, la ictericia, la microcefalia (suele estar presente en las formas graves pero no en las menos severas) y el RCI. La principal complicación ocular es la coriorretinitis, que debe investigarse en el curso de la enfermedad, y posteriormente hacer un seguimiento. Las anomalías neurorradiológicas deben investigarse en todos los casos, e incluyen microcefalia, porencefalia, dilatación ventricular, lisencefalia, hipoplasia cerebelosa, calcificaciones periventriculares y subcorticales, lesiones multifocales en la sustancia blanca parietal profunda, atrofia cerebral y encefalopatía destructiva, con o sin alteraciones en las circunvoluciones, surcos y cisuras⁶⁻⁸. Es típica la afectación de la parte anterior del lóbulo temporal⁹. La heterogeneidad de los hallazgos depende posiblemente de la etapa del embarazo en la que se produce la infección; así, en este caso, la presencia de ventriculomegalia, calcificaciones intracraneales y, principalmente, lisencefalia sugiere una infección precoz fetal. La hemorragia intraventricular no se ha descrito como un signo característico de la enfermedad, y puede relacionarse con la prematuridad del paciente y el RCI.

Después del nacimiento, el diagnóstico de la afección se realiza por detección del virus en cultivo de orina del neonato en los 10-15 primeros días de vida, a través de la identificación del ADN de CMV mediante la técnica de PCR en sangre (incluida la sangre seca en papel de filtro del cribado neonatal) o LCR antes de las 3 semanas de vida. Los métodos de detección de anticuerpos, como IgM (presente en el 70% de casos), son menos sensibles y tienen más probabilidades de proporcionar resultados falsos positivos; la presencia de IgG puede indicar una infección reciente o remota y sólo representa una transferencia placentaria de anticuerpos maternos al recién nacido. Para dilucidar el tipo de infección, es conveniente el estudio serológico materno después del parto y durante el tercer y primer trimestre, si pueden recuperarse las muestras, y es obligada la presencia de IgG⁺ en la madre en todos los casos, con una IgM que puede haberse negativizado en el tercer trimestre, si la infección se produjo precozmente durante el embarazo. En este caso se demostró la presencia del virus en la primera semana de vida mediante el cultivo de orina, PCR en suero y Dry Spot, así como una serología compatible con infección fetal con una IgM⁺. En la madre, la IgM negativa sería indicativa de una infección precoz, lo que concuerda con los hallazgos de la neuroimagen. Pasado el periodo neonatal, el único medio diagnóstico retrospectivo de la infección en la práctica clínica sería la detección de ADN de CMV en la prueba del talón^{10,11}.

En relación con el pronóstico de los pacientes, la frecuencia y la gravedad de las secuelas guardan relación con la gravedad de la sintomatología neonatal, por lo que en las formas con una afectación plurivisceral, más del 90% de los pacientes que sobreviven desarrollan un retraso psicomotor grave, con sordera y microcefalia. La presencia de ciertos datos clínicos al nacer puede ayudar a predecir la evolución, lo que permite asesorar a los padres y programar el seguimiento a largo plazo. La presencia de coriorretinitis, microcefalia y anomalías neurológicas precoces se relaciona con una evolución adversa del neurodesarrollo. Las secuelas neurológicas se desarrollan progresivamente en el curso de los primeros años de vida; sin embargo, un examen neurológico normal al año de vida descarta prácticamente el riesgo de un deterioro más tardío. La afectación ocular puede desarrollarse después de un intervalo libre de varios meses, lo que justifica el control anual del fondo de ojo. Asimismo, la sordera puede desarrollarse de forma progresiva hasta los 5 años de edad (18 meses como media), lo que justifica la realización de potenciales auditivos anuales. El cribado auditivo neonatal detectaría menos de la mitad de los casos de sordera¹². En la figura 3 se ofrece un esquema-resumen de la evolución pronóstica de la primoinfección por CMV.

Hasta el momento, los estudios realizados con ganciclovir (un antiviral que inhibe la replicación de los virus herpes) sólo han demostrado una mejora de las secuelas auditivas, y no una disminución de la mortalidad; además, su administración debe realizarse con precaución por los riesgos de pancitopenia que conlleva, principalmente por su utilización a largo plazo. No

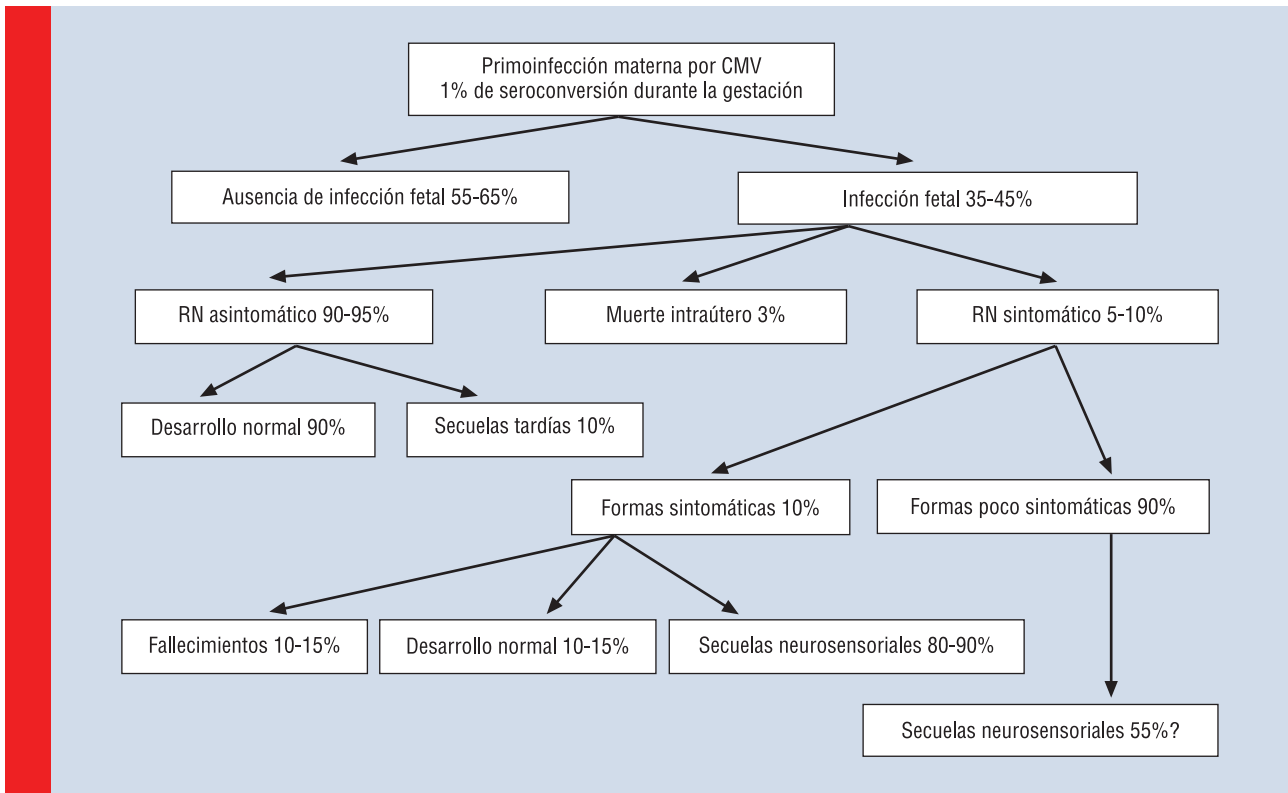


Figura 3. Evolución pronóstica de la primoinfección por CMV

obstante, la comercialización de una forma oral (valganciclovir) de tratamiento antiviral puede aportar posibilidades terapéuticas interesantes en el periodo neonatal. En este paciente se decidió iniciar el tratamiento con valganciclovir oral por el riesgo potencial de pérdida auditiva debido a las graves alteraciones neurorradiológicas que presentaba, y por los resultados de ensayos clínicos recientes que confirman una recuperación de la pérdida auditiva¹³. Se ha demostrado que durante el tratamiento disminuye la replicación del virus y su excreción por la orina, reapareciendo tras la suspensión, por lo que es posible que no pueda prevenir las secuelas neurosensoriales a largo plazo¹⁴. Smets et al.¹⁵, tras una revisión de la bibliografía, proponen como principal objetivo del tratamiento preservar la audición, y establecen los siguientes criterios de selección: a) manifestaciones del sistema nervioso central; b) RCI, y c) presencia de petequias en el neonato. Estos criterios de selección se justifican por ser los hallazgos que mejor se correlacionan con la sordera. Asimismo, excluyen del tratamiento los casos con una pérdida auditiva grave desde el inicio, por ser irrecuperable. Hasta el momento, sólo algunos casos aislados han comunicado datos farmacocinéticos sobre valganciclovir (éster del ganciclovir), y se considera necesario un ajuste continuo de la dosis hasta obtener un resultado negativo del virus en orina¹⁶. Recientemente se ha comunicado alguna experiencia con resultados satisfactorios, proponiéndose como dosis 15 mg/kg/12 h durante 6 semanas, pauta que hemos seguido

en nuestro caso, sin conseguir una negativización de la eliminación del virus en orina¹⁷.

Por último, cabe hacer una consideración sobre el importante tema del cribado sistemático de la infección en las mujeres embarazadas, que sigue políticas muy distintas según los diferentes países. Dicho cribado permitiría un mejor conocimiento de la seroprevalencia de la infección, y podría reducirse el riesgo de exposición al CMV durante la gestación en el caso de mujeres seronegativas, mediante un buen asesoramiento para ejercer una higiene eficaz, especialmente si están en contacto con niños pequeños en casa o expuestas en el trabajo¹⁸. Para muchos equipos de trabajo, la confirmación de una seroconversión materna sería indicación de interrupción del embarazo, aunque condenaría a fetos indemnes. Ante la falta de tratamiento eficaz, se debería confirmar, mediante análisis de líquido amniótico (cultivo y/o PCR) o cordocentesis (detección de ADN y/o serología), si existe infección fetal, y valorar el grado de afectación, mediante ecografía asociada a resonancia y viremia, para la posible interrupción del embarazo, ya que la simple contaminación del feto no constituye por sí sola una indicación de aborto. Actualmente no hay ninguna vacuna disponible, y se ha sugerido la posibilidad de administrar a la gestante inmunoglobulina humana intravenosa en caso de primoinfección, como posible efecto protector del feto¹⁹, aunque son necesarios más estudios para evaluar estos resultados. ■

Bibliografía

1. Francoual C, Rozenberg F, Gelot A. Infection maternofoetale á cytomegalovirus. *Med Mal Infect.* 1996; 26: 441-446.
2. Estripeaut D, Moreno Y, Ahumada Ruiz S, Martínez A, Racine JD, Sáez-Llorens X. *An Pediatr Barc.* 2007; 66: 135-139.
3. Staras S, Dollard S, Radford K. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: 1.143-1.151.
4. Fowler K, Stagno S, Pass R. Maternal age and congenital cytomegalovirus infection: screening of two diverse newborn populations, 1980-1990. *J Infect Dis.* 1993; 168: 552-556.
5. Aigrain J, Serreau R. Diagnostic et prise en charge de l'infection á cytomegalovirus chez le foetus et le nouveau-né. *Arch Pédiatr.* 2001; 8 Supl 2: 250-252.
6. Malm G, Engman ML. Congenital cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonat Med.* 2007.
7. Van der Knaap M, Vermeulen G, Barkhof F, et al. Pattern of white matter abnormalities at MR imaging: use of polymerase chain reaction testing of Guthrie cards to link pattern with congenital cytomegalovirus infection. *Radiology.* 2004; 230: 529-536.
8. Boppana SB, Fowler JB, Vaid Y. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics.* 1997; 99: 409-414.
9. López-Pisón J, Rubio-Rubio R, Ureña-Hornos T, et al. Diagnóstico retrospectivo de infección congénita por citomegalovirus en un caso clínico infantil. *Rev Neurol.* 2005; 40(12): 733-736.
10. Barbi M, Binda S, Caroppo S. Diagnosis of congenital CMV infection via dried blood spots. *Rev Med Virol.* 2006; 16: 385-392.
11. Vauloup-Fellous C, Dubreuil P, Grangeot-Keros. Optimisation of retrospective diagnosis of cytomegalovirus congenital infection from dried blood spots. *Pathol Biol.* 2006; 54: 551-555.
12. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, et al. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr.* 1999; 36: 60-64.
13. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, et al. Effect of ganciclovir on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 2003; 143: 16-25.
14. Whitley RJ, Cloud G, Gruber W, et al. Ganciclovir for the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a phase II study. *J Infect Dis.* 1997; 175: 1.080-1.086.
15. Smets K, De Coen K, Dhooge I, et al. Selecting neonates with congenital cytomegalovirus infection for ganciclovir therapy. *Eur J Pediatr.* 2006; 165: 885-890.
16. Meine Jansen CF, Toet MC, Rademaker CM, et al. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with valganciclovir. *J Perinat Med.* 2005; 33: 364-366.
17. Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis.* 2008; 197(6): 836-8345.
18. Bale Jr JF, Zimmerman B, Dawson JD, et al. Cytomegalovirus transmission in child care homes. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999; 153: 75-79.
19. Nigro G, Adler SP, La Torre T, et al. Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1.350-1.362.