

Infección congénita por citomegalovirus: valor de la resonancia magnética cerebral en el diagnóstico

D. Martín Fernández-Mayoralas, N. Muñoz Jareño¹, A. Fernández-Jaén, M.L. López Gómez², M.J. Jiménez-Ayala Portillo³, F. de la Vega Jiménez³
Sección de Neuropediatría. Hospital de la Zarzuela. Madrid. ¹Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario de Guadalajara. ²Sección de Neonatología. ³Sección de Pediatría General. Hospital de la Zarzuela. Madrid

Resumen

Introducción: La infección congénita por citomegalovirus (CMV) es una afección frecuente en los países desarrollados. El objetivo de este trabajo es describir un caso clínico confirmado, cuya imagen por resonancia magnética (RM) cerebral revelaba anomalías características de gran valor, que podrían incluso permitir un diagnóstico retrospectivo en caso de ausencia de sintomatología neonatal.

Caso clínico: Se trata de una recién nacida con microcefalia, ictericia y equimosis generalizadas, hepatomegalia, esplenomegalia y hallazgos analíticos compatibles con una infección congénita por CMV. Tras confirmarse dicha infección, se inicia tratamiento intravenoso con ganciclovir. Se realiza una RM, donde se aprecian lesiones multifocales en la sustancia blanca, con afectación predominante de las regiones profundas y presencia de las lesiones más importantes en las regiones parietal y temporal anterior. Se muestran y describen las imágenes de la RM de la paciente.

Discusión: La afectación de la sustancia blanca suele cursar con un patrón distintivo, según importantes fuentes bibliográficas. Las lesiones ubicadas en la sustancia blanca temporal anterior (incluidos los quistes en dicha localización) son particularmente sugestivas de una infección congénita por CMV. Nuestra paciente cumplía los criterios de RM característicos. Se realiza una revisión de la literatura médica, haciendo hincapié en los hallazgos de neuroimagen en la infección congénita por CMV.

Palabras clave

Citomegalovirus, infección congénita por citomegalovirus, leucodistrofia, microcefalia, resonancia magnética cerebral

Abstract

Title: Congenital cytomegalovirus infection: value of magnetic resonance imaging-based diagnosis

Introduction: Congenital cytomegalovirus (CMV) infection is one of the most common viral causes of congenital infections in developed countries.

Case report: We report the case of a newborn infant with microcephaly, jaundice, hepatosplenomegaly and petechiae in whom the infection was confirmed by isolation of the virus from urine and the detection of CMV antigen in blood. The patient was treated with intravenous ganciclovir for 6 weeks. Magnetic resonance imaging (MRI) findings included multifocal lesions, predominantly involving deep parietal white matter and in anterior temporal lobe. We describe the MRI findings.

Discussion: In patients with static encephalopathy, an MRI imaging pattern of multifocal lesions predominantly involving deep parietal white matter, with or without gyral abnormalities, is predictive of congenital CMV infection. The presence of abnormalities in anterior temporal lobe (with or without cysts) increases the likelihood of CMV infection being present. We have done a literature review, focusing especially on CMV neuroimaging-based studies.

Keywords

Cytomegalovirus, congenital cytomegalovirus infection, leukodystrophy, microcephaly, magnetic resonance imaging

Introducción

La infección congénita por citomegalovirus (IC-CMV) es una afección frecuente en los países desarrollados, capaz de producir diversas alteraciones en el neurodesarrollo¹. Nuestro

objetivo es describir un caso clínico confirmado cuya imagen por resonancia magnética (RM) cerebral revelaba anomalías características de gran valor, que podrían servir de base para un diagnóstico retrospectivo en caso de ausencia de sintomatología neonatal^{1,2}.

Caso clínico

Ingreso neonatal

Sospecha de patología fetal desde la semana 26 de gestación, con hepatomegalia y sospecha de anemia grave por signos indirectos en la eco-Doppler fetal. Las serologías para citomegalovirus (CMV) indicaban una posible primoinfección durante la gestación. El parto fue por cesárea a las 38 semanas. El estudio anatomopatológico de la placenta era normal; test de Apgar 7/8; reanimación tipo II. Al nacimiento presenta los siguientes datos: peso 2.820 g; microcefalia con perímetro craneal de 31 cm (percentil <3); constantes vitales normales; regular estado general, con ictericia y equimosis generalizadas; auscultación cardiopulmonar normal; abdomen muy distendido con hepatomegalia y esplenomegalia de 7 cm bajo reborde costal. Desde el nacimiento presenta una coagulopatía, que requiere transfusión de plasma fresco congelado, y una trombocitopenia progresiva con cifra mínima de plaquetas de 22.000/ μ L, que precisa transfusión de concentrado de plaquetas en varias ocasiones. Tras confirmarse el diagnóstico de IC-CMV (antigenemia en sangre y orina positivas), se inicia tratamiento intravenoso con ganciclovir 10 mg/kg/día, que se mantiene durante 6 semanas con buena tolerancia. En los controles analíticos seriados la paciente mantiene niveles óptimos de plaquetas y neutrófilos. En el momento del alta presenta un buen aspecto, ausencia de ictericia y un abdomen distendido con hepatosplenomegalia significativa. En la exploración neurológica se aprecia microcefalia, con un perímetro craneal de 33,5 cm (percentil <3) y una discreta hipotonía axial.

Pruebas complementarias significativas

1. Hemograma (al ingreso). Hemoglobina 14,6 g/dL, leucocitos 79.330 (linfocitos 40%, neutrófilos 32%, cayados 6%, blastos 18%, mielocitos 14%). Plaquetas 37.000/ μ L. Al mes de vida: leucocitos 19.870 (linfocitos 65%, neutrófilos 18%); hemoglobina 10,3 g/dL; plaquetas 110.000/ μ L.

2. Bioquímica (al ingreso). Datos analíticos de colestasis con bilirrubina total/directa de 14,5/9 mg/dL (cifra máxima durante su ingreso de 21,4/18,4 mg/dL). Hipertansaminasemia con GOT/GPT 824/279 UI/L. Al mes de vida: bilirrubina total/directa 3,84/2,77 mg/dL, GOT 90 UI/L, GPT 56 UI/L, fosfatasa alcalina 369 UI/L, gamma-GT 578 UI/L y LDH 674 UI/L.

3. Coagulación: Ac protrombina 29,4%, INR 2,39, TTPA 54,2 s (control 30 s).

4. CMV en orina positivo. Antígeno de CMV en sangre positivo. Al mes de vida presenta una célula positiva de cada 200.000 leucocitos con negativización ulterior.

5. Ecografía cerebral. Lesiones quísticas adyacentes a los atrios ventriculares y las astas temporales, de forma bilateral y simétrica; imágenes hiperintensas en la cápsula interna izquierda; leve ventriculomegalia a expensas de los ventrículos laterales.

6. Potenciales evocados auditivos troncoencefálicos (PEA-TC). A los 20 días de vida las respuestas eran aparentemente

simétricas, aunque desestructuradas con valores normales. A los 13 meses de edad se demostró una hipoacusia neurosensorial grave de ambos oídos, por lo que se realizó un implante coclear con resultado satisfactorio.

7. Fondo de ojo (realizado en numerosas ocasiones) normal.

8. RM. Un mes después del nacimiento, presenta una ligera dilatación de ambos ventrículos, fundamentalmente a expensas de los atrios, los cuerpos ventriculares y las prolongaciones posteriores, donde se aprecian quistes pseudoporencefálicos distales sin alteraciones significativas de la señal de la sustancia blanca.

Evolución

Durante los primeros meses de vida se fueron normalizando los parámetros analíticos. Desde el punto de vista neurológico, la paciente no presentó crisis convulsivas. Comenzó a los 2 meses de vida con rehabilitación especializada, debido a la presencia de hipotonía generalizada (sujeción cefálica a los 6 meses; se sienta desde los 11 meses). El perímetro craneal siempre ha sido menor del esperado (percentil <3). A los 13 meses de edad se realiza una RM, cuyos resultados están expuestos en los pies de las figuras 1 y 2.

A los 2 años de vida la evolución puede considerarse satisfactoria. A pesar de padecer una hipotonía pasiva de predominio derecho, la niña es capaz de dar pasos con ayuda. Carece de lenguaje, aunque muestra una empatía adecuada.

Discusión

El CMV es un herpesvirus ADN¹. La prevalencia de IC-CMV oscila entre el 0,15 y el 2%¹. La infección puede producirse a través de la placenta, en el parto o durante la lactancia¹. El riesgo de transmisión es más alto durante la primoinfección de la madre (30-40%), habitualmente asintomática, que en caso de reactivación de la enfermedad (1-3%)¹. Sólo el 10-15% de los recién nacidos con IC-CMV presentan síntomas debido a la afectación de múltiples órganos. La afectación del sistema reticuloendotelial produce hepatosplenomegalia, ictericia y petequias, y la del sistema nervioso central, microcefalia, crisis convulsivas e hipotonía, con o sin daño ocular o auditivo^{1,2}. Entre el 10 y el 20% de los niños afectados por IC-CMV (asintomática o sintomática) presentan alteraciones neurológicas durante el seguimiento. Un tercio de los neonatos sintomáticos no desarrollan secuelas neurológicas. Del mismo modo, no todos los casos asintomáticos cursan con un desarrollo neurológico normal¹. Los factores que confieren un mal pronóstico son la microcefalia y las anomalías en la neuroimagen¹.

El diagnóstico de la infección neonatal depende de la demostración del virus por las siguientes técnicas:

1. Aislamiento de CMV en orina.

2. Detección del antígeno (método rápido pero poco sensible, aunque muy específico) o inmunoglobulina M frente al CMV en sangre.

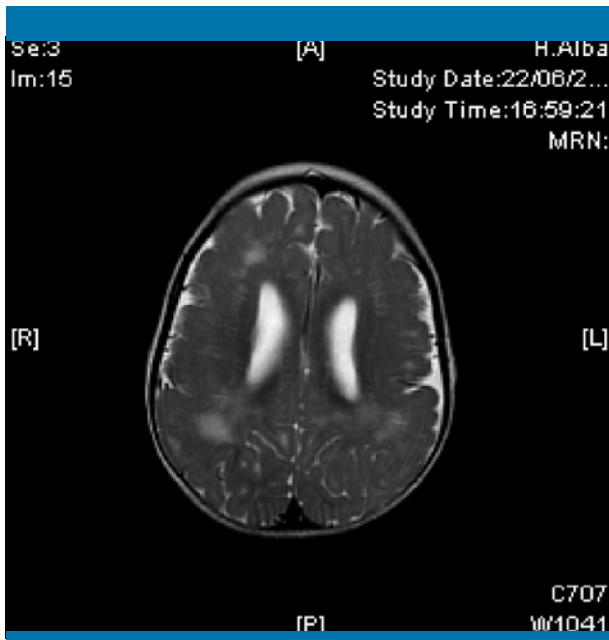


Figura 1. Resonancia magnética cerebral a los 13 meses de vida. La imagen spin-echo transversal potenciada en T2 muestra lesiones multifocales que afectan predominantemente a la sustancia blanca parietal profunda, respetando de forma relativa las fibras arcuatas y la sustancia blanca inmediatamente adyacente a los ventrículos



Figura 2. Resonancia magnética cerebral a los 13 meses de vida. La imagen spin-echo transversal potenciada en T2 muestra un aumento de señal en la sustancia blanca temporal con astas inferiores levemente dilatadas

3. Identificación de ADN-CMV por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en orina, sangre, saliva o líquido cefalorraquídeo antes de las 3 semanas de vida. Recientemente, se ha comprobado la utilidad de esta técnica en el diagnóstico de la infección congénita mediante la detección del ADN del CMV en las muestras de sangre de papel de filtro (*Guthrie cards*), guardadas desde el periodo neonatal para realizar la prueba del talón para el cribado neonatal del hipotiroidismo y las enfermedades metabólicas, como la fenilcetonuria⁴. La sensibilidad es de un 99% y la especificidad de un 100%². De esta forma, es posible hacer un diagnóstico retrospectivo en casos que pasaron inadvertidos durante el periodo neonatal^{2,3}.

Durante los primeros meses de gestación, el CMV tiene potencial teratógeno, produciendo alteraciones cerebrales de la migración neuronal y, por tanto, una mayor incidencia de secuelas. Las malformaciones son más graves cuanto menor sea la edad gestacional durante la que se produce la infección. Por ejemplo, la lisencefalia surge a raíz de infecciones durante las primeras 20 semanas y la polimicrogiria y otras displasias corticales entre las semanas 18 y 26³. Durante los últimos meses de gestación (después de la semana 23)³, lo habitual es que se produzcan lesiones en la sustancia blanca sin malformaciones corticales evidentes en la RM¹. Las consecuencias de la infección durante el parto o lactancia materna son escasas¹.

La afectación de la sustancia blanca suele cursar con un patrón distintivo (criterios de Van der Knaap et al.²), que incluye:

1. Lesiones multifocales de la sustancia blanca, predominantemente en las regiones profundas, y presencia de las lesiones más importantes en la región parietal (figura 1).
2. Afectación de la sustancia blanca temporal anterior (incluidos los quistes en dicha localización), particularmente sugestiva de infección por CMV (figura 2)^{1,2}.

Otras alteraciones, además de las malformaciones ya comentadas, se documentaron en estudios más antiguos mediante tomografía computarizada (TC) (a ella hacen referencia los porcentajes) e incluyen: ventriculomegalia (10-37%)², calcificaciones intracraneales (33-54%)², atrofia cerebral y encefalopatía destructiva (un 5-13% de los pacientes con o sin anomalías corticales asociadas)². Mediante RM se ha observado un aumento del espacio subaracnoideo, una mielinización retrasada y los mismos datos aportados por la TC, técnica de mayor valor en la apreciación de las calcificaciones.

Nuestra paciente cumplía estos criterios de RM, poseedores de un valor pronóstico positivo de un 55% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 32-76), y de un valor pronóstico negativo del 100% (IC del 95%: 83-100)². Estos criterios son útiles cuando existen alteraciones en la sustancia blanca en niños sin historia de sintomatología de IC-CMV en la época neonatal, evitando la confusión con algunas enfermedades neurodegenerativas de mucho peor pronóstico, como las leucodistrofias (incluido el síndrome de Aicardi-Goutières), la leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente⁵ y otras enfermeda-

des^{2,3}. Es posible recurrir a las muestras de sangre en papel de filtro almacenadas para realizar una PCR y confirmar el diagnóstico de IC-CMV retrospectivamente^{1,2,4,6}.

Las secuelas más frecuentes pueden ser, en cualquiera de sus combinaciones, las siguientes: retraso mental, síntomas del trastorno del espectro autista, trastornos del aprendizaje, parálisis cerebral, epilepsia, hipoacusia neurosensorial (se deben realizar audiometrías y/o PEATC de forma seriada) y estrabismo o defectos visuales secundarios a coriorretinitis, retinitis pigmentaria, cicatrices maculares, atrofia óptica o defectos corticales centrales¹. Las dificultades en el aprendizaje o un trastorno por déficit de atención con hiperactividad³ pueden no aparecer hasta la escolarización, por lo que es necesario realizar un seguimiento estrecho.

El tratamiento con ganciclovir intravenoso puede ser útil⁷, pero hay dudas sobre la prevención de secuelas a largo plazo⁸⁻¹⁰. Lo más eficaz sería disponer de una vacuna que redujera el riesgo de exposición a CMV de las mujeres embarazadas¹¹.

Bibliografía

1. Malm G, Engman ML. Congenital cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonat Med*. 2007 (en prensa).
2. Van der Knaap MS, Vermeulen G, Barkhof F, Hart AA, Loeber JG, Weel JF. 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.
3. Haginoya K, Ohura T, Kon K, Yagi T, Sawaishi Y, Ishii KK, et al. Abnormal white matter lesions with sensorineural hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection: retrospective diagnosis by PCR using Guthrie cards. *Brain Dev*. 2002; 24: 710-714.
4. López-Pisón J, Rubio-Rubio R, Ureña-Hornos T, Omenaca-Teres M, Sans A, Cabrerizo de Diago R, et al. Diagnóstico retrospectivo de infección congénita por citomegalovirus en un caso clínico infantil. *Rev Neurol*. 2005; 40: 733-736.
5. San Antonio Arce V, Martín Fernández-Mayoralas D, Muñoz Jareño N, Fresneda Machado C, Sáiz Ayala A, Campos Castelló J. Leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente: a propósito de un caso. *Rev Neurol*. 2006; 43: 535-540.
6. Tatli B, Ozmen M, Aydinli N, Caliskan M. Not a new leukodystrophy but congenital cytomegalovirus infection. *J Child Neurol*. 2005; 20: 525-527.
7. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, 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.
8. Whitley RJ, Cloud G, Gruber W, Storch GA, Demmler GJ, Jacobs RF, 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.
9. Fischler B, Rodensjo P, Nemeth A, Forsgren M, Lewensohn-Fuchs I. Cytomegalovirus DNA detection on Guthrie cards in patients with neonatal cholestasis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999; 80: 130-134.
10. Coats DK, Demmler GJ, Paysse EA, Du LT, Libby C. Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. *J AAPOS*. 2000; 4: 110-116.
11. Khanna R, Diamond DJ. Human cytomegalovirus vaccine: time to look for alternative options. *Trends Mol Med*. 2006; 12: 26-33.