

Infección congénita por citomegalovirus

A. Gomila, N. Rivas y E.L. López

Servicio de Infectología. Hospital General de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires. Argentina.

Introducción

El citomegalovirus (CMV) causa la infección intrauterina más frecuente y es una importante causa de retraso mental e hipoacusia neurosensorial. Su presentación clínica varía entre la forma asintomática y la diseminación multi-sistémica letal.

Objetivos

Describir las manifestaciones clínicas y bioquímicas, edad en el momento del diagnóstico, metodología diagnóstica empleada y tratamiento utilizado en niños infectados en forma congénita por CMV.

Población, material y métodos

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

Se revisaron las historias clínicas de niños menores de 6 meses con diagnóstico de infección congénita por CMV atendidos en el Servicio de Infectología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez entre enero de 2002 y diciembre de 2006. Las variables en estudio fueron las manifestaciones clínicas y bioquímicas, la edad en el momento del diagnóstico, la metodología diagnóstica empleada y el tratamiento utilizado.

Resultados

Se evaluaron 17 pacientes. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 2,6 meses. La principal manifestación clínica fue la hepatosplenomegalia (76%), seguida de ictericia (47%), petequias e hipoacusia (41%). La anemia (53%) y la trombocitopenia (40%) fueron las alteraciones bioquímicas más frecuentes. En un tercio de los casos se llegó al diagnóstico exclusivamente mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR)-CMV, en otra tercera parte sólo por serología y en el tercio restante mediante el uso de ambas pruebas. Cinco pacientes recibieron ganciclovir y sólo uno presentó neutrocitopenia como complicación.

Conclusiones

El diagnóstico diferencial de todo recién nacido con hepatosplenomegalia, ictericia y petequias, así como con anemia y trombocitopenia debe incluir la infección congénita por CMV. La oportunidad diagnóstica permite una intervención precoz y un estrecho seguimiento audiológico.

Palabras clave:

Citomegalovirus. Infección congénita. Citomegalovirus congénito.

CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

Introduction

Cytomegalovirus (CMV) is the most frequent cause of intrauterine infection and an important cause of auditory system damage and mental retardation in humans. Clinical presentation varies from asymptomatic form to lethal systemic dissemination.

Objectives

To describe clinical and laboratories manifestations, age at the moment of diagnostic, treatment and diagnostic test used in congenital cytomegalovirus infection.

Population, material and methods

Observational, retrospective and descriptive study.

Clinical histories of congenital CMV infected infants evaluated by Infectology Department of the Hospital General de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez between January 2002 and December 2006 were analyzed.

Results

Seventeen patients were evaluated. Mean age at diagnosis was 2.6 months. The most frequent symptom/sign were hepato-splenomegaly (76%), jaundice (47%), petechiae and hearing deficit (41%). Anemia (53%) and thrombocytopenia (40%) were the most common laboratory abnormalities.

Diagnosis was made exclusively by polymerase chain reaction (PCR)-CMV in one third of the patients, whereas one third was diagnosed by serology and the other third for both test. Five patients received ganciclovir as treatment. Only one had neutropenia.

Conclusions

Differential diagnosis of all newborns with hepatosplenomegaly, jaundice and petechiae and anemia and/or thrombocytopenia must include congenital cytomegalovirus infection. Early diagnosis allows a prompt intervention and a strict audiological follow up.

Correspondencia: Dr. A. Gomila.

Avda. Pueyrredón, 1.788, 7° 28. Buenos Aires. Argentina.
Correo electrónico: drgomila@gmail.com

Recibido en enero de 2008.

Aceptado para su publicación en mayo de 2008.

Key words:

Cytomegalovirus. Congenital infection. Congenital cytomegalovirus.

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección congénita viral en el ser humano. Su incidencia oscila entre el 0,2 y el 2% en diferentes países, y es superior en las poblaciones de bajo nivel socioeconómico. Por otra parte, constituye la causa viral más frecuente de retraso mental y de hipoacusia neurosensorial no hereditaria¹⁻⁴. La tasa de infección fetal oscila entre el 20 y el 50% en la primoinfección, y es inferior al 1% en caso de recurrencia (reactivación o reinfección) durante el embarazo⁵⁻⁷.

Aproximadamente un 10% de los casos presentan síntomas de enfermedad por inclusión citomegálica en el momento del nacimiento. El pronóstico de estos niños es pésimo^{8,9}.

Aunque la infección en la mayor parte de los niños se presenta de forma silente en su etapa neonatal, un 10-15% de ellos desarrollará posteriormente secuelas neurológicas, como hipoacusia de leve a moderada y/o retraso psicomotriz¹⁰⁻¹².

Debido a la escasa sensibilidad serológica (la sensibilidad de la IgM oscila entre el 25 y el 40%, con una especificidad del 100%), y al tiempo que requiere el cultivo viral (que es el patrón de referencia), la detección de ADN-CMV por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en suero y orina en los primeros 21 días de vida es el método diagnóstico posnatal de elección¹³⁻¹⁵.

En niños con afectación del sistema nervioso central (SNC) se ha considerado el tratamiento con ganciclovir^{16,17}.

Los objetivos de este trabajo han sido describir las manifestaciones clínicas y bioquímicas de los niños infectados de forma congénita por CMV, determinar la edad media en el momento del diagnóstico, definir la metodología diagnóstica empleada y evaluar el tratamiento utilizado, así como la dosis, la duración y las reacciones adversas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

Se revisaron las historias clínicas de niños menores de 6 meses ingresados o atendidos en las consultas del Servicio de Infectología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez con el diagnóstico de infección congénita por CMV entre enero de 2002 y diciembre de 2006.

Se determinaron la edad en el momento del diagnóstico, las alteraciones clínicas y bioquímicas, la metodología diagnóstica y el tratamiento utilizado.

Se definió como infección congénita por CMV el aislamiento del virus por cultivo, la detección de ADN-CMV o

IgM-CMV (+) en los 21 primeros días de vida o si existían síntomas altamente indicativos de infección congénita por CMV en el nacimiento con PCR o IgM-CMV (+) posteriores a los 14 días de vida.

Se incluyeron los menores de 6 meses que cumplían con la definición mencionada.

Se excluyeron los niños que habían recibido transfusiones previas al diagnóstico y los que presentaban enfermedades sistémicas (infecciosas, metabólicas o degenerativas) asociadas que pudieran interferir con la presentación y/o con la evolución de la enfermedad.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se evaluaron 17 pacientes (8 mujeres y 9 varones). La edad media en el momento del diagnóstico fue de 2,6 meses (rango, 1-5 meses).

Las manifestaciones clínicas observadas se presentan en la tabla 1. Se produjo hepatosplenomegalia en 13 niños (76%), ictericia en 8 niños (47%), petequias en 7 niños (40%), crecimiento intrauterino retrasado y microcefalia en 4 niños (23%) y sepsis en 2 niños (12%).

En relación con la afectación neurológica, 7 niños (40%) presentaron hipoacusia, 2 niños (12%) tuvieron coriorretinitis y en 6 niños (35%) se observaron calcificaciones cerebrales y retraso de la maduración. Las calcificaciones cerebrales fueron detectadas por ecografía y confirmadas por tomografía computarizada (TC) cerebral.

Como se expone en la tabla 2, 9 pacientes (53%) presentaron anemia, 6 casos (35%) tuvieron elevación de las enzimas hepáticas, 7 niños (40%) presentaron trombocitopenia y 5 casos (30%) tuvieron hiperbilirrubinemia.

Del total de niños con infección congénita comprobada por CMV, cinco fueron atendidos en consultas ambulatorias y 12 fueron niños que habían sido ingresados, y para quienes se solicitó interconsulta con el servicio de infectología.

En un 40% de los casos se realizó el diagnóstico mediante PCR-CMV (+) en sangre y/u orina exclusivamente, en otro 30% se llegó al diagnóstico por una serología positiva y en el tercio restante mediante la utilización de ambas pruebas.

Recibieron ganciclovir intravenoso 5 pacientes. Las dosis empleadas variaron en función del médico responsable: 5 mg/kg/día en 2 niños, 10 mg/kg/día en otros 2 niños y un paciente recibió 15 mg/kg/día. La duración del tratamiento fue de 6 semanas.

Un paciente presentó como complicación neutrocitopenia inferior a 500 polimorfonucleares (PMN) que revirtió de forma rápida, sin que fuera necesario suspender el tratamiento. La dosis recibida por este paciente fue de 10 mg/kg/día de ganciclovir.

DISCUSIÓN

Aunque la infección congénita por CMV se presenta en general de forma silente en el neonato, los pacientes

sintomáticos al nacer pueden manifestar una enfermedad multisistémica, de grado variable, que puede conllevar un riesgo importante de morbimortalidad.

Los trabajos realizados en nuestro medio se han centrado principalmente en la metodología diagnóstica¹⁸, pero no hemos hallado en la bibliografía de nuestro país estudios descriptivos acerca de manifestaciones clínicas y hematológicas de CMV congénito. En nuestro trabajo, las principales alteraciones clínicas y de laboratorio se produjeron en los sistemas hepatobiliar y hematopoyético y en el SNC. La frecuencia de las anormalidades clínicas se encuentra en un rango similar al observado por los principales estudios de cohortes longitudinales de niños infectados congénitamente¹⁹⁻²³ (tabla 3).

Las alteraciones de laboratorio encontradas difieren de las halladas por Boppana et al⁹, quienes describen una mayor incidencia de trombocitopenia (77%), de elevación de las enzimas hepáticas (80%) y de hiperbilirrubinemia (80%), pero coinciden con los hallazgos referidos por Ista et al²⁰ (del 40, 35 y 30%, respectivamente). Hemos encontrado resultados similares a los de otros estudios en relación con la frecuencia de anemia (50%).

La edad media en el momento del diagnóstico fue de 2 meses y medio. Esto resulta de importancia, ya que el diagnóstico precoz permitiría evaluar la posibilidad de un eventual tratamiento antivírico e instaurar lo más rápido posible la terapia de rehabilitación en caso de afectación neurológica. Suponemos que la demora diagnóstica estaría relacionada con la falta de sospecha y la consiguiente derivación tardía y también se relacionaría con el hecho de no contar en el hospital con un centro materno-infantil, con lo que el paciente en el momento de la consulta ya supera, por lo general, el primer mes de vida. Aunque por definición la infección congénita por CMV implica el reconocimiento virológico en los primeros 21 días de vida, muchas veces la consulta se produce pasada dicha edad. Por este motivo hemos incluido a pacientes con resultados virológicos positivos incluso posteriores a la tercera semana de vida, pero con manifestaciones clínicas

TABLA 1. Características clínicas de recién nacidos con citomegalovirus congénito

Signos/síntomas	Frecuencia (%)
Hepatosplenomegalia	13 (76)
Ictericia	8 (47)
Petequias	7 (41)
Hipoacusia	7 (41)
Calcificaciones cerebrales	6 (35)
Retraso de la maduración	6 (35)
Microcefalia	4 (23)
CIR	4 (23)
Sepsis	2 (12)
Coriorretinitis	2 (12)

CIR: crecimiento intrauterino retrasado.

TABLA 2. Alteraciones de laboratorio más frecuentes

Alteración bioquímica/hematológica	Frecuencia (%)
Anemia	9 (53)
Trombocitopenia	7 (40)
Elevación ALT-AST	6 (35)
Hiperbilirrubinemia	5 (30)

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

compatibles con infección congénita por CMV sin otra posible causa etiológica.

Es objeto de controversia la oportunidad terapéutica del tratamiento con ganciclovir. Además, debe considerarse no sólo la toxicidad medular sino también la toxicidad carcinogénica y gonadal potencial demostrada en animales. Existen numerosos informes de casos y algunas series en las que se han obtenido diferentes resultados. La metodología empleada no permite realizar comparaciones²⁵⁻³⁰. Resulta interesante el trabajo de Kimberlin et al¹⁷, quienes publicaron los datos de un estudio en fase III, multicéntrico, controlado y aleatorizado, llevado a cabo por el *Collaborative Antiviral Study Group* (CASG). En él

TABLA 3. Manifestaciones clínicas de niños con citomegalovirus congénito en estudios de cohorte longitudinales

Cohorte	Bale ¹⁹ (1990)	Boppana ²⁰ (1992)	Ista ²¹ (1995)	Boppana ²³ (1999)	Ahlfors ²² (1999)	HNRG (2007)
Población	18	106	285	47	22	17
Todos recién nacidos	No	No	Sí	Sí	Sí	No
Ictericia	56%	34%	36%	44%	NR	47%
Hepatosplenomegalia	50%	60%	40%	25%	18%	75%
Petequias	72%	75%	54%	56%	64%	40%
Coriorretinitis	38%	10%	11%	18%	NR	12%
CIR	39%	50%	50%	25%	14%	23%
Microcefalia	50%	53%	36%	31%	38%	23%
Hipoacusia	NR	35%	11%	33%	NR	40%

NR: no representativo; CIR: crecimiento intrauterino retrasado. Modificada de Jones²⁴.

se evaluó el efecto del ganciclovir en la audición en pacientes de menos de un mes con afectación neurológica (microcefalia, calcificaciones, atrofia cerebral, hipoacusia o coriorretinitis); llegaron a la conclusión de que el tratamiento con ganciclovir podría prevenir o mejorar la función auditiva en los pacientes afectados. La pérdida para su seguimiento del 50 % de la población estudiada fue una limitación para que los investigadores pudieran extraer conclusiones. En dicho trabajo, un 60 % de los casos presentaron neutrocitopenia (< 750 PMN). En nuestro caso, en concordancia con otras publicaciones^{27,30}, sólo un paciente (< 10 %) presentó neutrocitopenia (< 500 PMN); destaca que el punto de corte para definir la neutrocitopenia fue diferente, por lo que no pueden realizarse comparaciones. No fue nuestro objetivo evaluar la eficacia del ganciclovir debido al carácter retrospectivo del trabajo, al escaso número de pacientes y a la falta de un grupo control.

El diagnóstico diferencial de todo recién nacido con petequias, hepatosplenomegalia y/o ictericia con hiperbilirrubinemia conjugada debería incluir la infección congénita por CMV.

La evaluación inicial de un niño con infección congénita por CMV debe incluir un examen físico completo para detectar cualquiera de las anomalías descritas en la tabla 1 y un análisis de enzimas hepáticas, bilirrubina y hemograma completo con plaquetas. La afectación del SNC debe detectarse mediante una ecografía y/o una TC cerebral y evaluaciones oftalmológica (con potenciales evocados y fondo de ojo) y auditiva.

La detección precoz de la hipoacusia mediante los potenciales evocados auditivos permitirá una intervención precoz por medio de terapia fonoaudiológica y eventual tratamiento antiviral.

Se recomienda el seguimiento audiológico de estos pacientes hasta la edad escolar, ante el riesgo de desarrollar hipoacusia tardía³¹⁻³⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infection of pregnancy. *N Engl J Med.* 1985;313:1270-5.
2. Stagno S, Dworsky ME, Pass RF, Alford CA. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol.* 1983;7:31-42.
3. Demmler GJ. Infectious Diseases Society of America and Centers for Diseases Control. Summary of a workshop on surveillance for congenital cytomegalovirus diseases. *Rev Infect Dis.* 1991;13:315-29.
4. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Pinto PC, Figueiredo LT, Jorge SM. Congenital cytomegalovirus infection in preterm and full-term newborn infants from a population with a high seroprevalence rate. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:188-92.
5. Pass RF, Stagno S, Myers GJ, Alford CA. Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of long term longitudinal follow up. *Pediatrics.* 1980;66:758-62.
6. Fowler KB, Mc Collister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 1997;130:624-30.
7. Dworsky ME, Welch K, Cassady G. Occupational risk for primary cytomegalovirus infection among pediatric health care workers. *N Engl J Med.* 1983;309:950-3.
8. Griffiths P, Walter S. Cytomegalovirus. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18:241-5.
9. Fowler KB, Stagno S, Pass R. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992;326:663-7.
10. Stagno S, Pass R, Dworsky M. Congenital cytomegalovirus infection. The relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med* 1982;306:945-9.
11. Noyola D, Demmler GJ, Nelson C. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2001;138:325-31.
12. Barbi M, Binda S, Caropo S. Multicity Italian study of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:156-60.
13. Nelson C, Istas A, Demmler GJ. PCR detection of cytomegalovirus DNA in serum as a diagnostic test for congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol.* 1995;33:3317-8.
14. Revello MG, Zavattoni M, Baldanti F, Sarasini A, Paolucci S, Gerna G. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol.* 1999;14:57-66.
15. Warren WP, Balcarek K, Smith RJ. Comparison of rapid methods of detection of cytomegalovirus in saliva with virus isolation in tissue culture. *J Clin Microbiol.* 1992;30:786-9.
16. Whitley RJ, Cloud G, Grube W. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a phase II study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis.* 1997;175:1080-6.
17. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus diseases involving the central nervous system: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2003;143:16-25.
18. Distéfano AL, González CA. Diagnóstico de la infección por CMV en muestras de sangre seca de recién nacidos en la tarjeta de Guthrie. *Arch Argent Pediatr.* 2008;106:132-7.
19. Bale JF, Blackman JA, Sato Y. Outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Child Neurol.* 1990;5:131-6.
20. Boppana SB, Pass R, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: Neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11:93-9.
21. Istas AS, Demmler GJ, Dobbins JG. Surveillance for congenital cytomegalovirus disease: A report from the National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry. *Clin Infect Dis.* 1995;20:665-70.
22. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S. Report on a long-term study of maternal and congenital cytomegalovirus infection in Sweden: review of prospective studies available in the literature. *Scand J Infect Dis.* 1999;31:443-57.
23. Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics.* 1999;104:55-60.
24. Jones C. Congenital cytomegalovirus infection. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2003;33:70-92.

25. Hoecker J, Cook L. Ganciclovir therapy of congenital cytomegalovirus pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9:743-5.
26. Reigstad H, Bjerknes R, Myrmel H. Ganciclovir therapy of congenital cytomegalovirus disease. *Acta Paediatr.* 1992;81:707-8.
27. Nigro G, Scholz H, Bartmann U. Ganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants: A two regimen experience. *J Pediatr.* 1994;124:318-22.
28. Fischler B, Casswall T, Malmborg P. Ganciclovir treatment in infants with cytomegalovirus infection and cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:154-7.
29. Tanaka-Kitajima N, Sugaya N, Futatani T. Ganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection in six infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:782-5.
30. Michaels M, Greenberg D, Sabo D. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:504-8.
31. Pass R. Infección por citomegalovirus. *Pediatr Rev (ed. esp.)* 2002;23:363-9.
32. Williamson D, Demmler GJ, Percy A. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics.* 1992;90:862-6.
33. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection and hearing deficit. *J Clin Virol.* 2006;35:226-31.
34. Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr.* 2006;148:332-6.