

ARTÍCULO ORIGINAL

Colestasis neonatal no obstructiva asociada a infección por citomegalovirus. Seguimiento a largo plazo de una serie de casos del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Neonatal non-obstructive cholestasis associated to cytomegalovirus infection. Long-term follow-up of a series of cases of the Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez

Alejandra Consuelo-Sánchez¹, Liz Wendy Baca-Rodríguez¹, Graciela Roque-Lee², Pedro F. Valencia-Mayoral³

¹Departamento de Gastroenterología y Nutrición, ²Departamento de Audiología, ³Departamento de Patología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F., México.

Resumen

Introducción. La hepatitis neonatal (HN) y la infección por citomegalovirus (CMV) se han asociado, desconociéndose la evolución a largo plazo de la HN. La hipoacusia puede ser una complicación tardía de esta infección. **Objetivo:** evaluar el comportamiento a largo plazo del daño hepático y la función auditiva de pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez que presentaron infección por CMV asociada a HN.

Métodos. Se analizaron los expedientes clínicos de los niños mayores de 18 meses de edad, con HN e infección por CMV durante el período de 1 de enero de 1990 al 31 de diciembre de 2005. Se excluyeron los casos de atresia de vías biliares o algún trastorno genético. Los candidatos se contactaron por teléfono y se les invitó para una nueva evaluación clínica, bioquímica y audiológica.

Resultados. Se incluyeron 20 pacientes. En ninguno la ictericia duró más de 11 meses. En 40% de los pacientes, la hepatitis se autolimitó antes de los 6 meses, en 20% antes del año y en otro 20% la alaninaminotransferasa persistió elevada por más de 1 año, normalizándose a los 4 años de edad en la mitad de los casos. Un paciente desarrolló hepatitis autoinmune. El 20% de

Summary

Introduction. Neonatal hepatitis (NH) and cytomegalovirus (CMV) infection are associated. Long-term evolution of NH is unknown. Hearing loss is a late complication of this infection. **Objective:** To evaluate the behavior of hepatic damage and hearing functions in patients of the Hospital Infantil de Mexico who developed NH associated to CMV infection.

Methods. Clinical charts of children older than 18 months of age with a history of NH and CMV infection were analyzed over the period 01/01/1990-12/31/2005. Cases of biliary atresia or genetic defects were excluded. Candidates for the study were contacted by telephone and invited for a new clinical, biochemical and hearing evaluation.

Results. Twenty patients were included. Jaundice lasted no more than 11 months in these patients. Hepatitis was auto-limited before 6 months in 40%, and before 1 year in 20%. Raised alaninaminotransferase persisted longer than 1 year in 20% of patients, and became normal at 4 years of age in half of the patients. One patient developed autoimmune hepatitis. Twenty percent had unilateral or bilateral hearing loss of variable intensity. Four patients received ganciclovir

Solicitud de sobretiros: Dra. Alejandra Consuelo Sánchez, Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Hospital infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez No. 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C.P. 06720, México, D.F., México.

Fecha de recepción: 22-01-2009.

Fecha de aprobación: 27-02-2009.

pacientes presentó hipoacusia unilateral o bilateral de intensidad variable. Cuatro pacientes recibieron tratamiento con ganciclovir, 1 presentó hipoacusia y 2 presentaron evolución prolongada de la hepatitis.

Conclusiones. La HN asociada a infección por CMV puede evolucionar en forma prolongada hasta en 40% de los pacientes; la hipoacusia se presentó en 20% de los casos. La función hepática y auditiva debe de vigilarse a largo plazo en todos estos pacientes.

Palabras clave. Colestasis no obstructiva; ictericia colestática; infección por citomegalovirus; neonato.

treatment, 1 developed hearing loss, and 2 had a prolonged hepatitis.

Conclusions. NH associated to CMV infection may have a long-term evolution in nearly 40% of patients. Hearing loss was present in 20% of our cases. Hepatitis and hearing function must be monitored on a long term basis in these patients.

Kew words. Cholestasis, non obstructive; jaundice, cholestatic; cytomegalovirus infections; infant.

Introduction

Citomegalovirus (CMV) es conocido como herpes virus 5, pertenece a la familia herpes *viridae* que incluye al virus herpes simple tipo I y II, varicela zoster y Epstein-Barr. Estos virus tienen la característica de permanecer dentro del cuerpo humano por períodos largos, son capaces de replicarse dentro de los fibroblastos y pueden observarse a través del microscopio como cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplásmicos.^{1,2}

La infección por CMV es universal. Se ha reportado una incidencia de infección congénita de 0.3 y 2.4% en recién nacidos vivos en países desarrollados.²⁻⁴ La seroprevalencia materna suele ser alta; en nuestro país, en Cuernavaca, Morelos, se demostró una prevalencia de anticuerpos contra CMV de 91.6% en un grupo de mujeres en edad reproductiva.⁵ La infección intrauterina ocurre en 50% de las infecciones primarias maternas y 5 a 10% de los lactantes infectados son sintomáticos.⁴

La transmisión de CMV ocurre de persona a persona a través del contacto con fluidos corporales. El virus puede ser transmitido al niño en 10-30% durante el parto a través del contacto con secreciones genitales, o posteriormente en 25-50% a través de la leche materna. Si la infección materna se presenta en forma recurrente, puede causar gran daño al feto, sobre todo cuando ocurre en una etapa temprana del embarazo.⁴ Se ha demostrado que los recién nacidos seronegativos que reciben transfusión sanguínea o son sometidos a

exanguinotransfusión tienen un riesgo hasta de 50% de adquirir la infección, y que volúmenes por arriba de 50 mL incrementan este riesgo.^{3,6}

La colestasis es consecuencia de la disfunción de los hepatocitos u obstrucción de la vía biliar, que condiciona disminución en la excreción biliar hacia los canalículos o hacia el intestino. Bioquímicamente, se traduce en elevación de la bilirrubina directa (BD) por arriba de 1 mg/dL, en el caso de que las bilirrubinas totales sean menores de 5 mg/dL, o bien que la proporción de BD sea igual o mayor de 20% de las bilirrubinas totales cuando las cifras de éstas sean mayores de 5 mg/dL. La colestasis neonatal (CN) puede ser causada por uno o varios factores etiológicos, como son: infecciones, trastornos metabólicos, malformación u obstrucción mecánica de la vía biliar extrahepática.⁷ La infección por CMV se ha reportado en diversas series de pacientes y puede participar como un factor etiológico de la CN o como un factor agravante, debido a que el virus induce mecanismos inmunológicos que pueden afectar el hígado.⁸⁻¹⁰ Una serie sueca reportó que hasta 32% de los niños que presentaron CN tenían infección por CMV, y que más de la mitad de estos niños infectados presentaban hepatitis neonatal (HN).¹¹

Hasta ahora, se desconoce cuál es la historia natural de la infección hepática por CMV. Algunos reportes publicados describen que la HN asociada a infección por CMV puede progresar hacia hepatopatía crónica, pero se desconoce la frecuen-

cia con lo que ocurre este evento.¹²⁻¹⁴ La mayoría de los supervivientes a la infección por CMV cursan con secuelas neurológicas.^{2,3} Entre 5 y 10% de pacientes clínicamente asintomáticos, y entre 30 a 40% de los sintomáticos, pueden presentar a lo largo del tiempo pérdida auditiva sensorineural, por lo que se considera a la infección congénita por CMV como la segunda causa más frecuente de hipoacusia en la niñez, usualmente en el primer año de vida.¹⁵

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el comportamiento a largo plazo del daño hepático y la función auditiva de pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), que presentaron infección por CMV asociada a HN en el período del 1 de enero de 1990 al 31 de diciembre de 2005.

Métodos

Se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos mayores de 18 meses de edad, tratados en el HIMFG en el período descrito y que presentaron HN asociada a infección por CMV, documentada por una o más de las siguientes pruebas diagnósticas: a) anticuerpos positivos contra CMV del tipo IgM en suero sanguíneo, evaluados por la técnica de ELISA; b) antigenemia positiva; c) cultivo viral en orina; y d) presencia de inclusiones por CMV en la biopsia hepática. Se excluyeron los niños con CN obstructiva o con algún trastorno genético.

A todos los candidatos a participar en este estudio se les localizó por vía telefónica y se les solicitó asistir a una cita de revisión al HIMFG, en la que: 1. Se realizó interrogatorio y exploración física completos, y dirigidos hacia la detección de algún signo o síntoma sugestivo de enfermedad hepática crónica, como la presencia o el antecedente de ictericia recidivante en forma intermitente o persistente después del evento de ictericia neonatal, acompañada o no de coluria y acolia, así como el hallazgo de hepatoesplenomegalia aso-

ciada a signos de hipertensión portal, tales como ascitis, red venosa colateral o várices esofágicas. 2. Se tomaron muestras sanguíneas para cuantificación de BD, alaninoaminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina, y albúmina, teniendo en cuenta como parámetros de normalidad los establecidos por el laboratorio del HIMFG. Además, se analizaron los valores previos de estas pruebas consignados en el expediente clínico, desde el inicio de la CN hasta el momento de la revisión, con la finalidad de determinar el comportamiento cronológico de las aminotransferasas. 3. Se revisaron los hallazgos histológicos de las biopsias hepáticas con las tinciones de: PAS, PAS diastasa, orceína, Masson, Perls, retículo de Wilder, hematoxilina y eosina, y, cuando existieran, también se revisaron las laminillas incubadas con anticuerpos anticitomegalovirus y procesadas con técnica de inmunohistoquímica. Además, se realizó un análisis de las características de cada laminilla con el médico patólogo, reportando al final si se trataba de un patrón histológico favorable o desfavorable en cuanto a pronóstico, teniendo en cuenta la escala de Ishak.¹⁶ 4. Se registró el resultado de la evaluación de la función auditiva en los pacientes que ya contaban con ella, siempre y cuando hubiera sido realizada después del año de edad, y en los que no la tenían, se programó una valoración audiológica a través del estudio de audiometría.

Resultados

En el período de estudio, se detectaron 744 expedientes con diagnóstico de síndrome colestásico, HN o infección por CMV, de los cuales, 20 cumplieron con los criterios de inclusión. Siete de ellos respondieron al llamado telefónico, realizándoles la evaluación clínica y audiológica planeada. En los 13 restantes, la información se obtuvo del expediente clínico, tomando en cuenta el último registro documentado del estadio clínico, bioquímico y audiológico.

Descripción de la población

Se incluyeron 16 pacientes del género masculino y cuatro del femenino. El seguimiento mínimo de los pacientes fue de dos años y el máximo de siete. La mediana de seguimiento fue de cuatro años un mes.

Manifestaciones clínicas y evolución

La ictericia inició durante las dos primeras semanas de vida en 85% de los casos; en 45% se solicitó atención médica para evaluar su ictericia antes de las siete semanas de vida.

En la mitad de los pacientes, la ictericia duró tres meses, en 95% remitió antes de los seis meses de vida y sólo en un paciente persistió hasta el año de edad. En 55% de los pacientes, la colestasis desapareció durante los primeros cuatro meses de vida y la duración máxima documentada fue

de 11 meses. En tres pacientes se desconoce este dato. Ningún paciente presentaba ictericia ni colestasis al momento de su última valoración. En general, la ictericia remitió simultáneamente con la colestasis; sin embargo, en 20% de los casos la ictericia desapareció uno a dos meses antes que la colestasis y en 10% entre tres y siete meses antes.

Como se observa en el cuadro 1, en 40% de los pacientes las aminotransferasas se normalizaron antes de los seis meses de edad y en 15% se desconoce el momento en que se normalizaron, ya que estos pacientes no acudieron a sus consultas de control. En 5% se observaron valores de aminotransferasas normales desde su inicio; 40% (8/20) cursó con aminotransferasas elevadas en forma persistente por seis meses o más. En la mitad de ellos (4/8), éstas disminuyeron antes del año de edad. Dos de los cuatro pacientes que tuvieron

Cuadro 1. Evaluación cronológica de la alaninoaminotransferasa en una serie de casos con colestasis neonatal no obstructiva e infección por citomegalovirus

Pacientes	Edad en meses de normalización de ALT	Última ALT (UI)	Edad última valoración (meses)
1	3	39	72
2	5	14	51
3 *	33	45	41
4 **	Persiste alta	67	26
5	3	44	77
6	?	32	56
7 ***	48	44	66
8	5	15	84
9	3	31	59
10	48	55	48
11	10	37	26
12	1	16	67
13	?	35	60
14	11	19	42
15	7	24	28
16	?	47	58
17	10	18	24
18	Siempre normal	40	25
19	3	15	47
20	3	45	30

ALT: alaninoaminotransferasa

*Paciente que desarrolló hepatitis autoinmune tipo II; **paciente perdido, no acudió a seguimiento

***La elevación de la ALT fue intermitente hasta los 4 años, después persistentemente normal

aminotransferasas elevadas por más de un año, normalizaron en forma espontánea la ALT a los cuatro años de vida. De los dos pacientes restantes, uno desarrolló hepatitis autoinmune y normalizó sus aminotransferasas con el tratamiento inmunosupresor, y el otro se perdió en el seguimiento.

Factores de riesgo para el desarrollo de la CN

Más de la mitad de los pacientes tenían algún factor de riesgo para desarrollar CN, siendo la transfusión sanguínea, el más frecuente, seguido de sepsis, asfixia perinatal y por último, nutrición parenteral total (NPT).

a) Transfusión sanguínea. El 45% (9/20) de los pacientes fueron transfundidos y en 89% (8/9) de éstos no se observó una relación directa entre la colestasis y la transfusión, debido a que la colestasis se presentó antes de recibir transfusiones. En una tercera parte de este grupo (3/9), la infección se adquirió claramente a través de la sangre. Dos pacientes contaban con serología para CMV negativa antes de transfundirse, y tres a cuatro semanas después tuvieron una o más pruebas diagnósticas para CMV positivas (antigenemia, cultivo o inclusiones citomegálicas en la biopsia de hígado). Uno de estos pacientes evolucionó crónicamente y desarrolló hepatitis autoinmune. En el tercer paciente, la ictericia y colestasis se presentaron postransfusión y la infección por CMV se documentó por medio de serología y antigenemia tomadas después del mes de haber sido transfundido. Este paciente normalizó sus aminotransferasas, y remitió la colestasis a los cinco meses. En la otra tercera parte de los pacientes no fue posible precisar si la infección la adquirieron pre o postransfusión, ya que no contaban con pruebas diagnósticas antes de la transfusión, pero sí por lo menos dos semanas después. Uno de estos pacientes tuvo, además, antigenemia positiva 48 horas posteriores a la transfusión, evolucionando con elevación persistente de aminotransferasas por más de dos

años, perdiéndose desafortunadamente en el seguimiento por consulta.

En la última tercera parte de este grupo de pacientes transfundidos, el diagnóstico de infección por CMV podría ser cuestionable, debido a que en dos de estos casos la serología se tomó dentro de las 48 horas posteriores a la transfusión, por lo que los anticuerpos podrían corresponder al donador, sin confirmarse la infección con otras pruebas diagnósticas. En el último paciente, se desconoce la fecha en la que se tomó la muestra, debido a que fue referido de otra institución. Estos tres pacientes tuvieron remisión temprana, es decir, antes de los seis meses de vida tanto de la colestasis como de la elevación de las aminotransferasas (Cuadro 2).

De los nueve pacientes transfundidos, sólo tres recibieron productos sanguíneos en el HIMFG; los seis restantes los recibieron en otra institución.

b) Sepsis. El 35% (7/20) de los pacientes tenían el antecedente de sepsis, todos remitieron de la colestasis en los primeros cinco meses, con aminotransferasas normales en su última evaluación; sin embargo, 57% de éstos (4/7) las normalizaron desde los primeros cinco meses de vida, en uno se desconoce la fecha de normalización de las ALT, pero en su última revisión la determinación fue normal. El 28% (2/7) se comportaron como hepatitis de evolución prolongada; uno normalizó sus aminotransferasas a los 11 meses, permaneciendo así hasta su última evaluación y el otro corresponde al paciente previamente comentado que evolucionó hacia una hepatitis autoinmune tipo II.

c) Nutrición parenteral. El 15% (3/20) de nuestros casos recibieron nutrición parenteral. Ninguno presentó ictericia desde el primer día de vida. Uno la presentó al cuarto día, otro a la segunda semana, y el último en la quinta semana de vida. En todos la colestasis remitió y las aminotransferasas se normalizaron antes de los cinco meses de edad, persistiendo con niveles de ALT normales en su último control en la edad preescolar.

Cuadro 2. Tipo de prueba diagnóstica para la infección por citomegalovirus y relación temporal con el evento de transfusión sanguínea, la colestasis y la duración de la elevación de la alaninoaminotransferasa

Paciente	Prueba diagnóstica	Transfusión	Pruebas diagnósticas para CMV pretransfusión	Pruebas diagnósticas para CMV postransfusión (días)	Duración de colestasis	Duración de ALT elevadas	Edad en meses de última valoración
1	IgM	Sí	No	2	3	3	72
2	IgM-Ag	Sí	No	33, 35	5	5	51
3	Ag Cultivo Bx	Sí	Sí IgM	30, 49	5	33	41
4	Ag-IgM	Sí	No	2, 45	5	Persiste alta	26
5*	IgM	Sí	?	?	3	3	77
6	IgM	Sí	No	2	?	?	56
7	IgM	?	—	—	2	48	66
8	IgM	No	—	—	3	5	84
9	IgM	?	—	—	3	3	59
10	IgM	?	—	—	?	48	48
11	Ag	?	—	—	4	10	26
12	Cultivo	Sí	No	15	2	1	67
13	Bx	Sí	Sí IgM	25	?	?	60
14	IgM	Sí	No	31	5	11	42
15	IgM	?	—	—	4	7	28
16	Cultivo	?	—	—	3	?	58
17	Ag-IgM	?	—	—	3	10	24
18	IgM	?	—	—	4	Siempre normal	25
19	IgM	?	—	—	11	3	47
20	Bx-IgM	?	—	—	7	3	30

*Se desconoce la fecha de la transfusión y de la toma de muestra para la serología

CMV: citomegalovirus; ALT: alaninoaminotransferasa

IgM: anticuerpos positivos IgM para CMV; Ag: antigenemia positiva para CMV

Bx: presencia de inclusión citomegálica en la biopsia hepática

Cultivo: positivo en orina para CMV

Diagnóstico de la infección por CMV

En el cuadro 2 se muestran las pruebas utilizadas para el diagnóstico. El 75% se diagnosticaron con sólo una prueba diagnóstica; la más utilizada fue la serología, seguida de la antigenemia, el cultivo y finalmente la biopsia hepática. Dentro del grupo de pacientes que contaban con dos o más pruebas diagnósticas, la combinación de serología y antigenemia fue la más común. En uno de los pacientes que adquirieron la infección postransfusión, se documentó la infección a través de tres pruebas diagnósticas: antigenemia, cultivo y biop-

sia; este paciente es el que persistió con elevación crónica de aminotransferasas, desarrollando hepatitis autoinmune.

Hallazgos histopatológicos en la biopsia hepática

La biopsia hepática se realizó en 18 pacientes; la muestra fue insuficiente para hacer una adecuada evaluación histopatológica en un caso, por lo que se revisaron las laminillas de 17 pacientes y en todos los casos se encontró el juego completo de tinciones. La mitad contaba con estudios de in-

munohistoquímica. En 71% (12/17) fueron obtenidas por punción y 29% (5/17) fueron cuñas obtenidas mediante laparotomía exploradora. Los cambios observados en todas ellas son propios de HN (Cuadro 3). Dentro de éstos, predominaron la hematopoyesis extramedular, la colestasis, la transformación gigantomcelular, la apoptosis y la degeneración hidrópica. En la mayoría de los casos, el patrón de inflamación fue portal y, en todos, el infiltrado fue de tipo mononuclear. En sólo tres biopsias se logró visualizar inclusiones virales. En ninguno de los pacientes que contaban con tinciones especiales de inmunohistoquímica para la detección de CMV pudo identificarse el virus.

En 53% de casos se observaron microgranulomas asociados a otros cambios como degeneración hidrópica, congestión y dilatación de sinusoides que en conjunto se han descrito en la mononucleosis infecciosa. Las tinciones especiales (PAS, Masson, retículo y orceína) fueron normales en la

mayoría. Casi la mitad de los pacientes (47%) mostraron siderosis.

Al evaluar en conjunto los cambios en la biopsia, tres pacientes presentaron histología desfavorable; sin embargo, sólo en uno de ellos fue concordante el pronóstico histológico con la evolución del paciente, dado que la HN evolucionó en forma prolongada, es decir, por más de seis meses, no obstante ésta se resolvió a los 10 meses de edad. Los otros dos pacientes con histología desfavorable evolucionaron satisfactoriamente, normalizando la ALT antes de los seis meses de vida. Dos de los cuatro pacientes que evolucionaron a la cronicidad, es decir, con elevación persistente de la ALT, se catalogaron con patrón histológico incierto, ya que sólo presentaban fibrosis sin puentes necroinflamatorios y sin colapso del retículo. Uno de estos pacientes corresponde al que desarrolló hepatitis autoinmune tipo II. La necrosis se observó en todos los pacientes con pronóstico desfavorable o incierto y en 62% (5/8) de los que evolucionaron en forma prolongada o crónica. Los otros dos pacientes que desarrollaron hepatitis crónica pero al momento de su última revisión ya habían normalizado sus aminotransferasas, tuvieron un patrón histológico favorable (Cuadro 4).

Cuadro 3. Hallazgos histopatológicos de la biopsia hepática

Hallazgos compatibles con hepatitis neonatal **n = 17**

Hematopoyesis extramedular	16
Transformación gigantomcelular	14
Colestasis	13
Degeneración hidrópica*	13
Apoptosis*	12
Proliferación de colangiolo	9
Necrosis	9
Congestión de sinusoides*	8
Dilatación de sinusoides*	3

Hallazgos especiales

Microgranulomas*	9
Lesiones vasculares (vasculitis, endotelioitis o arteritis)	6
Inclusiones virales	3
Fibrosis	5
Colapso del retículo	2
Puentes necroinflamatorios	2

*Cambios frecuentemente observados en la mononucleosis

Audiometría

Las valoraciones audiológicas se realizaron en 55% (11/20) de los pacientes: en 36% (4/11) de ellas se documentó algún grado de hipoacusia, tres tenían hipoacusia bilateral y uno unilateral. De los tres pacientes con hipoacusia bilateral, dos la tenían de magnitud profunda y uno de magnitud diferente en cada oído (superficial y media). El paciente que presentó afección unilateral de la audición se catalogó como de magnitud profunda (Cuadro 5).

Asfixia y audición

El 25% (5/20) de los pacientes tuvieron asfixia al nacimiento, a tres de ellos se les evaluó su capacidad auditiva, presentando uno hipoacusia profunda unilateral.

Cuadro 4. Comparación del pronóstico histopatológico y la evolución de la hepatitis neonatal

Núm.	Pronóstico histológico	Necrosis	Lesiones vasculares	PAS	Mason	Retículo	Evolución de hepatitis neonatal
1	F	No	No	Normal	Normal	Normal	A
2	D	Sí	VO	Puentes inflamatorios	Fibrosis grado I	—	Pr
3	D	Sí	A	Puentes inflamatorios	Fibrosis grado I	Colapso	A
4	F	Sí	No	Normal	Normal	—	Pr
5	F	Sí	No	Normal	Normal	Normal	A
6	F	No	No	Normal	Normal	Normal	A
7	F	No	E	Normal	Normal	Normal	A
8	F	No	No	Normal	Normal	Normal	Pr
9	I	Sí	VO	Normal	Fibrosis grado I	Normal	C*
10	F	Sí	No	Normal	Normal	Normal	Cr
11	D	Sí	V	Normal	Fibrosis irregular	Colapso	A
12	F	No	No	Normal	Normal	Normal	Pr
13	F	No	VO	Normal	Normal	Normal	A
14	F	No	No	Normal	Normal	Normal	A
15	I	Sí	No	Normal	Fibrosis irregular	Normal	C
16	F	Sí	No	Normal	Normal	Normal	A
17	F	No	No	Normal	Normal	Normal	Cr

VO: venooclusiva; A: arteritis; E: endotelioitis; V: venulitis

I: indeterminado

A: autolimitada; Pr: evolución prolongada pero no mayor de 12 meses; Cr: crónica, elevación persistente de la alaninaaminotransferasa (ALT) por más de 12 meses, con normalización posterior; C: crónica, elevación persistente de la ALT por más de 12 meses, incluyendo la última valoración; C*: hepatitis crónica autoinmune en remisión bajo tratamiento inmunosupresor

Hipoacusia y hepatopatía crónica

Sólo uno de los pacientes con hipoacusia cursó con elevación persistente de la ALT durante cuatro años, sin embargo, después de este tiempo se normalizó, y al momento de su última evaluación no presentaba evidencia alguna de daño hepático.

Tratamiento con ganciclovir

El tratamiento con ganciclovir para la infección por CMV se administró en 20% (4/20) de los pacientes por un tiempo promedio de 2-3 semanas. A continuación se menciona el efecto observado tanto en la audición como en el daño hepático.

Audición: a la mitad de los pacientes tratados con ganciclovir se les hizo una valoración audiológica posterior. Se encontró que un paciente tenía audición normal bilateral y otro presentaba hipoacusia superficial izquierda y media derecha. De los otros

dos pacientes tratados, a quienes no se les realizó valoración audiológica posterior, uno fue evaluado al mes de vida por medio de potenciales auditivos, encontrándolo con hipoacusia, sin embargo, la evolución de la misma se desconoce, ya que no acudió a la evaluación audiológica de control y en su última valoración clínica documentada, a los cuatro años 10 meses de edad, no se mencionaba en el expediente médico la presencia de hipoacusia. El otro paciente acudió a su última evaluación clínica a los tres años seis meses, y tampoco se refería en el expediente médico algún trastorno en la audición.

Daño hepático: un paciente tuvo normalización de ALT a los 11 meses, y otro desarrolló hepatitis crónica que remitió espontáneamente a los cuatro años de vida. Los dos restantes se encontraban con ALT normales en su última evaluación, con normalización de ésta en un caso a los cinco meses de edad y desconociéndose en el otro.

Cuadro 5. Antecedente de asfixia perinatal, audición y evolución del daño hepático

No. de paciente	Antecedente de asfixia	Valoración audiológica	Evolución de daño hepático
1	No	Audición normal	HA
2	No	Hipoacusia superficial izquierda, hipoacusia media derecha	HA
3	Sí	Audición normal	HCAII
4	Sí	Audición normal	HC
5	?	Restos auditivos bilaterales	HA
6	No	Audición normal	HR
7	?	Hipoacusia profunda bilateral	HCR
8	Sí	Restos auditivos derechos, izquierdo normal	HA
9	?	Audición normal	HA
10	?	Audición normal	HCR
11	?	Audición normal	HPR
12	Sí	No evaluado	HA
13	No	No audiometría	HR
14	No	No audiometría	HPR
15	?	No audiometría	HPR
16	Sí	Potenciales al mes de vida, hipoacusia superficial derecha y moderada izquierda. No audiometría posterior	HR
17	?	No audiometría	HPR
18	?	No audiometría	Ninguno
19	?	No audiometría	HA
20	?	No audiometría	HA

HA: hepatitis aguda; HPR: hepatitis prolongada remitida; HCR: hepatitis crónica remitida; HCAII: hepatitis crónica autoinmune tipo II; HR: hepatitis de duración incierta remitida

Discusión

Existen pocos datos clínicos que permitan hacer la diferenciación entre una colestasis obstructiva de una no obstructiva. Se ha referido por diversos autores que en la HN, el sexo predominante es el masculino, como pudimos corroborar en nuestros pacientes. La edad a la que inicia la ictericia y la duración de ésta, es otra de las características que podrían hacer la diferenciación entre una ictericia fisiológica y otra de origen patológico. Normalmente, la ictericia fisiológica se presenta entre el tercer y quinto día de vida. En nuestro estudio, la edad de inicio de la ictericia tuvo una media de un día, por lo que este dato, aunado a la persistencia de ésta más allá de la tercera semana de vida, deben considerarse como datos de alarma para el médico de primer contacto y ser motivo suficiente para iniciar un abordaje completo e integral de la ictericia, estableciendo oportuna-

mente si se trata de un paciente con colestasis o de uno con hiperbilirrubinemia indirecta, y a partir de esto continuar con la ruta diagnóstica que corresponda.⁷

En el presente trabajo, no se encontró algún factor de riesgo para el desarrollo de CN. Los antecedentes prenatales no fueron relevantes en nuestros casos, además de que la mayoría de los pacientes presentaron colestasis prácticamente desde el nacimiento, por lo que es difícil establecer claramente el papel causal de los factores comúnmente implicados en el desarrollo de la CN. Sin embargo, es posible que hayan tenido alguna participación en la evolución del daño hepático, y probablemente en la audición, en lo que respecta a la hipoxia, sepsis, y desde luego la transfusión de productos hemáticos, ya que la mitad de nuestros pacientes fueron transfundidos. En otras experiencias mundiales, el riesgo de transmisión de

infección por CMV debido a transfusión sanguínea es de 3 a 10% cuando no se utiliza sangre filtrada o tamizada;⁴ en nuestro estudio, la frecuencia de infección en los pacientes transfundidos fue de 55%, por lo que tendrían que reforzarse las medidas de tamizaje y filtración de los bancos de sangre del país para asegurar la administración de sangre segura a los pacientes. Es importante mencionar que 66% de nuestros pacientes transfundidos recibieron la sangre en otra institución diferente al HIMFG. Con respecto a la administración de NPT, ésta no parece haber tenido participación alguna, ni en el desarrollo de colestasis ni en la evolución del daño hepático, ya que los tres pacientes que la recibieron normalizaron sus aminotransferasas en forma temprana y actualmente se encuentran sin evidencia de daño hepático. Es muy probable que la razón por la que la NPT no tuvo participación en la evolución de estos pacientes haya sido un corto tiempo de administración, pues lo que se ha descrito es que la administración prolongada por más de dos semanas puede ser hepatotóxica.

Con relación a la vía de adquisición de la infección por CMV, se desconoció en la mayoría de los casos. El antecedente de infección materna estuvo ausente en la totalidad de los casos, dado que no había información en el expediente que la sustentara, ni tampoco estudios serológicos específicos para investigar la infección por CMV en las madres. El 45% de nuestros casos recibió una transfusión sanguínea, y aunque no se pudo documentar en todos ellos que ésta hubiera sido la vía de transmisión de la infección, sí fue evidente que en al menos una tercera parte de ellos la transfusión fue la vía de infección, en 22% fue muy probable y dudosa en 44%.

El diagnóstico de infección siempre debe de realizarse con cautela, tomándose en cuenta la realización de pruebas confirmatorias en los casos de duda. Desafortunadamente, en 15% de los pacientes de nuestra serie no quedó claramente establecida la infección, ya que el diagnóstico de ésta se hizo por serología, habiéndose tomado las mues-

tras para estudio dentro de las 48 horas posteriores a la transfusión sanguínea, por lo que los anticuerpos pudieron haber pertenecido al donador. Lo ideal debió de haber sido confirmar la infección dos o tres semanas después de la transfusión con otra prueba diagnóstica, sin llevarse a cabo esto en nuestros pacientes.

Los hallazgos histopatológicos que sugieren una histología desfavorable no correlacionaron contundentemente con la evolución a largo plazo de la hepatitis, pues se esperaría que aquellos que evolucionaron hacia una forma persistente o crónica hubieran tenido un patrón desfavorable; sin embargo, esto no ocurrió así y sólo uno de los tres pacientes con patrón histopatológico desfavorable tuvo una evolución prolongada, que por cierto se limitó antes del año de vida. Contrario a lo esperado, los pacientes con evolución crónica tuvieron un patrón histopatológico favorable; probablemente esto podría ser explicado por el tamaño reducido de las biopsias, ya que la mayoría de éstas fueron obtenidas por punción con aguja de Menghini, con un número de espacios porta no ideal para poder evaluar completamente el tipo y magnitud del daño hepático con la escala de Ishak.

En nuestra serie, 40% de los pacientes con hepatitis neonatal e infección por CMV evolucionaron a hepatitis prolongada o crónica; existen muy pocos casos en la literatura que coinciden con este hallazgo,¹²⁻¹⁴ no obstante, debe de tenerse en cuenta la posibilidad de evolución de la HN por CMV hacia una forma crónica, por lo que es recomendable el seguimiento clínico y bioquímico de estos pacientes a largo plazo. Uno de nuestros pacientes desarrolló hepatitis autoinmune, y considerando que otros autores han sugerido la posibilidad de que CMV sea un factor desencadenante de autoinmunidad,^{17,18} tendría que ampliarse el estudio diagnóstico en aquellos pacientes con HN e infección por CMV que evolucionaron a una forma crónica para identificar oportunamente factores agravantes del daño hepático, como puede ser la autoinmunidad.

La pérdida auditiva ocurre en 40-60% de los casos de infección por CMV congénita sintomática y en 7-15% de la forma asintomática; es más frecuente la forma unilateral y puede variar en gravedad. La mayoría de los niños manifiestan la hipoacusia en los primeros dos años, y sólo algunos pueden desarrollarla después de los cuatro años, llegando a ser progresiva. Se han implicado como mecanismos causantes de ésta, la reactivación viral y la respuesta inmunológica del hospedero, además de la carga viral inicial.^{15,19} La valoración audiológica de seguimiento se realizó sólo en un poco más de la mitad de nuestros pacientes, presentando la tercera parte de ellos hipoacusia. Uno de los pacientes con hipoacusia tuvo, además de infección por CMV, asfixia como otro factor de riesgo para la misma, lo que sugiere que muy probablemente en todos nuestros pacientes la infección por CMV tuvo una participación directa en el desarrollo de la hipoacusia. Esto, aunado a las experiencias de otros autores, refuerza la necesidad de vigilar a largo plazo la función auditiva de estos niños.

El ganciclovir se ha recomendado en la infección por CMV para disminuir el riesgo de hipoacusia, sobre todo en aquellos pacientes sintomáticos, administrado de forma temprana, es decir, en el primer mes de vida.¹⁹ En nuestra serie, sólo cuatro niños recibieron este tratamiento, presentando hipoacusia uno de ellos, probablemente porque el tratamiento se administró en forma tardía, es decir, después del primer mes de vida. En relación con el daño hepático, el papel del tratamiento

con ganciclovir es muy controvertido, ya que algunos autores lo apoyan porque puede favorecer una rápida resolución de la colestasis, además de normalización de las enzimas hepáticas, mientras que otros han observado reactivación de la infección y persistencia del daño hepático;^{20,21} llama la atención que en nuestra serie, la mitad de pacientes que lo recibieron evolucionaron a hepatitis prolongada, que en un caso persistió hasta los cuatro años, con remisión espontánea de la misma. Falta mucho por definir con relación al efecto benéfico de este tratamiento en la prevención del desarrollo de hepatopatía crónica en pacientes con HN asociada a infección por CMV.

Podemos establecer las siguientes conclusiones: en nuestro medio, la transfusión sanguínea es una vía de transmisión frecuente de infección por CMV, 40% de los pacientes con HN asociada a infección por CMV tuvieron evolución prolongada, que en algunos casos fue hasta de cuatro años, remitiendo en forma espontánea; un paciente desarrolló hepatitis autoinmune tipo II. La hipoacusia, complicación de la infección por CMV, se presentó en 20% de nuestra serie. El seguimiento a largo plazo en la determinación de las aminotransferasas y de la función auditiva de pacientes con HN e infección por CMV, es indispensable. El efecto terapéutico del ganciclovir en la HN asociada a infección por CMV es cuestionable, y debe indicarse tratamiento antiviral en principio (dentro del primer mes de vida) sólo con la finalidad de prevenir la hipoacusia secundaria a esta infección.

Referencias

1. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15: 680-715.
2. Allen SP, Marshall B. Cytomegalovirus infections. *Pediatr Rev.* 2007; 28: 92-100.
3. Alford CA, Stagno S, Pass RF, Britt WJ. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis.* 1990; 12: Supl 7: S745-53.
4. Trincado DE, Rawlinson WD. Congenital and perinatal infections with cytomegalovirus. *J Paediatr Child Health.* 2001; 37: 187-92.
5. Echániz-Avilés G, Tamayo-Legorreta E, Cruz-Valdez A. Prevalence of antibodies against cytomegalovirus in women of reproductive age. *Salud Publica Mex.* 1993; 35: 20-6.
6. Blejer JO. Riesgo de transmisión de infecciones por vía transfusional. *Medicina.* 2002; 62: 259-78.

7. Moyer V, Freese DK, Whittington P. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39: 115-28.
8. Oliveira NL, Kanawaty FR, Costa SC. Infection by cytomegalovirus in patients with neonatal cholestasis. *Arq Gastroenterol.* 2002; 39: 132-6.
9. Hicks J, Barrish J, Zhu SH. Neonatal syncytial giant cell hepatitis with paramyxoviral-like inclusions. *Ultrastruct Pathol.* 2001; 25: 65-71.
10. Domiati-Saad R, Dawson DB, Margraf LR. Cytomegalovirus and human herpesvirus 6, but not human papillomavirus, are present in neonatal giant cell hepatitis and extrahepatic biliary atresia. *Pediatr Dev Pathol.* 2000; 3: 367-73.
11. Björn F. The viral association of neonatal cholestasis in Sweden: A possible link between cytomegalovirus infection and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 27: 57-64.
12. Lai MW, Chang MH, Lee CY. Cytomegalovirus-associated neonatal hepatitis. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1992; 4: 264-72.
13. Le Luyer B, Menager V, Le Roux P. Neonatal cytomegalovirus infection with development of liver fibrosis. *Arch Fr Pediatr.* 1990; 47: 361-4.
14. Chang MH, Hsu HC, Lee CY. Neonatal hepatitis: A follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1987; 6: 203-7.
15. Scott DG, Danielle SR, Sheila CD. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: A quantitative assessment. *J Clin Virol.* 2008; 41: 57-62.
16. Ishak K, Baptista A, Bianchi L. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995; 22: 696-9.
17. Barzilai O, Ram M, Shoenfeld Y. Viral infection can induce the production of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19: 636-43.
18. Castellote J, Güell E, Porta F. Autoimmune hepatitis following cytomegalovirus infection. *Med Clin (Barc).* 2001; 117: 76.
19. Grifûths PD, Walter S. Cytomegalovirus. *Curr Opin Infect Dis.* 2005; 18: 241-5.
20. Ozkan TB, Mistik R, Dikici B, Nazlioglu HO. Antiviral therapy in neonatal cholestatic cytomegalovirus hepatitis. *BMC Gastroenterol.* 2007; 13: 7-9.
21. Vancíková Z, Kucerová T, Pelikán L. Perinatal cytomegalovirus hepatitis: To treat or not to treat with ganciclovir. *J Paediatr Child Health.* 2004; 40: 444-8.