

## Hepatitis secundaria a infección perinatal por citomegalovirus. Reporte de caso y revisión de la literatura

Laura Beatriz Mejía Caballero,\* Joaquín Rincón Zuno\*\*

### RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente de dos meses de edad que acude a nuestra institución por ictericia, acolia y coluria. A su ingreso con elevación de bilirrubinas y enzimas hepáticas más de tres veces del valor normal con patrón colestásico. Durante su internamiento con búsqueda de causas infecciosas, metabólicas y anatómicas se reportó serología y reacción en cadena de polimerasa positiva para citomegalovirus, por lo que se decidió tratamiento con ganciclovir. La infección por citomegalovirus es asintomática en la mayoría de los casos; sin embargo, en algunas ocasiones puede presentarse con afección a órgano blanco, incluyendo el hígado. En la literatura actualmente sólo existen reportes de series de casos con afección a hígado, sin guías de tratamiento estandarizadas para este grupo de pacientes. La evidencia de la eficacia del tratamiento es escasa y controversial. En este caso se decidió tratamiento con ganciclovir debido a la gravedad de la hepatitis y para tratar de evitar complicaciones crónicas como cirrosis hepática. Mostró mejoría tanto clínica como en paraclínicos desde el inicio del tratamiento, sin complicaciones ni recaídas. Si bien se debe individualizar cada caso, el tratamiento con ganciclovir muestra buena respuesta sin ocasionar efectos adversos durante su administración.

**Palabras clave:** Citomegalovirus, hepatitis, síndrome colestásico, infección perinatal, ganciclovir.

### ABSTRACT

We present the case of a 2-month-old male patient who came to our institution for jaundice, acolia and coluria. At admission with elevation of bilirubins and liver enzymes more than 3 times the normal value, with cholestatic pattern. During internment with search of infectious, metabolic and anatomical causes; serology and positive polymerase chain reaction were reported for cytomegalovirus so treatment with ganciclovir was decided. Cytomegalovirus infection is asymptomatic in most cases, however in some cases it can present with affection to a target organ, including the liver. In the literature there are currently only reports of series of cases with liver involvement, without standardized treatment guidelines for this group of patients. The evidence of the effectiveness of the treatment is scanty and controversial. In this case, treatment with ganciclovir was decided due to the severity of the hepatitis and to try to avoid chronic complications such as liver cirrhosis. He presented clinical and paraclinical improvement from the beginning of treatment, without complications and without relapses. Although each case must be individualized, treatment with ganciclovir shows good response without causing adverse effects during its administration.

**Key words:** Cytomegalovirus, hepatitis, cholestatic syndrome, perinatal infection, ganciclovir.

\* Adscrita al Servicio de Infectología.

\*\* Jefe del Servicio de Infectología.

Hospital para el niño de Toluca, IMIEM.

Abreviaturas:

CMV = Citomegalovirus.

PCR = Reacción en cadena de la polimerasa.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/materno infantil>

## INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es un virus miembro de la familia de herpesvirus y establece una infección latente en el hospedero tras la recuperación de la infección aguda.<sup>1</sup> Puede estar asociado a infecciones intrauterinas y perinatales.<sup>2</sup>

La infección congénita por citomegalovirus es una causa conocida de morbilidad y mortalidad perinatal. El CMV también puede ser transmitido al recién nacido al pasar por el canal del parto o a través de la leche materna, las transfusiones sanguíneas u otras fuentes (saliva, orina). La infección adquirida casi nunca se asocia a enfermedad significativa en el recién nacido a término porque suele resultar de una reactivación materna y el niño nace con anticuerpos protectores adquiridos pasivamente, por lo regular IgG materna.<sup>3</sup>

Los recién nacidos pueden infectarse por exposición al CMV presente en el tracto genital o la leche de la madre. De 5 a 10% de las embarazadas seropositivas excretan CMV en el tracto genital al nacimiento y entre 25 y 55% de los neonatos expuestos se infectan;<sup>4</sup> sin embargo, ésta no es la principal vía de transmisión. Estudios en prematuros señalan que la leche materna puede ser fuente de infección más importante que las secreciones cervicales.<sup>5</sup>

El aislamiento en cultivo del virus en la leche materna en mujeres con serologías positivas oscila entre 13 y 85% y la proporción es aún mayor (de 20 a 97%) cuando se emplea la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de material genético del CMV.<sup>6</sup>

La infección primaria en la embarazada suele ser asintomática; en 30% de los casos aparece fiebre prolongada, un cuadro pseudogripal o un síndrome parecido a la mononucleosis infecciosa con alteración en las pruebas de función hepática, linfocitosis y trombocitopenia. La infección puede ocurrir durante todo el embarazo. La seroconversión es el método más fiable para el diagnóstico de infección primaria durante el embarazo y se realiza determinando en suero la inmunoglobulina G (IgG), que indica que la paciente tuvo contacto con el virus y que cuenta con memoria inmunológica. Para confirmar si se trata de una infección primaria, este mismo suero se somete a la prueba de inmunoglobulina M (IgM). En la mayoría de la población que se atiende en nuestra institución no se realizan de forma rutinaria, esto como factor para establecer el riesgo y la posibilidad de infección en los recién nacidos, por lo que la sospecha clínica debe ser fundamental para un diagnóstico y tratamiento oportuno.<sup>7</sup>

A continuación se presenta un caso de un lactante de dos meses de edad con hepatitis secundaria a citomegalovirus. Se sospecha transmisión postnatal (secreciones vaginales o leche materna) por tiempo y características de la presentación del cuadro clínico.

## CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente lactante de dos meses 20 días de vida, originario de Santa Cruz Atizapán, con antecedente de ser producto de madre de 28 años, gesta tres, con embarazo normoevolutivo. Nace por vía vaginal a las 40 semanas de gestación con peso de 3 230 gramos y talla de 51 cm, sin complicaciones y egresa junto con la madre a las 48 horas. Al momento del ingreso sólo se le aplicó la vacuna de BCG.

Inició padecimiento desde el nacimiento con ictericia, la cual fue progresiva. Al mes de vida acudió a cita en centro de salud donde se corroboró ictericia y se indicó helioterapia sin mejoría, por lo que se solicitaron estudios de laboratorio que reportaron hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina directa, motivo por el que se envió a nuestra institución para su estudio diagnóstico.

A la exploración física inicial con ictericia Kramer V, normocéfalo, perímetro cefálico dentro de percentiles para la edad, conjuntivas con tinte icterico con borde hepático a 3 centímetros por debajo del borde costal. Se corroboró acolia y coluria.

Se inició tratamiento con ácido ursodesoxicólico a 15 mg/kg/día y se ingresó al servicio de infectología para determinar posibles causas infecciosas y no infecciosas; se solicitó ultrasonido de hígado y de vías biliares, el cual no reportó obstrucción de la vía biliar. También se solicitaron pruebas de gamma-glutamyl transferasa, tamiz metabólico ampliado, perfil tiroideo, serología de virus de hepatitis B y C, serología de virus de la rubeola, serología de toxoplasma, serología de virus de herpes simple tipo 1 y 2, serología de Epstein-Barr, serología de citomegalovirus y PCR para citomegalovirus así como prueba rápida de VIH (madre), pruebas de función hepática, niveles de bilirrubinas séricas y niveles de enzimas hepáticas (los resultados se muestran en el *Cuadro 1* y *Figuras 1 y 2*).

Durante su estancia hospitalaria fue valorado por el servicio de cirugía pediátrica, el cual descartó patología obstructiva y por el servicio de gastroenterología que indicó una fórmula extensamente hidrolizada con triglicéridos de cadena media, vitaminas ACD, vitamina E, complejo B, minerales (Zinc).

Se reportaron IgG e IgM positivas para CMV, PCR en plasma con 1 023 copias de citomegalovirus, por lo que se decidió la administración de ganciclovir. Se completó el estudio del paciente con tomografía de cráneo que no mostró calcificaciones periventriculares (*Figura 3*). También fue valorado por el servicio de oftalmología que no detectó alteraciones oculares.

Así se integró el diagnóstico de hepatitis por citomegalovirus, por lo que se continuó tratamiento durante seis semanas con ganciclovir. No se presentaron eventos adversos a la administración del antiviral.

Se continúa vigilancia por la consulta externa, el paciente se mostró asintomático hasta el mes de agosto del presente año.

Cuadro I. Estudios solicitados al paciente y los resultados obtenidos.

Estudio	Resultado	Interpretación
Gamma-glutamil transferasa	78 UI/mL	Incrementado
Tamiz metabólico ampliado		Normal
Perfil tiroideo	T4 total 12.25, T3 libre 0, T3 total 0.72, T4 libre 0.85, TSH 0.98	Dentro de límites normales para la edad
Prueba rápida de VIH (madre)	No reactivo	No reactivo
Serología de virus de hepatitis B	No reactivo	No reactivo
Serología de virus de hepatitis C	No reactivo	No reactivo
Serología de virus de la rubeola	IgG < 10 U/mL (-); IgM 3.1 (-)	Negativo
Serología de toxoplasma	IgG 6.5 U/mL (-); IgM 0.416 (-)	Negativo
Serología de virus herpes simple tipo 1 y 2	Tipo 1: IgG 0.40 (-); Tipo 2 IgG 0.08 (-)	Negativo
Serología de Epstein-Barr	IgG 13.5 U/mL (-); IgM 25.9 U/mL (-)	Negativo
Serología de citomegalovirus	IgG 72.5 U/mL (+); IgM 71.3 U/mL (+) (Valor de referencia = IgG: (+) mayor de 14; IgM (+) mayor de 22)	Primoinfección
PCR para citomegalovirus	1 023 copias en suero	Replicación viral confirma diagnóstico

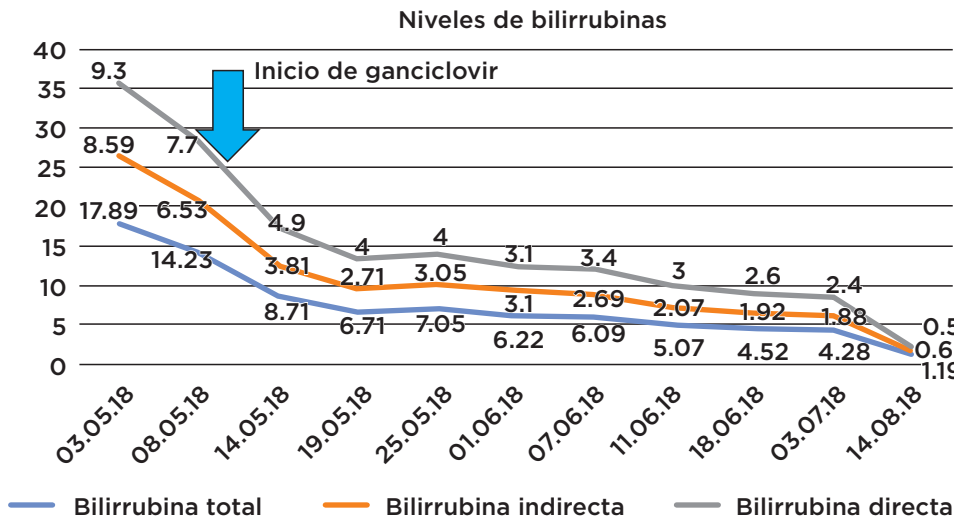


Figura 1.

Niveles de bilirrubinas (mg/dL). Se describen los niveles de bilirrubinas séricas desde su ingreso hasta el último control en consulta externa.

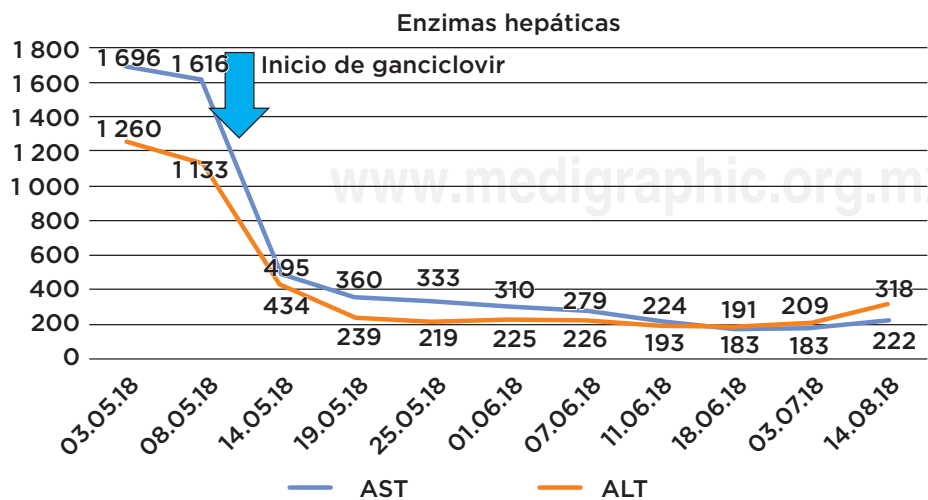


Figura 2.

Niveles de enzimas hepáticas (U/L). Se describen los niveles de enzimas hepáticas desde su ingreso hasta último control en consulta externa.

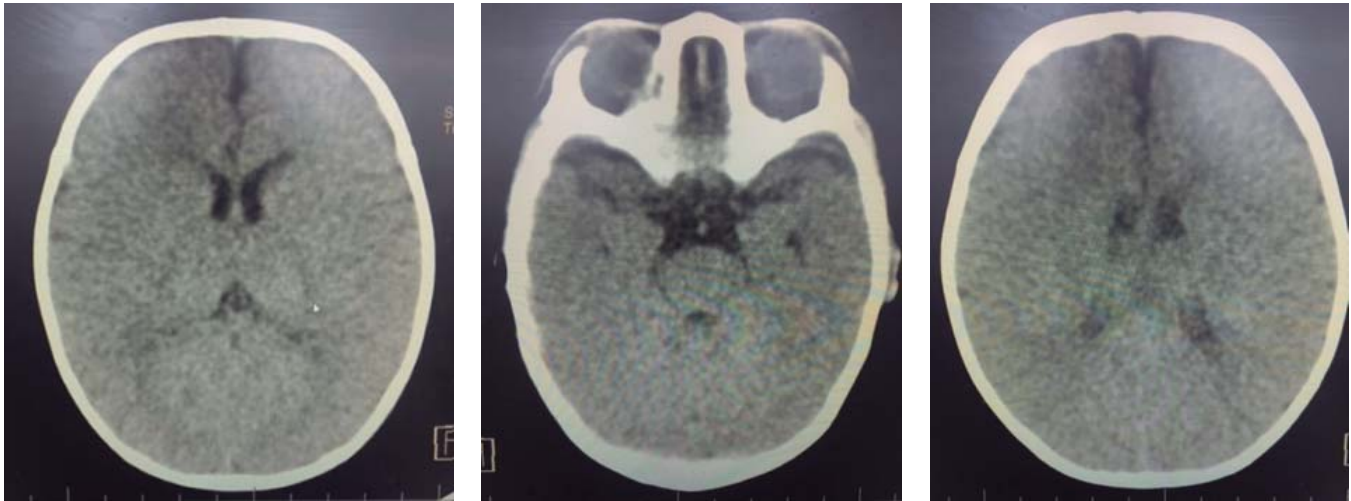


Figura 3. Tomografía de cráneo simple sin alteraciones, no se observan calcificaciones periventriculares.

## DISCUSIÓN

La infección por citomegalovirus es la infección perinatal más frecuente en países desarrollados; de 1 a 2.4% de los recién nacidos resultan infectados de forma congénita. La mortalidad de la infección por CMV congénita sintomática es de alrededor de 12%. Por lo general varios órganos están involucrados, el sistema nervioso central, la médula ósea, las vías respiratorias y el tracto gastrointestinal. La afectación del órgano focal atípico ocurre en otro 5% de los recién nacidos infectados (ventriculomegalia, atrofia óptica, osteítis, citopenia y hepatitis).<sup>8</sup>

Las poblaciones de pacientes con mayor incidencia de infección primaria incluyen lactantes alimentados al seno materno, preescolares, proveedores de atención en guarderías y adolescentes sexualmente activos.

La seroprevalencia del CMV muestra gran variedad geográfica y racial y tiende a ser más alta en América del Sur, África y Asia y la más baja en Europa Occidental y Estados Unidos. La seroprevalencia es más alta entre las personas que no son de raza blanca y entre los individuos de nivel socioeconómico más bajo.<sup>9</sup> Los factores responsables de la variación geográfica y racial en la seroprevalencia aún no se conocen por completo. La falta de conciencia pública sobre el CMV es una barrera importante para el control de la enfermedad.

En nuestro país hay pocos estudios de seroprevalencia para CMV; en 1993 se reportó una seroprevalencia de 91.6% en la población general de mujeres en edad reproductiva de la ciudad de Cuernavaca, Morelos, México. Otro estudio realizado en mujeres embarazadas de Mérida, Yucatán, reveló una seroprevalencia de 97% durante el primer trimestre; de estas mujeres, 58% fueron IgG positivas y 39% tenían IgG e IgM.<sup>7</sup> El estudio más reciente se efectuó en el

estado de Michoacán y evidenció 90.4% de mujeres embarazadas con serología positiva para IgG; de éstas 2.3% fueron reactivas también a IgM.

En la mayoría de los recién nacidos, la infección adquirida por CMV tiene un curso asintomático. Esto se debe a que la mayor parte de estas infecciones resultan de una reactivación del virus en la madre, de modo que el niño nace con anticuerpos protectores.

Los principales factores de riesgo de una presentación grave de la infección son el peso menor al nacimiento y la transmisión postnatal temprana del virus.<sup>10</sup> La infección sintomática puede manifestarse como neumonitis, hepatitis, enteritis<sup>11</sup> y con menos frecuencia, linfadenopatía o meningitis aséptica.

La hepatitis suele ser poco sintomática, manifestándose en la mayoría de los casos por hepatomegalia o hepatoesplenomegalia, ictericia leve y aumento moderado de transaminasas, aunque se han descrito casos graves con afectación multisistémica, hipertensión portal y progresión a cirrosis. Las transaminasas suelen alcanzar su valor máximo a las dos o tres semanas de la infección, disminuyendo a valores normales de cinco a seis semanas, aunque pueden permanecer elevadas durante meses.<sup>12</sup>

El diagnóstico se basa en el aislamiento del virus o la identificación de su genoma mediante PCR en muestras biológicas.

La detección de anticuerpos IgG anti-CMV en los primeros 9 a 12 meses de edad habitualmente traduce la transmisión transplacentaria de anticuerpos maternos. La determinación de anticuerpos IgM puede ser útil, pero su ausencia no descarta la presencia de una infección y su detección no la confirma con seguridad, pues la técnica puede tener falsos negativos y positivos.<sup>13</sup>

La detección del material genético del CMV mediante amplificación por PCR ha mostrado ser sensible para la identificación en una variedad de mues-

tras biológicas como orina, saliva, suero, sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), material de biopsia, heces o lavado broncoalveolar.<sup>14</sup>

Actualmente existen algunos antivirales específicos para este agente, pero la evidencia de la eficacia del tratamiento antiviral en niños con infección por CMV adquirida de forma postnatal es muy escasa y se basa en casos clínicos. El fármaco más utilizado ha sido ganciclovir intravenoso. La dosis recomendada es 12 mg/kg/día.

Algunos autores han observado mejoría clínica con ganciclovir en la infección adquirida grave en forma de síndrome séptico o afectación multisistémica y en las infecciones postnatales que cursan con hepatitis y colestasis,<sup>2</sup> neumonitis, enteritis y meningitis. En todos los casos el ganciclovir acortó el curso natural de la enfermedad. En contraposición a estas publicaciones, existen otras en las que estos problemas clínicos se resolvieron espontáneamente sin tratamiento antiviral.

A pesar de que la hepatitis aguda ocasionada por citomegalovirus es generalmente de curso benigno, en algunas ocasiones cuando se presenta de forma congénita o perinatal puede causar enfermedad hepática progresiva, cirrosis e incluso la muerte.

En la hepatitis el tratamiento produce un descenso rápido de la bilirrubina y de las transaminasas,<sup>2</sup> aunque se han descrito recaídas y el tratamiento antiviral no parece prevenir la progresión a hepatopatía crónica.

El ganciclovir tiene por lo regular efectos adversos, siendo el más frecuente la granulocitopenia, en los pacientes tratados debe realizarse un hemograma de control semanal. En nuestro paciente tratado no se evidenció tal efecto adverso. El tratamiento debe contraindicarse o suspenderse en caso de que la cifra de neutrófilos sea inferior a 500/mm<sup>3</sup>, al menos transitoriamente hasta su recuperación espontánea o mediante tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos.

El resultado de la infección por CMV es impredecible. La respuesta inmunológica celular desempeña un papel importante en el control de la infección por CMV.<sup>2</sup>

En los estudios sobre la duración del tratamiento con ganciclovir, los rangos de tratamiento van de dos semanas a tres meses de administración. A pesar del tratamiento hay reportes de casos con recaídas, persistencia de hepatomegalia y cambios histopatológicos en las biopsias hepáticas 12 meses después del tratamiento.

Aunque el tratamiento con ganciclovir en niños inmunocompetentes sigue siendo controvertido, se sabe que se asocia a una recuperación más rápida de los síntomas y a los hallazgos relacionados con la hepatitis en los casos agudos no colestásicos y colestáticos.

En nuestra opinión, hasta que la indicación del tratamiento con ganciclovir sea consensuada y esté

bien definida, cada paciente debe tener una evaluación personalizada y se debe aplicar tratamiento a aquéllos con enfermedad progresiva o que no respondieron al tratamiento de apoyo. Las investigaciones aleatorias multicéntricas son necesarias para determinar las indicaciones para el tratamiento con ganciclovir.

En nuestro caso, el paciente se presentó con un incremento de bilirrubinas y enzimas hepáticas de más de tres veces el valor normal para su edad, lo que se catalogó como una hepatitis grave. Con base en la literatura que describe casos con progresión a falla hepática y cirrosis, se decidió administrar el tratamiento específico con ganciclovir. No contamos con PCR seriada para evaluar la negativización de la misma, por lo que se decidió aplicar tratamiento por seis semanas con el antiviral, notando una disminución importante de los niveles de bilirrubinas y de enzimas hepáticas y clínicamente con disminución de la ictericia, desapareciendo las heces acólicas y la coluria.

El motivo de describir este caso es demostrar la buena evolución mostrada en nuestro paciente con el uso del antiviral, recordando que en casos de daño a órgano blanco, si bien existe controversia sobre su uso, no se ha demostrado ningún estudio contundente en el que exista una contraindicación franca para su empleo y sí está bien establecida la posible prevención de hipoacusia neurosensorial con el uso de ganciclovir. En este caso valorado por audiología durante su internamiento no se detectaron alteraciones auditivas a su egreso.

## CONCLUSIÓN

Al diagnosticar infección congénita por citomegalovirus es importante descartar afectación sistémica, esto es, involucramiento de sistema nervioso central, pulmones e intestinos y la secuela más común en presentarse es la hipoacusia neurosensorial, por lo que requiere un equipo multidisciplinario de especialistas para un abordaje integral del paciente.

En este caso, la infección sólo se presentó con afectación hepática, lo cual favorece el pronóstico a largo plazo de nuestro paciente.

Por ningún motivo debe considerarse la ictericia al nacimiento como algo fisiológico y benigno, se necesita realizar abordaje tanto de causas infecciosas como no infecciosas para evitar secuelas que puedan prevenirse con un tratamiento oportuno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mandell G, Bennett J, Dolin R, Kevin G. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia (Pa): Elsevier Churchill Livingstone, 2010.
2. Tezer H, Seçmeer G, Kara A, Ceyhan M, Cengiz AB, Devrim I et al. Cytomegalovirus hepatitis and ganciclovir treatment in immunocompetent children, *Turk J Pediatr*, 2008; 50 (3): 228-234.



3. Alarcón Allen A, Baquero-Artigao F. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección postnatal por citomegalovirus, *An Pediatr (Barc)*, 2011; 74 (1): 52.e1-52.e13.
4. Remington J, Klein J, Wilson C, Nizet V, Maldonado Y. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.
5. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding, *Lancet*, 2001; 357 (9255): 513-518.
6. Jim WT, Shu CH, Chiu NC, Kao HA, Hung HY, Chang JH et al. Transmission of cytomegalovirus from mothers to preterm infants by breast milk, *Pediatr Infect Dis J*, 2004; 23 (9): 848-851.
7. González-García CL, Reyes-Méndez MA, Ortega-Pierres LE, Rodríguez-Sánchez AP, Sandoval-Guido V, Sereno-Coló JA. Seroprevalencia y detección de infección primaria por citomegalovirus mediante prueba de avidéz IgG en el primer trimestre de embarazo, *Salud Pública Mex*, 2014; 56 (6): 619-624.
8. Vančíková Z, Kučerová T, Pelikán L, Zikmundová L, Priglová M. Perinatal cytomegalovirus hepatitis: to treat or not to treat with ganciclovir, *J Paediatr Child Health*, 2004; 40 (8): 444-448.
9. Swanson E, DO, Schleiss MM. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection, *Pediatr Clin North Am*, 2013; 60 (2): 1-17.
10. Maschmann J, Hamprecht K, Dietz K, Jahn G, Speer CP. Cytomegalovirus infection of extremely low-birth weight infants via breast milk, *Clin Infect Dis*, 2001; 33 (12): 1998-2003.
11. Kumar ML, Nankervis GA, Cooper AR, Gold E. Postnatally acquired cytomegalovirus infections in infants of CMV-excreting mothers, *J Pediatr*, 1984; 104 (5): 669-673.
12. Ozkan TB, Mistik R, Dikici B, Nazlioglu HO. Antiviral therapy in neonatal cholestatic cytomegalovirus hepatitis, *BMC Gastroenterol*, 2007; 7: 5-9.
13. Stagno S, Tinker M, Elrod C. Immunoglobulin M antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmunoassay in the diagnosis of cytomegalovirus infections in pregnant women and newborn infants, *J Clin Microbiol*, 1985; 21 (6): 930-935.
14. Warren WP, Balcarek K, Smith R, Pass RF. Comparison of rapid methods of detection of cytomegalovirus in saliva with virus isolation in tissue culture, *J Clin Microbiol*, 1992; 30 (4): 786-789.

Correspondencia:

**Dra. Laura Beatriz Mejía Caballero**

E-mail: oth\_laura@hotmail.com