

Respuesta al caso clínico: recién nacido con hepatoesplenomegalia y exantema¹

Response to the clinical case: newborn with hepatosplenomegaly and exanthema

¹ Sección a cargo del Doctor Giancarlo Hernán Cristerna Tarrasa.

Respuestas a la sección.

1. c)
2. a)
3. d)
4. a)
5. b)

CONTINUACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Considerando los hallazgos clínicos se solicitó abordaje dirigido ante la sospecha de infección congénita por citomegalovirus (CMV). Se reportó reacción en cadena de la polimerasa (PCR) sérica positiva para CMV con 332,233 copias/mm³. Posterior a la corrección de trombocitopenia se inició tratamiento con ganciclovir intravenoso. En el ultrasonido transfontanelar se reportó calcificación en corona radial izquierda, ventrículos laterales asimétricos y hemorragia subaracnoidea. Presentó crisis convulsivas que ameritaron tratamiento antiepiléptico y cursó con hepatopatía y síndrome colestásico que requirió tratamiento con colerético y esteroide sistémico. Fondo de ojo normal y en los potenciales auditivos de tallo cerebral se evidenció hipoacusia neurosensorial profunda de oído derecho. Mejoría progresiva de recuento plaquetario y resolución de dermatosis. Luego de dos semanas de tratamiento con ganciclovir se observó una reducción de carga viral a 23,216 copias/mm³, se realizó cambio de tratamiento a valganciclovir vía oral hasta completar seis meses. No se reportaron efectos adversos

durante la monitorización de los mismos. Continuó seguimiento por Infectología, Audiología, Oftalmología y Rehabilitación.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

La infección congénita por CMV es la infección congénita más común dentro de los agentes que forman parte del acrónimo TORCH, afectando de 0.2 a 2% de todos los recién nacidos vivos, dependiendo la región geográfica.¹ La seroprevalencia de CVM en mujeres en edad fértil en México es cercana a 90%.² El riesgo de transmisión fetal depende de múltiples factores como el momento de adquisición materna del CVM, donde el riesgo de transmisión al feto en primoinfección es de 30 a 35%, siendo menor en reactivación/reinfección de CMV con riesgo de 0.5-1%.³

Aproximadamente 90% de los recién nacidos (RN) con CMV congénito son asintomáticos, sin embargo, se estima que de 10-15% de éstos presentan riesgo de desarrollar secuelas como hipoacusia que usualmente se identifica en los primeros dos años de vida.¹ En 10% de los RN sintomáticos las manifestaciones clínicas de CMV suelen ser multisistémicas, producto de la replicación viral en el sistema retículo endotelial y principalmente del sistema nervioso central (SNC).³

Se puede definir con base en la gravedad de los síntomas como enfermedad leve, aquellos pacientes con uno o dos signos o síntomas como petequias, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, anemia,



leucopenia, elevación de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia o peso bajo para edad gestacional sin microcefalia. Enfermedad moderada con más de dos signos clínicos o más de dos semanas de persistencia de síntomas. La enfermedad grave incluye pacientes con afectación del sistema nervioso central (SNC) como coriorretinitis, microcefalia o neuroimagen compatible con enfermedad por CMV congénito o con presentación clínica potencialmente mortal.⁴

Al nacimiento, 58% presenta peso bajo para edad gestacional y de 33-50% restricción del crecimiento intrauterino.⁵ El involucro del SNC es una de las manifestaciones más importantes. La infección por CMV *in utero* causa encefalitis aguda focal que afecta tanto a la sustancia blanca como a la sustancia gris, donde la resolución condiciona calcificaciones intracraneales, generalmente de distribución periventricular, lesiones en sustancia blanca y defectos en la migración cortical. Se observa la microcefalia de 21-50% y crisis convulsivas en 7%, así como coriorretinitis de 10-25% secundaria a inflamación local, cicatrización que puede llevar a la ceguera.^{1,5}

Las anomalías hematopoyéticas son comunes. Púrpura o petequias se observan en 58-72% de los pacientes y trombocitopenia en 50-75%, con cifras por debajo de 50,000 en 53% de los casos secundarios a la disminución de la producción de plaquetas debido a la afectación de médula ósea. En toxoplasmosis congénita, la trombocitopenia se presenta hasta en 40% de los pacientes siendo el principal diagnóstico diferencial, mientras que en la infección congénita por *Treponema pallidum*, la manifestación hematológica más común es anemia hemolítica en 50 a 90% de los casos.¹

En este caso clínico destaca la importante afectación hepática. Si bien en toxoplasmosis congénita puede presentarse hepatomegalia, la hepatitis manifestada con elevación de transaminasas, hiperbilirrubinemia directa y hepatomegalia se observa de modo frecuente en pacientes con CMV congénito en 40-60%, sugiriendo ésta como primera posibilidad.¹ La colestasis intrahepática y esplenomegalia congestiva son secundarias al atrapamiento plaquetario y eritrocitario con consecuente elevación de bilirrubina total, elevación de transaminasas 15% e ictericia 30-60%.^{1,3,6}

El síndrome de «blueberry-muffin baby» es una presentación poco común en CMV congénito.^{7,8} Se ha descrito en otras infecciones congénitas como rubéola, toxoplasmosis congénita e infección por

parvovirus B-19, así como secundario a causas no infecciosas como anemia hemolítica, neuroblastoma o histiocitosis de células de Langerhans.⁷ El exantema se caracteriza por lesiones generalizadas maculopapulares de coloración eritematovioláceas, secundarias a hematopoyesis extramedular⁹ que suelen resolverse en días o semanas.

Como diagnósticos diferenciales en infección congénita por *Toxoplasma gondii*, en un bajo porcentaje pueden presentar un exantema inespecífico siendo maculopapular, no obstante, las petequias o púrpura, así como el síndrome de *blueberry muffin* se observa en casos excepcionales. En sífilis congénita, las manifestaciones cutáneas en la primera semana de vida son el pénfigo palmoplantar hasta en 35%.¹

La sordera neurosensorial es una de las secuelas más importantes por la infección congénita de CMV y es la principal causa de sordera de origen infeccioso a nivel global. La sordera se caracteriza por ser neurosensorial y progresiva, puede ser uni o bilateral y en 20% de los casos se instaura de manera tardía.^{1,3} Al nacimiento, de 9-13% de pacientes asintomáticos la presentan en comparación con 58% en pacientes sintomáticos.³ En pacientes asintomáticos es bilateral en 43% y progresiva en 9%, mientras que en sintomáticos es bilateral en 70%, progresiva en 18-63% y con hipoacusia grave a profunda en cerca del 80% de los casos.^{3,10}

El diagnóstico de CMV congénito debe basarse en la detección del virus por PCR en orina, saliva o sangre en las primeras dos o tres semanas de vida, ya que después de este tiempo se dificulta distinguir entre infección congénita e infección perinatal o postnatal.³ Se prefiere la detección en orina ante los posibles falsos positivos en saliva por la excreción de CMV por leche materna y en sangre, puesto que la viremia es transitoria.³ La serología IgG e IgM puede ser útil en el diagnóstico con adecuada interpretación. Los anticuerpos tipo IgG maternos son transferidos por vía placentaria y suelen disminuir alrededor del cuarto al noveno mes postnatales en ausencia de infección al RN.⁴ Los RN con CMV congénito presentan títulos de IgG cuatro veces mayores que los maternos acompañado de IgM positiva, sin embargo, pueden elevarse en infección peri o postnatal, por lo que la detección de CMV por PCR es el diagnóstico definitivo.^{1,3,5}

Se deben solicitar estudios de imagen para identificar anomalías en SNC. La tomografía simple es el estudio con mayor sensibilidad

para la detección de calcificaciones cerebrales, no obstante, la accesibilidad y necesidad de sedación del paciente hacen que el ultrasonido transfontanelar tenga un papel importante.³ Se debe realizar valoración por oftalmología para identificar lesiones sugestivas como coriorretinitis, cataratas, coloboma y cicatrices retinianas, así como potenciales auditivos evocados de tallo cerebral para identificar sordera.^{1,5} La valoración por rehabilitación es fundamental para seguimiento en los primeros años de vida.

El tratamiento de CMV congénito se encuentra dirigido a la prevención de la sordera neurosensorial y mejoría de desenlace en el neurodesarrollo.³ Todos los pacientes con infección sintomática deben recibir tratamiento. La terapia de elección actualmente es valganciclovir vía oral por seis meses.^{3,4} Tiene la ventaja de administrarse vía oral, con adecuada biodisponibilidad y menor porcentaje de efectos adversos en comparación con ganciclovir como neutropenia 25 contra 63%. Este tratamiento ha demostrado tres veces más posibilidades de mejoría de la audición y 65% más probabilidad de mejorar el neurodesarrollo en comparación al tratamiento de seis semanas.¹¹ El ganciclovir intravenoso se debe reservar para pacientes con infección grave e incapacidad para tolerar la vía oral.⁴

El tratamiento para pacientes con sordera neurosensorial aislada como única manifestación se encuentra en debate. Si bien la Academia Americana de Pediatría (AAP, por sus siglas en inglés), no recomienda el tratamiento de rutina, la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas (ESPID) la considera como manifestación de afectación al SNC y ya que el tratamiento tiene como objetivo prevenir la sordera, sugieren ofrecer tratamiento, por lo que no hay una indicación de rutina y debe valorarse cada caso en particular.⁴ En pacientes asintomáticos no se justifica el tratamiento, ya que los efectos adversos sobrepasan el posible beneficio clínico.^{1,3,4}

Como parte del seguimiento, los pacientes con CMV congénito deben contar con evaluación por audiología cada tres a seis meses en el primer año de vida, cada seis meses hasta los tres años y cada año hasta los seis años,^{3,4} así como evaluación oftalmológica anual hasta los cinco años, seguimiento por infectología hasta los dos años de vida⁴ y rehabilitación en los primeros años de vida.

Actualmente no hay medidas eficaces para la prevención congénita por CMV. Para prevenir la primoinfección materna en madres seronegativas, se recomienda evitar el contacto con saliva y no compartir utensilios con lactantes, así como higiene de manos después de cambios de pañal de niños pequeños, especialmente aquellos que acuden a guardería.⁴ Existen diversos candidatos en el desarrollo de vacunas contra CMV como vacuna de replicación condicional V160 (MSD), glucoproteína B (gB) recombinante (Sanofi), vector viral no replicativo con gB y antígeno pp65 (Hookipa Pharma), donde pruebas preliminares de ensayos de fase II han demostrado prevención de adquisición del CMV en mujeres seronegativas expuestas, y vacunas en fase I como gB recombinante de cepa AD159 (GlaxoSmithKline), RNA mensajero en nanopartículas lipídicas (Moderna) y gB basada en partículas envueltas similares a virus o VLP's (VBI Vaccines). Por el momento aún no hay datos de ensayos fase III.¹²

REFERENCIAS

1. Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, Remington JS, Klein JO. Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn infant. 8th edition, Elsevier, 2016.
2. Mavil L, De Silva E, Rubio M, Vera. Prevalencia de anticuerpos totales e IgM para citomegalovirus en población donadora zona norte del Valle de México. XXXI Jornada Annual de Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología. 1991.
3. Pesch M, Kunoushek K, McKee M y cols. Congenital cytomegalovirus infection clinical updates. BMJ. 2021; 373: n1212. doi: 10.1136/bmj.n1212.
4. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D y cols. Congenital cytomegalovirus: a european expert consensus statement on diagnosis and management. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36 (12): 1205-1213.
5. Satigeral P, Kourchenko H, Chacón JC, Salmerón G. Infección por Citomegalovirus. *Infectología Neonatal*. 2a edición. [pre-print].
6. Gomila A, Rivas N, López E. Infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69
7. Mehta V, Balachandran C, Lonikar V. *Blueberry muffin* baby: a pictorial differential diagnosis. *Dermatol Online J*. 2008; 14 (2): 8.
8. Martins S, Rocha G, Silva G y cols. (2011). *Blueberry Muffin* Baby, Apresentação Rara de Infecção Congénita por Citomegalovirus. *Acta Med Port*. 2011; 24 (S3): 703-708.
9. Kaleta K, Kłosowicz A, Juško N, Kapińska-Mrowiecka M. *Blueberry muffin* baby syndrome. A critical primary sign of systemic disease. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022; 39 (2): 418-420.
10. Palma S, Roversi MF, Bettini M, y cols. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection: an 11-

year retrospective study based on laboratory database of a tertiary paediatric hospital. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2019; 39 (1): 40-45.

11. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, y cols. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. N Engl J Med. 2015; 372 (10): 933-943.
12. Plotkin SA, Wang D, Oualim A, y cols. The status of vaccine development against the human cytomegalovirus. J Infect Dis. 2020; 221 (Suppl 1): S113-S122.

Financiamiento: declaramos no tener ningún tipo de financiamiento al realizar esta publicación.

Conflicto de intereses: declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Correspondencia:

Itzel Villanueva García

E-mail: itzel.villanueva.g@gmail.com

Ver caso clínico y preguntas
<https://dx.doi.org/10.35366/113209>