

Infección congénita por citomegalovirus. Pautas para su diagnóstico

Juvenal Gutiérrez Moctezuma,* Minerva J. Albores Aranda,** Elsa Solórzano Gómez,*** José Antonio Venta Sobero,*** Mónica Gutiérrez Cadena****

RESUMEN

Objetivo: informar de la experiencia clínica con relación al diagnóstico de la infección congénita por citomegalovirus (CMV).

Material y métodos: se analizaron las historias clínicas de 11 niños en los que se sospechó la infección por CMV y los resultados de la investigación clínica.

Resultados: al ser enviados para estudio neurológico no se sospechó que los niños tuvieran infección por citomegalovirus. Clínicamente presentaron microcefalia (8/11), déficit motor espástico (9/11), convulsiones (8/11), hipoacusia (4/9). Serológicamente todos mostraron IgG elevada y en dos IgM positiva; uno falleció por enfermedad activa (neumonitis). La tomografía craneal computada mostró calificaciones periventriculares en dos niños, la atrofia corticosubcortical en nueve de los 11 y colpocefalia en uno; un quiste porencefálico frontal izquierdo se encontró

en otro. De tres estudios de resonancia magnética se encontraron dos normales y uno mostró hiperintensidades en la sustancia blanca bilateral en T2 y en los ganglios basales.

Conclusiones: en la población de niños hospitalizados la frecuencia de esta infección fue de 2.5%. El hecho de no sospechar la enfermedad retrasa el envío de los pacientes a las unidades hospitalarias de tercer nivel. Los datos de alerta son: microcefalia, hipotonía, y convulsiones. Las pruebas de escrutinio identifican a los pacientes asintomáticos con riesgo de secuelas.

Palabras claves: citomegalovirus, infección neonatal, diagnóstico.

Dentro de las infecciones que constituyen el complejo TORCH, la más frecuente es la ocasionada por el citomegalovirus (CMV),¹⁻³ ésta tiene la particularidad de da-

SUMMARY

Objective: To report the clinical experience in the diagnosis of congenital infection of cytomegalovirus.

Material and method: Clinical records of 11 patients with clinical suspicion of this infection, were review.

Results: None had cytomegalovirus suspicion. Main findings were: microcephaly (8/11), spastic motor deficit (9/11), convulsions (8/11), hipoacusia (4/9). All seric IgG titles were elevated and IgM was positive in two patients; one of them died from active disease (pneumonitis). Cranial computed scan showed periventricular calcifications in 2/11, cortico-subcortical atrophy in 9/11, colpocephaly 1/11 and left frontal porencephalic cyst in 1/11. Three magnetic resonance image were performed, two were normal and the other one showed bilateral hyperintensities in the white substance in T2, and in the basal ganglia.

Conclusions: Frequency of this infection in our hospitalized population had a 2.5%. Since the disease was not suspected in the referal units, did not send patients on time to a third level unit. Suspicion signs are microcephaly, hypotony, and convulsions.

Subependimal calcifications are not always demonstrated in the computed tomography scan. Serological scrutiny should be useful in identifying asymptomatic patients with irreversible sequela risk.

Key words: Cytomegalovirus, neonatal infection, diagnosis.

ñar múltiples órganos y principalmente al sistema nervioso central (SNC). Como consecuencia afecta el neurodesarrollo y es causa de una elevada mortalidad, que llega a ser de 20-30%.^{2,3} Cuando existe seropositividad a la prueba de TORCH, pero la enfermedad es asintomática, 10-15% de los niños afectados desarrollan secuelas en los primeros dos años de vida.¹ Esta forma clínica es diez veces más frecuente que la enfermedad clínica.

Desde el punto de vista neurológico se caracteriza por las siguientes manifestaciones: microcefalia, hi-

* Jefe de Servicio de Neurología Pediátrica

** Médico Ex Residente

*** Médicos Adscritos

**** Médico General

Centro Médico Nacional «20 de Noviembre», ISSSTE.
México, D.F.

poacusia, trastornos motores, retardo mental y convulsiones.¹ La infección congénita no siempre es reconocida por los médicos que establecen el primer contacto con estos pacientes, sobre todo por que las manifestaciones pueden variar de acuerdo a la edad en que los niños son vistos por primera vez.

El hecho de que la embarazada haya presentado durante la gestación una amenaza de aborto o bien un síndrome parecido a mononucleosis, o que al nacer el neonato sea prematuro o de peso bajo, con microcefalia, ictericia, hepatoesplenomegalia, o sepsis sin germen aislado pueden ser datos orientadores para pensar en el diagnóstico de infección congénita por CMV. En edades posteriores las alteraciones en el neurodesarrollo, en lo relativo a las habilidades motoras, del lenguaje (por hipoacusia) y las convulsiones,^{4,5} permiten sospechar la enfermedad. Por todo esto, el diagnóstico suele ser difícil y el abordaje multidisciplinario se difiere con frecuencia.

Los casos que aquí se informan tienen como finalidad el ejemplificar esta dificultad para el diagnóstico con el propósito de orientar al médico de primer contacto para que piense en la enfermedad. Por otra parte, cuando la infección está activa, además de establecer el diagnóstico es posible ofrecer acciones de rehabilitación, seguimiento y medidas preventivas para la familia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisó la historia clínica de 11 pacientes enviados al servicio de neurología por sospecha de infección congénita por CMV, vistos en el periodo comprendido de junio de 1994 a marzo de 1997. Sus edades estuvieron comprendidas entre 15 días y 19 meses; siete fueron mujeres y cuatro hombres.

Se consideraron como criterios de inclusión los siguientes: presencia durante la gestación de amenaza de aborto y/o un síndrome parecido a mononucleosis; peso bajo al nacer, prematuridad, microcefalia, ictericia, plquetopenia con o sin púrpura y hepatoesplenomegalia, así como también la determinación positiva de IgG para CMV, después del primer mes de edad y que a su vez fuese positiva en la madre.

En los niños mayores se consideraron: microcefalia, crisis epiléptica, retraso psicomotor o retraso en la adquisición del lenguaje.

Los criterios de exclusión fueron: microcefalia debida a asfixia perinatal, así como la evidencia por infección debida a otro agente del complejo TORCH, como rubéola o toxoplasmosis.

Se tomaron en cuenta los siguientes datos: diagnóstico de envío por parte de la unidad de referencia, edad del paciente al iniciar el estudio para diagnóstico, su

sexo, el estado de salud de la madre durante el embarazo del niño en estudio, la edad de gestación al nacimiento, somatometría, calificación de Apgar, desarrollo psicomotor, manifestaciones clínicas, examen neurológico, los resultados del estudio de fondo de ojo, los resultados de determinaciones de anticuerpos IgM e IgG para CMV en el niño y en la madre, la búsqueda del virus en la orina, potenciales auditivos del tallo y visuales, así como los hallazgos de la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética del cráneo.

RESULTADOS

Cinco pacientes fueron enviados por microcefalia, de ellos, dos fueron enviados además por retraso en el desarrollo psicomotor. Tres fueron referidos por convulsiones y tres «para valoración neurológica».

En cinco hubo el antecedente de amenaza de aborto en el primer trimestre del embarazo y en uno la amenaza de parto prematuro, eventos en los que la madre fue tratada médicaamente. Ninguna madre tuvo el antecedente de cuadro similar al de la mononucleosis durante la gestación, pero sí informaron haber padecido infecciones de las vías respiratorias altas y de las vías urinarias, además de leucorrea. Tres niños fueron de pretérmino (de 37, 35 y 28 semanas). Cinco tuvieron peso bajo al nacer y tres eran de término, dos de éstos con peso de 2,500 g; de los pretérminos uno tuvo 2,050 g y los otros dos registraron 1,050 g y 1,950 g, respectivamente. Ninguno presentó asfixia. Nueve tuvieron desarrollo alterado (*Cuadro 1*).

Manifestaciones clínicas

Se encontró microcefalia en ocho, convulsiones también en ocho y déficit motor, de tipo espástico, en nueve. Uno presentó hipotonía central. No se observaron datos de coriorretinitis; un paciente tuvo catarata bilateral. Otro presentó hemorragia puntiforme y en dos se observó atrofia óptica parcial. Tres de los niños, con edades de tres meses (caso 5), 19 meses (caso 10) y 7 meses (caso 11), tuvieron infección sintomática activa; uno de éstos (casos) presentó microcefalia, hepatomegalia, neumonitis, petequias y plquetopenia de 10,000 por mm³, además de que su estudio de orina, en busca de cuerpos de inclusión, por CMV, fue positivo y la IgM fue también positiva. Este paciente recibió tratamiento con ganciclovir. El caso 10 tuvo microcefalia, convulsiones, neumonitis y sepsis sin germen aislado; su estudio de orina fue negativo, igual que el de IgM; tuvo además cardiopatía. Ambos casos fallecieron por complicaciones agregadas y sólo se hizo autopsia en el caso 10. Por otra parte, el caso 11 tuvo convulsiones de difícil control (Síndrome de West) y retraso en el desarrollo psicomotor (*Cuadro 2*).

Cuadro 1. Antecedentes y hallazgos clínicos en 11 pacientes con sospecha de infección congénita por CMV.

Caso	Edad (meses)	Sexo	A. perina t.	E. gest. (semana)	Peso* (g)	DSM	Manifestaciones clínicas
1	8	F	IVRS	40	2,500	Alterado	Microcefalia hipertonía
2	19	M	IVU	38	2,800	Alterado	Microcefalia hipertonía
3	14	F	AA	40	2,900	Alterado	Microcefalia hipertonía
4	3	M	AA, IVRS	37	2,675	Alterado	Microcefalia convulsiones hipertonía
5	3	F	AA, APP	28	1,050	Alterado	Microcefalia convulsiones
6	25 días	F	Leucorrea	40	2,500		Convulsiones hipertonía
7	6m	M	AA, IVU	35	1,950	Alterado	Microcefalia convulsiones hipertonía
8	15 días	F	IVU	40	3,125	Alterado	Microcefalia convulsiones hipertonía
9	6	F	AA, IVU	40	3,800		Convulsiones hipertonía
10	19	M	APP	40	2,050	Alterado	Microcefalia convulsiones hipertonía
11	7	F	IVU	40	3,100	Alterado	Convulsiones hipotonía

*Al nacimiento. F: Femenino. M: Masculino. IVRS: Infección de Vías Respiratorias Superiores. IVU: Infección de Vías Urinarias. AA: Amenaza de Aborto. APP: Amenaza de Parto Prematuro. DSM: Desarrollo Psicomotor.

Hallazgos de laboratorio

La determinación de IgG para CMV fue positiva en todos los casos, tanto en el niño como en la madre; en los casos 6 y 8 la medición tomada en cuenta fue la realizada después del mes de edad. La IgM fue negativa en todos los pacientes con excepción del caso 5 y el caso 11 (Cuadro 2). En tres niños se reportó IgG positiva para herpes con títulos que variaron entre 1,000 y 3,400. En los pacientes en los que se sospechó que tenían una infección sintomática activa se buscaron en la orina cuerpos de inclusión para CMV, siendo el estudio positivo en uno (caso 5).

Hallazgos electrofisiológicos

Los potenciales evocados auditivos mostraron hipoaacusia unilateral en tres pacientes y bilateral en dos (casos 8 y 10). Los potenciales evocados visuales fueron anormales en un solo niño.

Estudios de neuroimagen

La TAC de cráneo mostró calcificaciones periventriculares en dos niños, atrofia corticosubcortical en siete, col-

pocefalia en uno y quiste porencefálico frontal izquierdo en uno. En dos no hubo alteraciones en la TAC de cráneo (Cuadro 5). A tres se les hizo IRM de cráneo, dos de las cuales no mostraron alteraciones y en el otro caso se observaron hiperintensidades en el T2 en la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales y en los ganglios basales, así como atrofia subcortical (Cuadro 3 y figuras 1 y 2).

Hallazgos de autopsia

Sólo a un niño, de los dos que murieron, se le practicó autopsia (caso 10); en él se encontró cardiopatía congénita del tipo de drenaje anómalo y neumopatía por CMV.

DISCUSIÓN

Un hallazgo comúnmente informado es el de que la infección del SNC por CMV, adquirida *in utero*, produce microcefalia. Los 11 casos estudiados la tuvieron, sin embargo al ser enviados a neurología, los médicos que los remitieron para estudio no pensaron que la microcefalia pudiera obedecer a esta enfermedad.

Cuadro 2. Determinación de anticuerpos contra CMV y búsqueda cuerpos de inclusión por CMV en orina, en 11 pacientes con sospecha de infección congénita por CMV.

Caso	Suero		LCR	IgM	Orina**	IgG materno
	IgG*	IgM				
1	30,000	Negativo	(-)	(-)	(-)	Positivo
2	11,000	Negativo	(-)	(-)	(-)	Positivo
3	13,877	Negativo	(-)	(-)	(-)	Positivo
4	1,050	Negativo	(-)	(-)	(-)	Positivo
5	21,600	Positivo	(-)	(-)	Positivo	Positivo
6	6,740	Negativo	(-)	(-)	(-)	Positivo
7	27,000	Negativo	(-)	(-)	(-)	Positivo
8	8,990	Negativo	(-)	(-)	(-)	Positivo
9	28,000	Negativo	(-)	(-)	(-)	Positivo
10	3,000	Negativo	(-)	(-)	Negativo	Positivo
11	267	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo

*IgG: Las determinaciones se expresan en UI/mL, siendo positivo con títulos mayores a 6 UI/mL. ** Búsqueda de cuerpos de inclusión por CMV en orina. LCR: Líquido Cefalorraquídeo, (-): No se realizó.

Cuadro 3. Hallazgos de neuroimagen y de potenciales en 11 pacientes con sospecha de infección congénita por CMV.

Casos	TAC de cráneo	IRM de cráneo	PPAT	PPV
1	Calcificaciones PV	(-)	Normal	Normal
2	Atrofia corticosubcort.	Normal	Hipoacusia unilateral	Retraso en la cond. ojo izq.
3	Atrofia corticosubcort colpocefalia	(-)	Normal	Normal
4	Normal	(-)	Hipoacusia unilateral	Normal
5	Atrofia corticosubcort	(-)	Hipoacusia unilateral	Normal
6	Quiste porencef. izq.	(-)	Normal	Normal
7	Atrofia corticosubcort calcificaciones PV	Hiperintensidades en la sust. blanca en el T2	Normal	Normal
8	Atrofia corticosubcort	Normal	Hipoacusia bilateral	Normal
9	Normal	(-)	Normal	Normal
10	Atrofia corticosubcort	(-)	Hipoacusia bilateral	Normal
11	Atrofia corticosubcort	(-)	Normal	Normal

TAC: Tomografía. IRM: Imagen por Resonancia Magnética. PPAT: Potenciales Provocados Auditivos de Tallo. PPV: Potenciales Provocados Visuales. (-): No se realizó.

Aunque la edad de los niños al ser enviados para diagnóstico fue en la mayoría de los pacientes (7/11) después de los seis meses de edad, tenían clara evidencia de que las lesiones eran de origen perinatal; los hallazgos de microcefalia,

prematurez y retraso en el crecimiento intrauterino, en ausencia de otros factores de riesgo, así como la positividad de anticuerpos IgG para CMV en la madre, pudieron haber orientado el diagnóstico a una edad temprana.

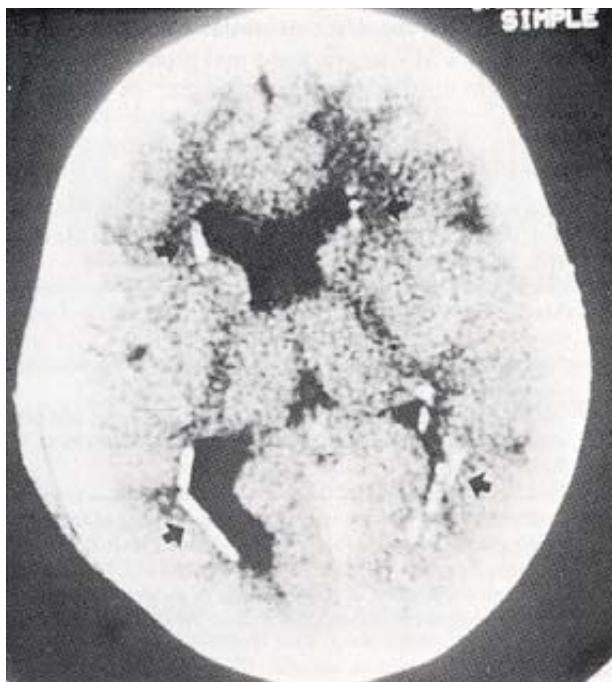


Figura 1. Corte axial de tomografía axial computarizada de cráneo, en la fase simple, que muestra ligera dilatación ventricular y calcificaciones subependimarias bilaterales simétricas, característica de la infección por citomegalovirus (señaladas con flecha negra).

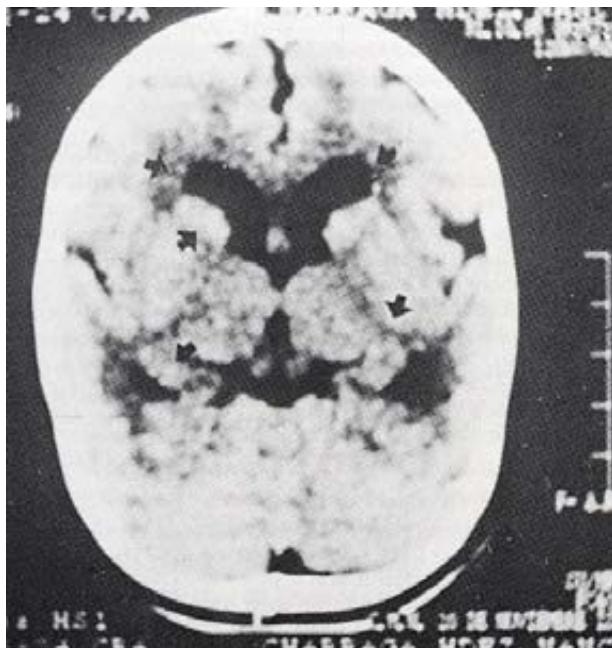


Figura 2. Corte axial de tomografía axial computarizada, en la fase simple, de otro paciente, que muestra moderada atrofia corticosubcortical y calcificaciones puntiformes subependimarias (señaladas con flecha negra).

El segundo hallazgo importante fue la alteración en el tono muscular, la que en cuatro pacientes se presentó como encefalopatía fija de tipo espástico y en cinco como signo de alarma; dicha alteración se ha informado con una frecuencia de 70%, y en los niños en estudio estuvo presente en 9/11. Un paciente (caso 11) tuvo hipotonía central.

Consideramos conveniente hacer notar que la alteración en el tono es una manifestación que puede presentarse tardíamente y que junto con la hipoacusia neurosensorial que se observó en cinco niños y la coriorretinitis, son descubrimientos que pueden observarse después del segundo año de la vida, en pacientes asintomáticos y en caso de estar ya presente puede progresar a un grado más profundo.^{1,4-7}

Otro síntoma importante fue la presencia de convulsiones que se presentaron en ocho de los niños; éstas pueden presentarse como parte del cuadro clínico, ya sea como consecuencia del daño que ocasionan a las neuronas debido a la vasculitis que produce zonas de infarto, o bien por las calcificaciones que se localicen en zonas elocuentes. También se reconoce el hecho de que el CMV es capaz de producir atrofia corticosubcortical, tal como se vio en pacientes por hipoperfusión, e interferir con la migración neuronal y ocasionar defectos de este tipo, como en el caso 3 que tuvo colpocefalia. Así mismo, el citomegalovirus es capaz de modificar la mielinización mediante un proceso mielinoclástico, esto se observa como zonas de hipointensidad en la sustancia blanca en estudios de IRM, como se encontró en el paciente 7.^{3,8-11} Un hallazgo informado por varios autores es el de hipoplasia cerebelosa,¹² dato que no se encontró en nuestra serie.

Con relación a las manifestaciones oculares, la hemorragia puntiforme y la atrofia óptica pudieran asociarse a infección por el CMV, pues ya han sido observadas en otras series.^{4,13} Las cataratas, como las observadas en el caso 2, se asocian más a infección congénita por rubéola pero también pueden encontrarse en infección congénita por el CMV, aunque de manera excepcional.⁸ Los anticuerpos contra rubéola, en ese caso, fueron negativos en el niño y en la madre. La coriorretinitis no ha sido asociada a la gravedad de las manifestaciones, como se confirmó en el caso número 5, que presentó casi todas las manifestaciones clínicas que se describen: retardo en el crecimiento intrauterino, prematuerza, microcefalia, neumonitis, hepatomegalia, plaquetopenia y petequias, pero con fondo de ojo normal.

El hallazgo de IgG específica positiva más allá del primer mes de vida, asociado también a la positividad en la madre y a la evidencia de lesión del SNC en un etapa temprana, manifestada por microcefalia y alteración en el tono (que se observó en la mayoría de los pacientes)

sugieren fuertemente el diagnóstico. Para explicar estas anormalidades se han propuesto varias hipótesis, como son: la invasión directa al tejido por el virus (necrosis periventricular, calcificaciones y microgiria) y la falla en la perfusión tisular como causa de las lesiones neuropatológicas de la infección congénita por CMV.^{3,8-10} El estudio de la orina para la búsqueda del CMV, sólo se realizó en tres pacientes en quienes se sospechó la infección activa (casos 5, 10 y 11), siendo en uno positivo; al respecto, es importante hacer énfasis, que se considera de utilidad el cultivo de orina o de saliva, así como pruebas inmunológicas en esta última secreción, como escrutinio para detectar la infección asintomática: en la orina se recupera el virus hasta los cinco años, en promedio, y en la nasofaringe hasta los dos a cuatro años de edad, cuando la infección ha sido adquirida en la etapa intrauterina, en la perinatal o en la etapa posnatal temprana.^{1,4}

El cuadro clásico de la enfermedad consiste en retraso en el crecimiento intrauterino, hepatosplenomegalia, ictericia, pruebas de función hepática anormales, trombocitopenia con o sin púrpura, microcefalia, calcificaciones en el área subependimaria, coriorretinitis, hipacusia neurosensorial progresiva (en 10-20% de los casos) y más raramente neumonía.^{14,15}

El caso 10, aunque tuvo IgM negativa al igual que la búsqueda de cuerpos de inclusión por CMV en orina, se consideró como infección activa por el CMV ya que la autopsia reveló neumopatía por CMV; en el aspecto neurológico este paciente tuvo déficit motor de tipo espástico y mediante potenciales del tallo se detectó hipacusia bilateral profunda.

Como conclusión, puede decirse que la frecuencia de infección congénita por CMV en pacientes que ingresan para estudio neurológico es de 2.5%, la cual es menor a lo informado en la literatura.

En las unidades de referencia generalmente no se sospecha esta enfermedad por lo que se envía tardíamente a los pacientes para ser estudiados en unidades de tercer nivel. Los datos que deben hacer sospechar la enfermedad son microcefalia, hipotonía que posteriormente evoluciona a hipertonia y convulsiones. Los hallazgos oculares pueden ser variables e incluyen coriorretinitis, hemorragia puntiforme, atrofia óptica o cataratas. Los hallazgos radiológicos incluyen atrofia corticosubcortical, calcificaciones subependimarias, trastornos de la migración neuronal y alteraciones derivadas de vasculitis. Los potenciales evocados auditivos muestran hi-

poacusia, predominantemente unilateral. La infección congénita por CMV activa, tiene mal pronóstico para la vida, como lo ilustran nuestros dos casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feigin RD, Cherry JD. *Tratado de infecciones en Pediatría.* Vol. II Nueva York, Bogotá, México: Interamericana Mc Graw Hill, 1995: 1700-1716.
2. Gomella TL, Cunningham DN, Fabien GL. *Neonatology. Management, procedures, on call problems, diseases and drugs.* New York: Appleton and Lange; 1994: 348.
3. Volpe J. *Neurology of the newborn.* London, Toronto, Montreal: Saunders Co; 1995: 675-685.
4. Alford CA, Stagno S, Pass RF, Britt WJ. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection. *Rev Infect Dis* 1990; 12: S745-753.
5. Pass RF, Stagno S, Myers GJ, Alford CH. Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: Results of long term longitudinal follow up. *Pediatrics* 1980; 66: 758-762.
6. Boppana S, Amo C, Britt W, Stagno S, Alford C, Pass R. Late onset and reactivation of chorioretinitis in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 1139-1142.
7. Balcarek KB, Warren W, Smith RJ, Lyon MD, Pass RF. Neonatal Screening for congenital cytomegalovirus infection by detection of virus in saliva. *J Infect Dis* 1993; 167: 1433-1436.
8. Williamson WD, Percy AK, Yow MD et al. Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *AJDC* 1990; 144: 1365-1368.
9. Latchaw RE. *Diagnóstico por imagen en resonancia magnética y tomografía computarizada de cabeza, cuello y columna.* Vol. I. España; Mosby Year Book de España, 1992: 317-321-347.
10. Alonso A, Álvarez A, Seara MJ, Liñares M, Villalón J. Unusual manifestations of postnatally acquired cytomegalovirus infection: findings on CT and MR. *Pediatr Radiol* 1996; 26: 772-774.
11. Kohyama J, Kajiwara M, Shimohira M, Iwakawa Y, Okawa H. Human cytomegalovirus DNA in cerebrospinal fluid. *Arch Dis Child* 1994; 71: 414-418.
12. Ceballo R, Ch'ien L, Whitley R, Brans W. Cerebellar hypoplasia in an Infant with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1976; 57: 155-157.
13. Frenkel LD, Keys MP, Hefferen SJ, Rola-Pleszczynski M, Bellanti JA. Unusual eye Abnorralities associated with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1980; 66: 763-766.
14. MacDonald H, Tobin J. Congenital cytomegalovirus infection: A collaborative study on epidemiological, clinical and laboratory findings. *Develop med child neurol* 1978; 20: 471-482.
15. Williamson WD, Desmond MM, La Fevers N, Taber LH, Catlin FI, Weaver T. Symtomatic congenital cytomegalovirus. *Am J Dis Child* 1982; 136: 902-905.

Correspondencia:
Juvenal Gutiérrez Moctezuma
CMN «20 de Noviembre» ISSSTE.
México, D.F.
Tel. 55 75 70 22 ext. 1336
Tel-Fax. 55 84 07 99