

Coriorretinitis neonatal por citomegalovirus sin manifestaciones sistémicas. Reporte de un caso

Ariel Prado-Serrano¹, Leonor Hernández- Salazar¹, Patricia García-Regil²

RESUMEN

El citomegalovirus es el agente causal más frecuente de infecciones congénitas, teniendo una incidencia mayor a 2.2% de los nacidos vivos. El virus invade varios órganos incluyendo hígado, pulmones, cerebro, médula ósea y ojo. Esta infección ocasiona una considerable morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, así como una coriorretinitis característica, consistente en lesiones blanco-amarillentas y hemorragias por necrosis retiniana, la que se ha asociado a infecciones sistémicas severas que determinan daño en el sistema nervioso, retraso psicomotor permanente y ocasionalmente la muerte.

En el presente trabajo se reporta un caso de coriorretinitis por citomegalovirus en una infante sin ninguna de las manifestaciones sistémicas del síndrome causado por este agente infeccioso, diagnosticada por cultivo viral de la nasofaringe y orina tanto de la madre como de la niña quien mostró un desarrollo completamente normal en un seguimiento por tres años.

Palabras clave: Oftalmopediatría, uveítis específica, citomegalovirus, coriorretinitis, enfermedad de inclusión por citomegalovirus

SUMMARY

Cytomegalovirus (CMV) is the most common congenital infection, occurring in up to 2.2% of all live births. The virus is known to infect many organs, including the liver, lung, brain, bone marrow and eye. Active CMV infection can cause notable morbidity and mortality in immunocompromised patients and destructive chorioretinitis, which is recognized by its distinctive appearance on ophthalmologic examination as white yellow areas of retinal necrosis with hemorrhages. The finding of chorioretinitis has been associated with severe systemic infection, usually resulting in central nervous system impairment, permanent mental and motor retardation and sometimes death.

We report an unusual case of chorioretinitis caused by cytomegalovirus in an infant without other evidence of severe cytomegalic inclusion disease. The diagnosis was established by culturing virus from throat and urine of both mother and child, showing a completely normal development in a three-year follow - up period

Key words: Pediatric ophthalmology, specific uveitis, cytomegalovirus, chorioretinitis, cytomegalic inclusion disease.

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus es causa de un amplio espectro de enfermedades en niños y adultos, desde la infección subclínica asintomática hasta la enfermedad diseminada en pacientes

inmunocomprometidos. Es el agente infeccioso más frecuente en la etapa congénita con una incidencia mayor a 2.2% de los nacidos vivos (1-3), y sólo 10% de los recién nacidos infectados tienen manifestaciones clínicas (4).

Este virus comparte muchas propiedades con otros miembros de la familia de los virus herpes; contiene ADN de doble filamento y puede originar una infección latente o una infección lítica y productiva; su replicación se acompaña de la producción de grandes inclusiones intranucleares y citoplásmicas más pequeñas (5). Se transmite a través de

¹Servicio de Oftalmología, Hospital General de México.

²Servicio de Oftalmología, Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez"

productos sanguíneos contaminados, secreciones corporales (saliva, heces, orina, leche materna) (5) y a través de la placenta (6); exhibe periodos de latencia, sufre reactivación en condiciones apropiadas y es incurable (7). La depresión de la inmunidad mediada por células predispone a la infección sintomática y pueden afectarse muchos órganos, incluyendo hígado, pulmones, riñones, médula ósea, cerebro y ojo (4, 5, 8).

Antes de 1982, la retinitis por citomegalovirus era una enfermedad extraordinariamente rara, aún más en pacientes pediátricos. Sin embargo, en los últimos 10 años, el número de pacientes que presentan afecciones oftalmológicas por este virus ha aumentado debido a un incremento en el número de niños inmunocomprometidos, especialmente aquellos quienes fueron transplantados o padecen SIDA (4). Existen reportes que indican que aproximadamente 6% de los niños con SIDA presentan retinitis por citomegalovirus (2, 3), siendo la población pediátrica un grupo particularmente difícil para su diagnóstico y seguimiento ya que raramente manifiesta síntomas visuales aunque oftalmoscópicamente el compromiso sea severo (6, 7).

El origen de la retinitis se debe a que el virus pasa de los capilares retinianos al resto de las capas retinianas y ocasiona una necrosis generalizada. Se ha encontrado citomegalovirus en los macrófagos y en las células endoteliales vasculares por lo que éstas se consideran el blanco inicial para el desarrollo de la retinitis, con la subsecuente alteración de la glia perivascular (4), las células de Müller (5-7) y el epitelio pigmentario (8, 9).

En estadios tempranos, el cuadro oftalmoscópico se caracteriza por edema y necrosis del espesor total de la retina, observándose una serie de áreas granulares blanquecinas con márgenes irregulares de tipo geográfico y hemorragias variables cubriendo dichas lesiones, así como pseudoexudados algodonosos que posteriormente son substituidos por cicatrices atróficas (7, 8). Esta coriorretinitis tiende a extenderse siguiendo las arcadas vasculares, sugiriéndose que la microangiopatía retiniana predispone al desarrollo de la infección, pues el daño estructural vascular permite la entrada del virus a la retina y es capaz de producir amplias zonas de necrosis o pequeños infiltrados perivascuales que pueden ser muy discretos o floridos, apareciendo como angeítis en rama congelada (10), acompañándose ocasionalmente de vitreítis leve (5-7). La localización de la coriorretinitis con respecto a la mácula generalmente determina el daño a la agudeza visual, dado que cuando está en la retina periférica, el sujeto puede estar totalmente asintomático (9, 10).

Aun cuando el citomegalovirus produce un amplio espectro de hallazgos fundoscópicos, la apariencia clínica característica es diagnóstica por lo que las técnicas serológicas y cultivos virales tienen un valor limitado debido a la alta seropositividad de la población general (7). Pueden, sin embargo, llevarse a cabo exámenes de laboratorio como el cultivo de humor acuoso o de vítreo y la reacción en cadena de polimerasa, que ayudan principalmente a realizar el diagnóstico diferencial (6).

La terapia antiviral en niños no está bien establecida aunque se utiliza la misma que para los adultos con el correspondiente ajuste de dosis, basándose en ganciclovir o foscarnet, lo que generalmente determina la regresión clínica de la coriorretinitis (11).

El presente trabajo muestra el caso de un sujeto en edad pediátrica quien desarrolló coriorretinitis bilateral por citomegalovirus por transmisión congénita sin ninguna sintomatología o signología sistémica y cuyo desarrollo pondostatural y psicomotor han sido normales a través de 3 años de seguimiento hasta el momento actual.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una paciente de tres meses de edad, producto de gestación de 8 meses de vida intrauterina por FUR, con peso al nacimiento de 2.6 kg y con control prenatal irregular, embarazo normoevolutivo con excepción de enfermedad de vías respiratorias altas en la madre en el cuarto mes de gestación, que se manifestó clínicamente como un síndrome de condensación pulmonar, observándose en la placa simple de tórax opacidades en el lóbulo pulmonar izquierdo compatibles con neumonía lobar unilateral siendo sometida a tratamiento sistémico con eritromicina, con lo que cedió el cuadro infeccioso de las vías aéreas. Como antecedente personal patológico de la madre se refirió la presencia de asma desde la infancia y cuadros de repetición de bronquitis crónica sin otra patología sistémica.

Durante la etapa perinatal, el producto disminuyó de peso (0.53 kg) sin existir evidencia de ictericia, cianosis, disnea o apnea neonatal, permaneciendo en la unidad de cuidados intermedios neonatales, hasta el incremento progresivo de su peso que progresó en forma normal para su edad.

A los 6 meses de vida extrauterina los padres y el médico pediatra observaron fotofobia de incremento lentamente progresivo y disminución de la agudeza visual especialmente en el ojo izquierdo por lo que fue llevada al servicio de oftalmología del Hospital General de México. A la exploración física la paciente se encontraba con *habitus* exterior normal y respondía ante estímulos externos y a la voz materna, aunque tenía muy pobre fijación sin respuesta optocinética. Sus diámetros pupilares eran de 3 mm con pobre reacción a la luz. Oftalmoscópicamente, en el área macular se observaron lesiones localizadas en el epitelio pigmentado de la retina de forma circular caracterizadas por áreas de cicatrización y redistribución de pigmento de donde partían bandas fibrosas hasta el vítreo adyacente transparente y sin alteraciones (figs. 1 y 2).

Se realizaron biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina encontrándose normales. Se hizo además se realizó un perfil TORCH con títulos negativos de anticuerpos anticitomegalovirus en el producto y de 1:28 en la madre. Los cultivos virales en nasofaringe y orina, tanto en el producto como en la madre, fueron positivos para citomegalovirus y continuaron siendo excretados por la infante hasta los 18 meses de edad.

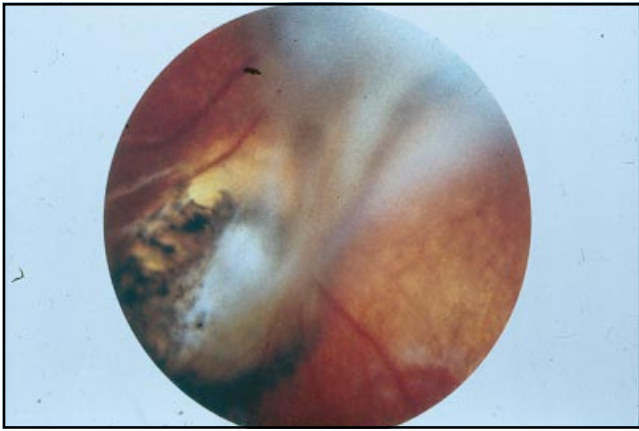


Fig. 1. Imagen oftalmoscópica del polo posterior derecho en la que se observa una lesión pigmentada del epitelio pigmentado de la retina y una banda de organización vítrea con retina adyacente de características normales.

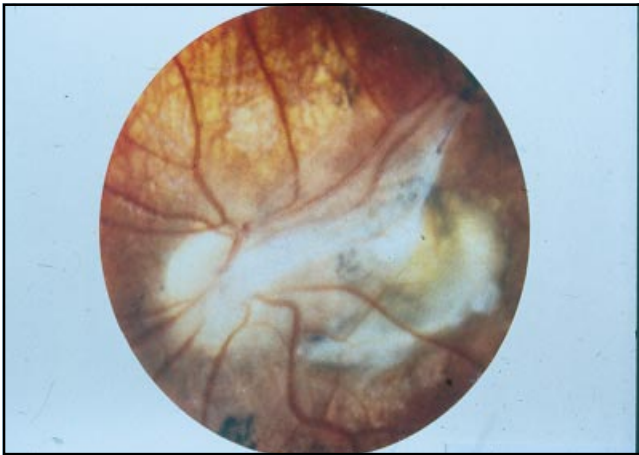


Fig. 2. Imagen del polo posterior izquierdo con apariencia similar a la del ojo contralateral, de aspecto más fibroso, con redistribución de pigmento y vítreo transparente.

La paciente ha estado en observación pediátrica y oftalmológica por tres años con peso, talla y diámetro cefálico normales sin existir hepato o esplenomegalia y su desarrollo psicomotor y exploraciones neurológicas subsecuentes han sido normales.

Su función visual le ha permitido caminar, levantar pequeños objetos e identificar figuras, siendo evidente la presencia de nistagmus optocinético. A la movilidad ocular es factible observar nistagmus horizontal y una endotropía derecha de 30 dioptrías prismáticas. En el polo posterior se observó el vítreo totalmente transparente con las lesiones coriorretinianas descritas sin cambios hasta el momento actual.

DISCUSIÓN

La enfermedad de inclusión por citomegalovirus neonatal se debe al paso transplacentario del microorganismo al pro-

ducto de la gestación en una madre no necesariamente sintomática (3), habiéndose determinado en estudios epidemiológicos que la infección por citomegalovirus está presente en 3 a 6% de las mujeres embarazadas (12). Esta infección determina un cuadro sistémico que afecta hígado, cerebro, pulmones y sistema hematopoyético (5) manifestándose al nacimiento o en la etapa neonatal con hepatoesplenomegalia, ictericia, anemia, trombocitopenia, neumonitis y hernia inguinal (12, 13), habiéndose también reportado, en forma coincidente, mayor incidencia de labio y paladar hendidos, micrognatia y sordera (12). La hepato y esplenomegalia son los hallazgos encontrados con más frecuencia, con una duración signológica de 10 a 21 meses (13).

Más de 90% de los niños con infección congénita por citomegalovirus no muestran evidencia clínica del proceso mórbido al nacimiento (12-14), realizándose el diagnóstico de enfermedad activa o recientemente adquirida a través de la detección del virus en secreciones como orina y saliva, leucocitos de sangre periférica, lavado bronquioalveolar o nasofaríngeo y biopsia de hígado, pulmón o riñón (14), de titulaciones de anticuerpos contra citomegalovirus crecientes en cuatro lecturas consecutivas o mayores de 1:512 y seroconversión reciente (en caso de existir títulos negativos previamente determinados) (14, 15).

En el caso reportado se llega al diagnóstico final considerando el antecedente personal patológico (inespecífico) de infección de vías respiratorias superiores con un síndrome de condensación pulmonar en la madre durante el segundo trimestre de embarazo, la apariencia oftalmoscópica poco característica y sugestiva de un padecimiento congénito, la positividad de los cultivos virales en la madre y en el producto y la excreción viral continua en orina de este último. Aunque los títulos de anticuerpos en la madre siempre estuvieron bajos, hay trabajos (11, 12, 16) que afirman que dicha medición, aun en un rango de 1:4 a 1:256, se considera como evidencia de infección previa por citomegalovirus, lo que permite suponer el mecanismo transplacentario de transmisión. Considerando la frecuencia y las diferentes manifestaciones sistémicas de la infección por citomegalovirus en el neonato, la posibilidad de que la enfermedad se manifieste predominantemente como coriorretinitis pudo ser sospechada dado que su incidencia es mayor a 22% de los nacidos vivos con el cuadro completo de esta enfermedad y en aproximadamente 1% de los pacientes asintomáticos e infectados congénitamente (4). Aunque los casos anteriormente reportados han tenido hepatoesplenomegalia y la mayoría han fallecido por la enfermedad generalizada, aquellos que han sobrevivido han tenido retraso psicomotor, hechos no encontrados durante el periodo de seguimiento de nuestro caso.

La coriorretinitis por citomegalovirus es poco frecuente en edad pediátrica (17), habiéndose determinado su prevalencia en adultos inmunocomprometidos (1) y especialmente en sujetos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (7, 17) en quienes se presenta en más de 40% y se asocia a bajos conteos celulares de CD4+ (17-19). El cuadro ocular,

aunque similar al de toxoplasmosis (17), puede ser multifocal y/o periférico (11, 19), muchas veces está precedido por exudados algodonosos y se caracteriza inicialmente por pequeños focos blanquecinos perivasculares prácticamente sin reacción vítrea (16, 20), que aumentan progresivamente de tamaño en el transcurso de semanas llevando a la necrosis retiniana total (13) en las áreas afectadas (20) y muy característicamente se encuentran hemorragias acompañando este cuadro (13, 21). Después de la fase aguda, las lesiones evolucionan hacia la atrofia y cicatrización coriorretiniana, etapa en la que se realizó la exploración ocular en esta paciente, y cuya localización ocasionó la pérdida de la visión central por el compromiso del área macular y el desarrollo de nistagmus y estrabismo secundarios.

Un evento interesante en la retinocoroiditis neonatal por citomegalovirus es el hecho de ser invariablemente crónica (12) con excreción urinaria del virus por periodos de meses (11, 22), como en el caso de nuestro paciente. Sin embargo, estudios a largo plazo han determinado que si la coriorretinitis no se desarrolla en etapas iniciales de la enfermedad, es muy probable que no lo haga posteriormente (22, 23).

Las uveítis de origen viral representan un doble problema: la dificultad de confirmación diagnóstica y la limitación de agentes antivirales efectivos disponibles para su tratamiento (11, 24). En este caso, los padres y su médico pediatra observaron un signo que puede parecer sutil, como la fotofobia, que aunque es inespecífico y puede presentarse en muchas otras patologías, enfatiza la importancia de una adecuada semiología clínica (incluyendo la exploración ocular) y que fue el elemento clave para la valoración ocular y el diagnóstico de la coriorretinitis así como la confirmación etiológica mediante cultivos virales tanto en la madre como en el producto.

El tratamiento clínico actual incluye la utilización de fármacos como el ganciclovir y el foscarnet, inhibidores de la síntesis de DNA viral en niveles plasmáticos alcanzados vía intravenosa (7, 24). Ambos son administrados en un régimen inicial de inducción seguido de un largo periodo de mantenimiento (24). La coriorretinitis congénita se diferencia de la adquirida por sujetos inmunocomprometidos porque la primera generalmente no progresa después del nacimiento en sujetos inmunocompetentes (25) y cualquier recurrencia puede no estar asociada al aumento de títulos de anticuerpos sistémicos (20, 26, 27). La paciente fue valorada y diagnosticada en una etapa cicatrizal que abarcó áreas maculares de ambos ojos con compromiso irreversible de la función visual. No fue evidente por clínica o laboratorio la existencia de un proceso infeccioso activo a pesar de la excreción viral por orina durante meses por lo que no se consideró necesaria la administración de terapéutica antiviral, permaneciendo en observación pediátrica y oftalmológica por tres años en los que todos los aspectos de su desarrollo han sido normales con excepción de la función visual, aspecto que será valorado en un centro de atención para débiles visuales.

Con el desarrollo de nuevos fármacos anticitomegalovirus se hace primordial el diagnóstico temprano de esta patología con objeto de prevenir las lesiones retinianas y el deterioro irreversible de la función visual, por lo que la detección de alta sensibilidad, rápida y temprana tanto de viremia subclínica como de enfermedad manifiesta mediante técnicas de amplificación por cadenas de DNA polimerasa y ensayos de antigenemia disponibles en el sector salud se hacen cada vez más evidentes.

Las publicaciones previas centran su atención sobre coriorretinitis por citomegalovirus en pacientes inmunocomprometidos y/o HIV positivos, siendo casi nula la información sobre esta patología sin relación a otras manifestaciones sistémicas en edad pediátrica y en población mexicana, hasta la elaboración del presente reporte.

Las lesiones bilaterales del polo posterior en adultos al momento del diagnóstico se observan en un tercio de los casos (13, 17, 28), lo cual es resultado de un diagnóstico tardío siendo este hecho aun más grave en la edad pediátrica en la que no se verbaliza ninguna sintomatología. Este caso enfatiza las alteraciones oculares en la infección por citomegalovirus y, dado que pueden ser confundidas con toxoplasmosis, rubéola, sífilis u otras infecciones virales (5, 6), es de gran importancia llevar a cabo un adecuado control prenatal, siendo recomendable realizar la revisión oftalmoscópica neonatal en quienes exista fiebre de origen desconocido (29, 30), o se sospeche alguna inmunodeficiencia o infección congénita por citomegalovirus (30) (especialmente si existen cultivos positivos de orina y nasofaringe) al nacimiento, a los 12 meses y a los 3 y 5 años (14), para realizar la detección oportuna de lesiones oculares, implementar el tratamiento específico y evitar la aparición de complicaciones oculares determinantes de visión baja o ceguera.

REFERENCIAS

1. Alford C, Stango S, Pass R y cols.: Epidemiology of cytomegalovirus. En: Nahmias A, Dowdle W, Schinazi R (eds). The human herpesviruses. New York, Elsevier Science Inc; 1981:159-171.
2. Stagno S, Pass R, Dworsky M y cols.: Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol* 1983; 7:31-42.
3. Alford C, Stagno S, Pass R, Britt W: Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (suppl 7): S 745-S753.
4. Bauman C, Levin A, Kavalec C, Petric M, Khan H, Read S: Screening for cytomegalovirus retinitis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150:1186-1192.
5. Hirsch M: Infección por citomegalovirus. En: Isselbacher K (ed). Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol I. 13a ed., España, Interamericana-McGraw Hill, 1994. p. 922-925.
6. Bauman C, Duker J: Cytomegalovirus retinitis. En: Duane's Ophthalmology. CD 2003 ed.
7. Prado A: Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en sujetos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Rev Mex Oftalmol* 2000; 74:109-116.

8. Bauml C, Levin A, Read S: Cytomegalovirus retinitis in immunosuppressed children. *Am J Ophthalmol* 1999; 127:550-558.
9. Cinatl J, Bittoova M, Margraf S, Vogel J, Cinatl J, Preiser W, Doerr H: Cytomegalovirus infection decreases expression of thrombospondin -1 and -2 in cultered human retinal glial cells: effects of antiviral agents. *J Infect Dis* 2000; 182:643-651.
10. Prado A, Tenorio G: Infecciones oculares en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. En: Higuera F (ed). *Infectología*, México, Prado, 1996; 309-327.
11. Holland G, Buhles J, Mastre V y cols.: A controlled retrospective study of ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinopathy: use of a standarized system for the assesment of disease outcome. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:1759-1766.
12. Hennis H, Scott A, Apple D: Cytomegalovirus retinitis. *Surv Ophthalmol* 1989; 34: 193-203.
13. Becroft D: Prenatal cytomegalovirus infection: epidemiology, pathology and pathogenesis. *Perspect Pediatr Pathol* 1981; 6:203-241.
14. Pass R: Cytomegalovirus infection. *Pediatrics Review*. 2002; 23(5):163-169.
15. Frenkel L, Gaur S, Tsolia M y cols.: Cytomegalovirus infection in children with AIDS. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (suppl 7):820-825.
16. Diagnosis of cytomegalovirus infection *Rev Infect Dis* 1988 (suppl 3): S 468-476.
17. Berenberg W, Nankervis G: Long term follow-up of cytomegalic inclusion disease of infancy. *Pediatrics* 1990; 46:403-410.
18. Grundy J: Virologic and pathogenic aspects of cytomegalovirus infection. *Rev Infect disease* 1990; 12 (suppl 7):711-719.
19. Weller T: The clinical spectrum of cytomegalovirus infection. En: Nahmias A, Dowdle W, Schinazi R y cols. *The human herpesviruses*. New York, Elsevier Science Inc; 1981: 20-30.
20. Boppana S, Amos C, Brit W y cols.: Late onset and reactivation of chorioretinitis in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 1139-1144.
21. Peters M, Moeller H, Russell-Eggitt I: Cytomegalovirus retinitis in AIDS. *Arch Dis Child* 1995; 72:54-55.
22. Grundy J: Virologic and pathogenic aspects of cytomegalovirus infection. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (suppl 7):711-719.
23. Istas A, Demmler G, Dobbins J y cols.: National congenital cytomegalovirus disease registry collaborating group. Surveillance for cytomegalovirus disease: a report from the National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 665-670.
24. Walton R, Whitcup S, Mueller B y cols.: Combined intravenous ganciclovir and foscarnet for children with recurrent cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 1995; 102:1865-1870.
25. Rook A: Interactions of cytomegalovirus with the human immune system. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (Suppl 3):460-467.
26. Holland G, Sidikaro Y, Kreiger K: Treatment of cytomegalovirus retinopathy with ganciclovir. *Ophthalmology* 1987; 94:815-823.
27. Stagno S, Reynolds D, Amos C y cols.: Auditory and visual defects resulting from symptomatic and sub clinical congenital cytomegaloviral and toxoplasma infections. *Pediatrics* 1977; 59:669-678.
28. Jones C, Issacs D: Predicting the outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Paediatr Child Health* 1995; 31:70-71.
29. Kanski J: *Oftalmología Clínica*. 4a ed. España, Harcourt, 2000. p. 252-254.
30. Holland G, Shuler J: Progression rates of cytomegalovirus retinopathy in ganciclovir treated and untreated patients. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1435-1442.

Cita histórica:

En su libro *Essay on the Vital and Involuntary Motions of Animals*, publicado en 1751, el médico escocés Robert Whytt (1714-1766) describe las vías de los reflejos pupilares en función de la correlación anatomopatológica. Describió igualmente la meningitis tuberculosa con hidrocefalia aguda (enfermedad que lleva su nombre).