

## Casos Clínicos

# INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS: NUEVOS ASPECTOS TERAPÉUTICOS

Marcelo Rodríguez G. <sup>1</sup>, Guido Juárez de León <sup>2</sup>, Julio Astudillo D. <sup>2</sup>, Jorge Hasbún H. <sup>2</sup>, Mauro Parra C. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Carlos Van Buren. <sup>2</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, Unidad de Medicina Materno-Fetal, Hospital Clínico, Universidad de Chile.

## RESUMEN

La infección por citomegalovirus es la infección congénita más frecuente, presentando morbimortalidad perinatal y secuela neurológica tanto en primoinfección como en reactivación durante el embarazo. Se presenta el caso de una embarazada con lupus eritematoso sistémico, en tratamiento inmunosupresor, que presentó reactivación de infección por citomegalovirus. Se discuten los mecanismos de transmisión y de diagnóstico prenatal, así como nuevas alternativas terapéuticas in útero.

**PALABRAS CLAVE:** *Infección congénita, citomegalovirus, diagnóstico prenatal*

## SUMMARY

Cytomegalovirus infection is the most common congenital infection, causing perinatal morbidity and neurological sequel in both primary infection and reactivation during pregnancy. A case of a pregnant woman with lupus, in immunosuppressive therapy that suffered reactivation of the cytomegalovirus infection is presented. We discuss the mechanisms of transmission and prenatal diagnosis, as well as new therapeutic alternatives in utero.

**KEY WORDS:** *Congenital infection, cytomegalovirus, prenatal diagnosis*

## INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus (CMV) corresponde a la infección congénita más frecuente en el mundo, con una incidencia de 0,2-2,2% en los recién nacidos (RN) vivos, presentándose en el 1% de los embarazos de pacientes no inmunizadas y en el 5% de las embarazadas seropositivas (recurrencia) (1-4). En Chile, la prevalencia reportada para mujeres mayores de 20 años es 75%, y una incidencia de infección congénita en RN de 1,82%

(5,6). La infección se contrae por vía aérea, produciendo un cuadro clínico de tipo mononucleósico, caracterizado por fiebre y adenopatías, aunque la mayoría de las veces la primoinfección suele ser asintomática (7). Posteriormente, la infección entra en una fase de latencia, pudiendo presentar episodios de reactivación, los que son más frecuentes en pacientes inmunocomprometidos (8).

El riesgo de transmisión vertical es de 40% en la primoinfección (9) y de 0,2-8% en la recurrencia (10). La transmisión varía según la edad gestacional,

siendo más alta durante el tercer trimestre (11,12). En pacientes seropositivas el riesgo de reactivación se produce por compromiso de la inmunidad celular (linfocitos T), lo que se observa en pacientes inmunocomprometidas, tales como pacientes VIH positivas, oncológicas, o en tratamiento con inmunosupresores (8).

De los RN infectados el 90% son asintomáticos (13), de los cuales sólo un 15% presentará algún grado de déficit neurológico a largo plazo (14). Sin embargo, el restante 10% de los RN son sintomáticos (15). Estos últimos presentan la enfermedad por una inclusión citomegálica, la cual se caracteriza por restricción del crecimiento fetal (RCF), microcefalia, ictericia, trombocitopenia y hepatoesplenomegalia (16). En este grupo de RN, un tercio fallece y casi dos tercios presentan secuelas neurológicas importantes (15,16). Además, es importante mencionar que la primoinfección tiene mayor riesgo de infección congénita sintomática, y como a su vez tiene una mayor tasa de transmisión vertical, se convierte en el grupo de mayor morbimortalidad neonatal (17).

El diagnóstico de primoinfección materna se realiza mediante la presencia en sangre de IgM o IgG. En los casos de recurrencia el diagnóstico se realiza de manera confiable con una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para DNA de CMV en plasma (18). El diagnóstico de infección fetal puede sospecharse ante la presencia de marcadores y/o alteraciones ecográficas tales como: RCF, ventriculomegalia, hemorragia/calcificaciones intracraneanas y hepáticas, ascitis y cardiomegalia (19,20). Sin embargo, la confirmación de infección fetal se realiza a través de un estudio de PCR en líquido amniótico (LA), el cual tiene una sensibilidad entre 80-90% (11,21).

El objetivo de este reporte es presentar el caso clínico de una paciente con recurrencia de infección por CMV durante el embarazo y realizar una actualización sobre esta infección congénita.

### Caso clínico

Paciente de 18 años, nulípara, portadora de lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide, que el 2006 presentó una encefalitis por CMV. Cursando un embarazo de 32 semanas de gestación, ingresa en febrero de 2008 a la Unidad de Medicina Materno-Fetal del Hospital Clínico de la Universidad de Chile por un cuadro inespecífico, caracterizado por fiebre, disnea y dolor torácico. En los exámenes hematológicos de ingreso destaca una reducción de los leucocitos ( $3.900/\text{mm}^3$ ) y elevación de la proteína C reactiva (pCr) (142 mg/L).

La radiografía de tórax y ecografía abdominal fueron normales. La evaluación ecográfica fetal muestra un feto anatómicamente normal, adecuado para la edad gestacional (AEG), con líquido amniótico (LA) y placenta sin alteraciones.

La evaluación reumatológica descartó una reactivación de su patología autoinmune. Sin embargo, como parte del estudio de síndrome febril de origen desconocido, los estudios serológicos maternos evidenciaron una reactivación de una infección por CMV (IgM: 8,75 mu/ml; IgG: 1,9 mu/ml). Posteriormente, se confirma la presencia de infección fetal a través de un estudio de PCR cuantitativa en LA (1.772 copias/ml).

En base a los elementos anteriores, se opta por un manejo ambulatorio e inicio de tratamiento con Valaciclovir® (6 gramos/día, vía oral), el cual es descontinuado al quinto día de tratamiento por motivos económicos. Finalmente, a las 35 semanas de gestación, reingresa con el diagnóstico de rotura prematura de membranas (RPM), realizándose cesárea por inducción fracasada. Se obtuvo un RN femenino de 2.360 g, AEG, con examen físico normal. Entre los exámenes de laboratorio y radiológicos, destacan hemograma y pCr normales, ecografía y resonancia magnética de cerebro sin alteraciones. PCR para CMV en orina y LCR informados como negativos. La evaluación por oftalmólogo y otorrinolaringólogo fue normal. El RN es dado de alta al octavo día de vida luego de descartar una infección congénita sintomática.

### DISCUSIÓN

El caso clínico presentado se refiere a una paciente con reactivación de la infección por CMV. Si bien estas pacientes tienen menor transmisión vertical y menor asociación con infección neonatal sintomática, han aparecido publicaciones recientes que la asocian con sintomatología neonatal e incluso con muertes perinatales (22-25). Es por esto que es necesario revisar los aspectos más relevantes de las etapas diagnósticas y tratamiento de esta infección congénita.

El CMV es un virus DNA perteneciente a la familia Herpesviridae, cuya prevalencia en la población adulta es de 50% en los países desarrollados (26,27). La primoinfección por CMV suele ser asintomática en la población inmunocompetente, sin embargo, en las inmunodeprimidas la primoinfección tiende a presentar un cuadro clínico más severo. De la misma manera, la recurrencia suele ser más frecuente en las pacientes inmunocomprometidas, presentando incluso cuadros severos de encefalitis, hepatitis y otros (28). En el caso de

esta paciente, había asociación entre enfermedad autoinmune y tratamiento inmunosupresor. En la literatura existe un reporte de un caso de RN con infección congénita por CMV, nacido de una madre con LES en tratamiento inmunosupresor, y que presentó reactivación de la infección durante el embarazo (29). Sin embargo, la mayoría de los estudios mencionan que la infección por CMV tendría un rol en la reactivación o progresión de una enfermedad lúpica subyacente (30,31). Una de las manifestaciones iniciales de reactivación en la infección por CMV es la presencia de fiebre. Por lo tanto, en una paciente con antecedente de infección previa por CMV y la presencia de un cuadro febril, obligaría a descartar un episodio de recurrencia, sobre todo si tiene factores de riesgo, tales como un tratamiento inmunosupresor (32).

El diagnóstico de infección congénita por CMV consta de 2 etapas. En la primera etapa se desarrolla el diagnóstico de primoinfección materna (IgM y/o IgG) o reactivación (PCR) ante la sospecha de cuadro clínico materno, o ante el hallazgo de alteraciones ecográficas sugerentes de infección fetal, tales como microcefalia, ventriculomegalia, calcificaciones intracraneanas y hepáticas, intestino hiperecogénico y RCF. En la segunda, se realiza la confirmación de la infección fetal mediante estudio de PCR en LA (11).

Hasta hace unos años el manejo de la infección congénita por CMV se limitaba a un manejo expectante durante la etapa intrauterina, posponiendo la terapia hasta el período neonatal (33). Sin embargo, en los últimos años han aparecido trabajos que evalúan distintas alternativas terapéuticas durante el embarazo para realizar prevención y minimizar los efectos de la infección fetal (34,35).

Nigro y cols (34), realizaron un estudio en pacientes embarazadas con primoinfección por CMV. Los autores diseñaron un estudio caso-control para responder el papel de la globulina hiperinmune en la terapia y prevención de la infección fetal por CMV. Para responder la pregunta sobre el papel terapéutico de la globulina hiperinmune se realizó un diseño con embarazadas con infección fetal demostrada por PCR en LA. El grupo con marcadores ecográficos de infección y que recibió globulina hiperinmune durante la gestación (dosis única de 200 U/kg), disminuyó significativamente las secuelas neonatales de la infección por CMV. Los fetos sin signos ecográficos, tanto en el grupo que recibió globulina hiperinmune como en los controles, no presentaron sintomatología neonatal de esta infección congénita. Por otro lado, los autores también demostraron una reducción de un 40% a 16% de recién nacidos sintomatológicos en aquellas mu-

jes con primoinfección (pero sin confirmación de infección fetal en el LA) que recibieron dosis de prevención durante el curso de la gestación (dosis de 100 U/kg, mensual hasta el parto).

Jacquemard y cols (35), realizaron un estudio descriptivo del papel de la administración de Valaciclovir®, 8 g/día, en 21 embarazadas con certificación de primoinfección por CMV e infección fetal sintomática confirmada por estudio de LA y presencia en la ecografía de marcadores y/o alteraciones anatómicas en el feto. Ellos demostraron que sólo 23% de los fetos previamente infectados y que optaron por continuar su embarazo, presentaron sintomatología al momento del nacimiento.

De los resultados de estos estudios se desprende que, y dado la frecuencia de infección congénita por CMV, una terapia intrauterina efectiva podría justificar la realización de un cribado poblacional para esta condición, y en base a las alteraciones fetales ecográficas sugerentes de infección sintomática, seleccionar el subgrupo de mayor beneficio en la intervención.

## CONCLUSIÓN

La infección por CMV es la infección congénita más frecuente en el mundo, con mortalidad perinatal y secuelas neurológicas importantes en los fetos y RN sintomáticos, tanto en la primoinfección como en casos de reactivación. Existen estudios actuales que proponen terapias prenatales dirigidas a fetos con infección sintomática, que muestran resultados interesantes. Esta pendiente conocer el papel que tendrían estas terapias en la prevención de esta infección, y la eventual introducción de un cribado poblacional basado en análisis costo-beneficio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med* 2001;344:1366-71.
2. Yinon Y, Yagel Y, Tepperberg-Dikawa M, Schiff E, Liptz S. Prenatal diagnosis and outcome of congenital cytomegalovirus infection in twin pregnancies. *BJOG* 2006;113:295-300.
3. Stagno S. Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001:389-424.
4. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 2006;35:216-20.
5. Abarca K, Vial P, Zamorano J, Paris C, Ferrés M, Villarroel L, Ferreccio C. Seroprevalencia de CMV y Toxo-

- plasma Gondii en población sana menor de 30 años, en Santiago de Chile. *Rev Med Chile* 1997;125:531-38.
6. Luchsinger V, Suárez M, Schultz R, Barraza P, Guzmán M, terrada L, Méndez V, Kaltwasser G. *Rev Med Chile* 1996;124:403-8.
  7. Khoshnevis M, Tyring S. Cytomegalovirus Infection. *Dermatol Clin* 2002;20:291-9.
  8. De la Hoz R, Stephens G, Sherlock C. Diagnosis and treatment approaches to CMV infections in adult patients. *J Clin Virol* 2002;25:s1-12.
  9. Stagno S. Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders Co. 2001:389-424.
  10. Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF, *et al*. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr* 2006;148:332-6.
  11. Revello MG, Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 29 (2004) 71-83
  12. Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Lilleri D, Gorini G, Gerna G. Diagnosis and outcome of preconceptional and periconceptual primary human cytomegalovirus infections. *J Infect Dis* 2002;15:553-7.
  13. Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A, Reece EA. Congenital cytomegalovirus infection: A long-standing problem still seeking a solution. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:241-5.
  14. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L, Guerra B, *et al*. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics* 2006;117:76-83.
  15. Azam A, Vial Y, Fawer C, Zufferey J, Hohfeld P. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2001;97:443-8.
  16. Nigro G, Mazzocco M, Anceschi MM, La Torre R, Antonelli G, Cosmi EV. Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection after primary or recurrent maternal infection. *Obstet Gynecol* 1999;94:909-14.
  17. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992;326:663-7.
  18. Lawrence W. Laboratory Diagnosis of Cytomegalovirus infection and disease immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 20:408-11.
  19. Malinger G, Lev D, Zahalka N, Ben Aroia Z, Watemberg N, Kidron D, *et al*. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:28-32.
  20. Penna L, Bower S. Hyperechogenic bowel in the second trimester fetus: a review. *Prenat Diagn* 2000;20:909-13.
  21. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge M, Rodesch F. Prenatal Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection: Prospective Study of 237 Pregnancies at Risk. *Obstet Gynecol* 2000;95:881-8.
  22. Zalel Y, Gilboa Y, Berkenshtat M, Auslander R, Achiron R, Goldberg Y. Secondary cytomegalovirus infection can cause severe fetal sequelae despite maternal preconceptional immunity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:417-20.
  23. Gaytant MA, Rours JR, Steengers AP, Galama J, Semmekrot BA. Congenital cytomegalovirus infection after recurrent infection: case reports and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2003;162: 248-53.
  24. Henrich W, Meckies J, Dudenhausen JW, Vogel M, Enders G. Recurrent cytomegalovirus infection during pregnancy: ultrasonographic diagnosis and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19: 608-11.
  25. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S. Secondary maternal cytomegalovirus infection—A significant cause of congenital disease. *Pediatrics* 2001;107:1227-8.
  26. Ross SA, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16:44-9.
  27. Hollier L, Grissom H. Human Herpes Viruses in pregnancy: Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus and Varicella Zoster Virus. *Clin Perinatol* 2005;32:671-96.
  28. Rafailidis P, Mourtzoukou E, Varbobitis J, Falagas M. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology J* 2008;5:47.
  29. Jones M, Lidsky M, Brewer E, Yow M, Williamson W. Congenital Cytomegalovirus infection and maternal systemic lupus erythematosus: a case report. *Arthritis Rheum* 1986;29:1402-4.
  30. Sekigawa I, Nawata M, Seta N, Yamada M, Iida N, Hashimoto H. Cytomegalovirus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:559-64.
  31. Hayashi T, Lee S, Ogasawara H, Sekigawa I, Iida N, Tomino Y. Exacerbation of systemic lupus erythematosus related to cytomegalovirus infection. *Lupus* 1998;7:561-4.
  32. Blau E, Gross J. Congenital cytomegalovirus infection after recurrent infection in a mother with a renal transplant. *Pediatr Nephrol* 1997;11:361-2.
  33. Alder S, Nigro G, Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol* 2007;31:10-8.
  34. Nigro G, Alder S, La Torre R, Best A. Passive Immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005;353:1350-62.
  35. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa J, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, Daffos F, Ville Y. Maternal administration of valaciclovirin symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG* 2007;114:1113-21.
-