

Caso Clínico

Encefalopatía por infección congénita por citomegalovirus

R. CANCHO CANDELA, G. MARTÍN BARRA, I. CARPINTERO MARTÍN, C. URUEÑA LEAL, M.J. SÁNCHEZ MARCOS, J.M. ANDRÉS DE LLANO

Servicio de Pediatría. Hospital Río Carrión. Palencia.

RESUMEN

Introducción: La infección congénita por citomegalovirus (CMV) puede producir secuelas neurológicas. Presentamos tres casos de encefalopatía por CMV prenatal.

Casos clínicos: todos los casos presentaron microcefalia, paresia espástica, déficit intelectual, así como alteración del desarrollo cortical y calcificaciones cerebrales. Dos presentan hipoacusia y uno convulsiones. Un caso fue diagnosticado en el periodo neonatal, detectándose los otros dos por sintomatología neurológica progresiva.

Conclusiones: la infección congénita por CMV debe considerarse en el diagnóstico etiológico de encefalopatía de causa no aparente

Palabras clave: Citomegalovirus; Encefalopatía; Infección congénita; Microcefalia.

Conclusions: congenital CMV infection should be considered in encephalopathy with no obvious cause

Key words: Congenital infection; Cytomegalovirus; Encephalopathy; Microcephaly.

ABSTRACT

Introduction: Congenital cytomegalovirus (CMV) infection can produce neurologic sequelae. We report three cases of encephalopathy caused by prenatal CMV.

Clinical cases: All of them presented microcephaly, spastic palsy, intellectual deficit, disorders of cortical development and cerebral calcifications. Two present hearing loss and one, seizures. One case was diagnosed in neonatal period, and the other two were detected because of progressive neurological symptoms.

INTRODUCCIÓN

La infección congénita por citomegalovirus (CMV) afecta entre el 0,4% y el 2,3% de todos los recién nacidos, siendo la más frecuente de todas las infecciones congénitas⁽¹⁾. La mayor parte son asintomáticas, pero aproximadamente un 10% cursan con sintomatología en el periodo neonatal. En torno a un 10% de los infectados sin sintomatología neonatal muestran secuelas neurológicas a largo plazo, siendo mayores las cifras en los que sí la presentaron⁽¹⁻⁶⁾. Actualmente, la encefalopatía por CMV es la primera causa infecciosa de déficit neurológico.

Presentamos tres casos de encefalopatía secuentes a infección congénita por CMV, con diversa expresividad clínica, comentándose los aspectos más sobresalientes.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Caso 1

Mujer; primera de la serie; antecedente de amenaza de aborto en primer trimestre, e hipertransaminasemia transitoria materna en 2º trimestre. Parto eutócico a las 41 sema-

Correspondencia: R. Cancho Candela. Servicio de Pediatría. Hospital Río Carrión. Avenida de los Donantes de Sangre s/n. 34005 Palencia. *E-mail:* rcancho@hrcr.insalud.es
Recibido: Septiembre 2002. *Aceptado:* Septiembre 2002



Figura 1. Caso 1: calcificación asta frontal derecha; atrofia cortical izquierda.

nas. APGAR: 9/10. Somatometría al nacimiento: peso: 2,450 kg. Talla: 47 cm. Perímetro cefálico: 31 cm. Presentó fiebre y petequias en el periodo neonatal. Todos los estudios analíticos y microbiológicos fueron normales, a excepción de IgM y cultivo celular en orina positivos para CMV. Ambas pruebas se negativizaron en el 6º mes. El fondo de ojo y los potenciales visuales fueron normales. La exploración neurorradiológica se muestra en la figura 1.

A partir del 5º-6º mes de vida se apreció retraso psicomotor, con pobre control cefálico y escasa conexión con el entorno. Asimismo, se objetivó hemiparesia derecha, más evidente en extremidad superior.

Los potenciales auditivos fueron normales en los primeros años de evolución. Sin embargo, a partir de los 6 años ha desarrollado hipoacusia bilateral progresiva. Durante su evolución no ha presentado convulsiones, aunque muestra retraso psicomotor profundo, sin deambulación.

Caso 2

Varón; primero de la serie; antecedente de amenaza de aborto en primer trimestre. Parto eutócico a las 38 semanas,



Figura 2. Caso 2: Calcificación lineal en atrio ventricular. Leucoencefalopatía periventricular. Atrofia cortical izquierda.

inducido por retraso de crecimiento intrauterino. APGAR: 9/10. Somatometría al nacimiento: peso: 2,310 kg. Talla: 47 cm. Perímetro cefálico: 31 cm. No presentó alteraciones en exploración física ni sintomatología alguna. Analítica rutinaria sin hallazgos.

A los siete meses es remitido a consulta por retraso psicomotor. Somatometría: peso: 5,700 kg. Talla: 65,5 cm. Perímetro cefálico: 37,5 cm. Se objetiva microcefalia con fontanela puntiforme, mal control cefálico, y pobre conexión con el entorno, así como hemiparesia espástica derecha, más notoria en extremidad superior. El estudio analítico realizado fue normal, (incluyendo transaminasas, serología para toxoplasma, rubéola y herpes, y cariotipo), a excepción de la detección de Ig M y cultivo celular en orina positivos para CMV. La madre presentó también Ig M para CMV positiva. En el EEG se encontró disminución de actividad eléctrica, con ondas de escaso voltaje en zona centrot temporal derecha. El fondo de ojo y los potenciales visuales fueron normales. Los potenciales auditivos objetivaron hipoacusia

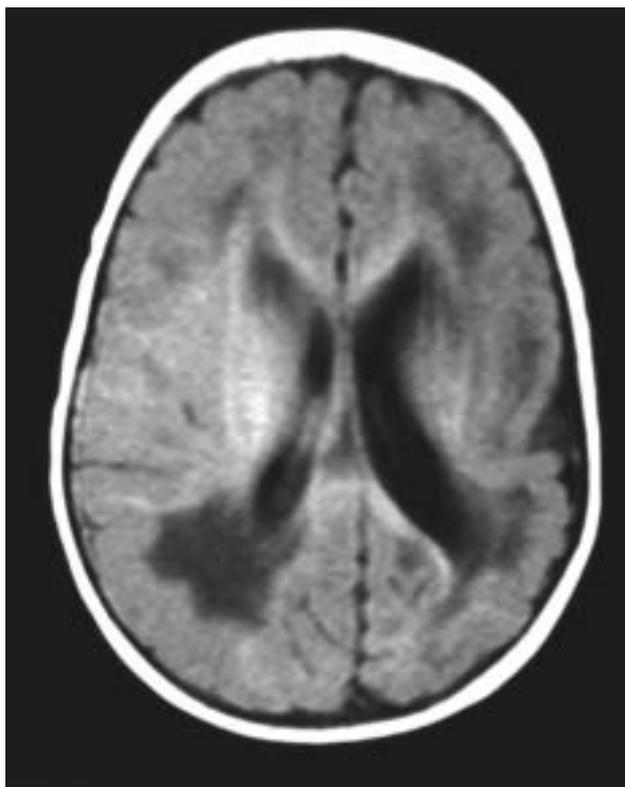


Figura 3. Caso 2: paquigiria y polimicrogiria temporal izquierda; alteración (baja) de señal (T1) de sustancia blanca periventricular.

izquierda. Los hallazgos neurorradiológicos se muestran en las figuras 2 y 3.

A los 8 meses presentó convulsiones generalizadas, de carácter tónico (no espasmos). El EEG mostraba actividad comicial. Las crisis se controlaron con valproato oral, no volviendo a presentarse en la evolución.

El paciente ha mostrado evidentes progresos en el desarrollo psicomotor. En el último control realizado (22 meses) se objetivó deambulación con ayuda, mejoría en la conexión con el entorno y emisión de monosílabos. Presenta cultivo celular en orina para CMV positivo de forma persistente.

Caso 3

Varón; primero de la serie; embarazo normal. Parto eutócico a las 39 semanas. APGAR: 9/10. Somatometría al nacimiento: peso: 2,840 kg. Talla: 50 cm. Perímetro cefálico: 33 cm. Periodo neonatal sin incidencias.

A los nueve meses es remitido a consulta por retraso psicomotor. Se objetiva microcefalia (42 cm), con fontanela pun-

TABLA I. MANIFESTACIONES Y HALLAZGOS CLÍNICOS PRINCIPALES

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
RCIU (peso)	Sí (2,450)	Sí (2,310)	No (2,840)
Sintomatología neonatal	Sí	No	No
Coriorretinitis	No	No	Sí
Hipoacusia	Sí	Sí	No
Microcefalia	Sí	Sí	Sí
Convulsiones	No	Sí	No
Paresia espástica	Sí	Sí	Sí
ADC	Sí	Sí	Sí
Calcificaciones	Sí	Sí	Sí
Retraso intelectual	Sí	Sí	Sí

RCIU: retraso de crecimiento intrauterino

ADC: alteración de desarrollo cortical

tiforme, mal control cefálico, pobre conexión con el entorno, hipotonía axial, y paresia espástica de la extremidad superior izquierda. Los estudios analíticos fueron normales, diagnosticándose infección por CMV tras positividad de Ig M y cultivo celular en orina. La madre presentó también Ig M para CMV positiva. El EEG fue normal, así como los potenciales auditivos. En el fondo de ojo se halló foco macular de coriorretinitis cicatricial en ojo izquierdo. Los hallazgos neurorradiológicos se muestran en la figura 4.

En los tres años de evolución seguidos, el paciente no ha mostrado convulsiones. Sin embargo, muestra un desarrollo psicomotor afectado, sin deambulación y con escasa conexión con el entorno.

DISCUSIÓN

La infección congénita por CMV es una importante causa de déficit neurológico. Una parte de pacientes, cifrada entre un 5 y un 17%, cursan asintomáticos, hasta la aparición de sintomatología neurológica^(1,6). Este hecho puede provocar la existencia de un déficit diagnóstico en algunos casos de sintomatología neurológica de causa no aparentemente aclarada. Los pacientes con diagnóstico de infección en el periodo neonatal tras presentar clínica de la misma son susceptibles de vigilancia al considerarse un grupo de alto riesgo neurológico.

Se ha planteado la posibilidad de “screening” serológico

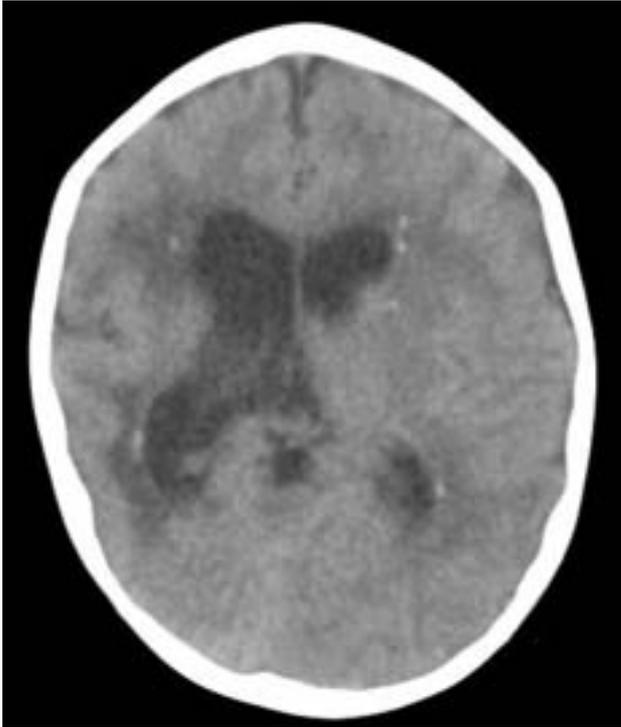


Figura 4. Caso 3: atrofia cortical temporal derecha; dilatación ventricular derecha; calcificaciones periventriculares.

de CMV durante la gestación, comprobándose aparición de Ig M materna como diagnóstico de infección activa^(7,8). La utilidad de la detección precoz de infección materna por CMV es discutible respecto pronóstico y seguimiento del niño.

Los pacientes 2 y 3 fueron diagnosticados en el segundo semestre de vida. Puede objetarse en el 2º caso que éste presentó un retraso de crecimiento intrauterino de grado III (con afectación de talla, peso y perímetro cefálico), aunque leve (peso: 2,350 kg). No se consideró en el periodo neonatal la posibilidad de serología para CMV ni otra prueba complementaria. Barkovich presentó una serie de once encefalopatías por CMV, siendo cuatro de ellas diagnosticadas tras los 4 meses de edad⁽⁹⁾.

Se han buscado factores de riesgo predictivos de déficit neurológico en pacientes identificados como infectados congénitamente por CMV y sin sintomatología neurológica inicial. Noyola mostró en una cohorte de 41 pacientes que la presencia de microcefalia relativa al peso (-2 DS) al nacimiento era el dato más específico de futuro déficit neurológico, siendo una TAC cerebral alterado el más sensible⁽¹⁰⁾.

La sordera no se encontró asociada significativamente a encefalopatía. En un seguimiento de 10 años de 44 pacientes, Ivarsson mostró que los pacientes infectados sin sintomatología neurológica al finalizar su primer año de vida, no muestran déficit posterior⁽¹¹⁾.

El CMV es un virus neurotrópico. La naturaleza de las lesiones cerebrales se ha relacionado con alteraciones vasculares (disminución de perfusión focal)⁽¹²⁾. El momento de la infección parece determinar el grado de afectación; las lesiones más extensas suelen encontrarse en infecciones previas a las 20 semanas de gestación⁽⁹⁾.

Las alteraciones encefálicas halladas en la encefalopatía por CMV suelen centrarse en cuatro posibles aspectos: 1) alteraciones de desarrollo cortical (ADC); 2) alteraciones de sustancia blanca; 3) calcificaciones intracraneales; 4) hipoplasia cerebelosa.

Las ADC se deben a alteraciones de migración y multiplicación neuronal. Las debidas a CMV son variadas en intensidad, extensión y localización, según el momento de la infección, como se ha comentado. Se han comunicado casos de lisencefalia, paquigiria, polimicrogiria o esquisencefalia^(9,13-16). Parece existir cierta predilección en la afectación temporal, en particular del hipocampo.

La leucomalacia y las alteraciones de mielinización suelen estar asociadas a la existencia de ADC. La presencia de alteración de sustancia blanca contribuye a la aparición de espasticidad, mientras que las ADC se relacionan más con hipotonía^(9,13).

Las calcificaciones más frecuentemente halladas son periventriculares y se cree que suelen ser debidas a hemorragia⁽⁹⁾.

La hipoplasia cerebelosa es un hecho frecuente en las series, pero su significación clínica es incierta⁽⁹⁾.

Solo uno de nuestros pacientes ha presentado epilepsia, con convulsiones tónicas y aceptable control con valproato. La aparición de convulsiones parece ligada a la gravedad de las posibles ADC. El espectro de los cuadros epilépticos es variado (espasmos, crisis tónicas, parciales, etc.)⁽¹³⁾.

Existen evidencias acerca de la posible progresión de las lesiones encefálicas en el periodo postnatal⁽¹⁷⁾. El ganciclovir es una opción terapéutica de limitada eficacia frente a CMV y elevada toxicidad. Se recomienda su utilización en caso de persistencia de infección activa (aislamiento de virus positivo) y clínica en progresión. En nuestros tres pacientes no se ha considerado esta opción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Demmler GJ. Summary of a workshop on surveillance for congenital cytomegalovirus disease. *Rev Infect Dis* 1991; **13**: 315-329.
2. Pearl KN, Prece PM, Ades A, Peckham CS. Neurodevelopmental assesment after congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child* 1986; **61**: 323-326.
3. Ramsey MEB, Miller E, Peckham CS. Outcome of confirmed symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child* 1991; **66**: 1068-1069.
4. Conboy TJ, Pass RF, Stagno S et al. Early clinical manifestations and intellectual outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 1987; **111**: 343-348.
5. Pass RF, Stagno S, Myers G, Alford CA. Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: resvlts of long term longitudinal follow up. *Pediatrics*. 1980; **66**: 758-762.
6. Reynolds DW, Stagno S, Stubbs KG, et al. Inapparent congenital cytomegalovirus infection with elevated cord Ig M levels. *N Eng J Med* 1974; **290**: 291-296.
7. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus in relation to maternal antibody status. *N Eng J Med* 1992; **326**: 663-667.
8. Lazzarotto T, Varani S, Guerra, B, Nicolosi A, Lanari M, Landini MP. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2000; **137**: 90-95.
9. Barkovich AJ, Lindan CE. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: imaging analysis and embriologic considerations. *Am J Neuroradiol* 1994; **15**: 703-715.
10. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT et al and the Houston Congenital CMV Longitudinal Study Group. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2001; **138**: 325-331.
11. Ivarsson SA, Lernmark B, Svanberg L. Ten year clinical, developmental and intellectual follow up of children with congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age. *Pediatrics* 1997; **99**: 800-803.
12. Marques MJ, Harmant G, Landrieu P, Lyon G. Prenatal cytomegalovirus disease and cerebral mycrogiria: evidence for perfusion failure, not disturbance of histogenesis as the major cause of fetal cytomegalovirus encefalopathy. *Neuroped* 1984; **15**: 18-24.
13. Pérez-Jiménez A, Colomaria V, Franco A, et al. Epilepsia y alteraciones del desarrollo cortical en niños con infección congénita por citomegalovirus. *Rev Neurol* 1998; **26**: 42-49.
14. Tomás-Vila M, García-Tamarit P, García-Colino A, Torregrosa-Pascual P, Martínez-Salinas P. Esquisencefalia acompañada de porencefalia en una niña con infección congénita por citomegalovirus. *Rev Neurol* 2000; **31**: 952-955.
15. Carpintero I, Merino JM, Sanchez J, Gonzalez JB. Lisencefalia asociada a infección congénita por citomegalovirus. *Rev Esp Pediatr* 1997; **53**: 71-73.
16. Hayward JC, Titelbaum DS, Clancy RR, Zimmerman RA. Lisencephaly-pachygyria associated with congenital cytoegalovirus infection. *J Child Neurol* 1991; **6**: 109-114.
17. Bray P, Bale J, Anderson R, Kern E. Progressive neurological disease associated with chronic cytomegalovirus infection. *Ann Neurol* 1981; **9**: 499-502.