

## Nota Clínica

# Hepatitis por citomegalovirus. Importancia del momento de contagio

A. GONZÁLEZ PRIETO, H. EXPÓSITO DE MENA, R. TORRES PERAL, P. GONZÁLEZ ILDEFONSO, A. MATEOS DIEGO

*Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.*

### RESUMEN

**Introducción.** El citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección congénita en nuestro medio, así como de morbimortalidad perinatal.

**Caso clínico.** Lactante de 55 días que ingresa por ictericia de una semana de evolución, sin acolia ni coluria. Sin procesos infecciosos intercurrentes. Como antecedentes, procede de un embarazo gemelar de 36 semanas con bajo peso al nacimiento. A la exploración destaca coloración pálido-ictérica de piel, con esplenomegalia de 3-5 cm, de consistencia media, sin hepatomegalia. En las pruebas complementarias se objetiva una hepatitis colestásica con serologías positivas para citomegalovirus (IgM). Tras descartar la atresia de vías biliares y confirmar la etiología infecciosa, mediante PCR en plasma y orina, se inicia tratamiento con Ganciclovir intravenoso. Se recupera sangre desecada de las pruebas metabólicas para identificar el origen congénito o adquirido de la infección. Ante la buena evolución de la paciente y la negatividad de la PCR en sangre desecada, se retira el tratamiento 6 semanas después del inicio. Como efecto secundario a la medicación, se objetiva leucopenia leve que responde adecuadamente al tratamiento.

**Conclusiones.** Ante una infección por citomegalovirus, es fundamental identificar el momento de contagio, de cara a establecer el pronóstico a largo plazo. Se sabe que el mayor riesgo de secuelas se asocia con las infecciones congénitas, siendo las que afectan al neurodesarrollo las más frecuentes. A pesar de demostrar el origen infeccioso de la clínica de

nuestra paciente, se debe descartar la atresia de vías biliares, dadas las asociaciones existentes entre esta entidad y las infecciones virales.

**Palabras clave:** Atresia biliar; Citomegalovirus; Colestasis; Hepatitis.

### ABSTRACT

**Introduction.** Cytomegalovirus (CMV) is the most common cause of congenital infection in our media, being responsible of a high rate of perinatal morbidity and mortality as well.

**Case report.** A fifty-five day old child presented to the hospital with a jaundice noted one week ago. No acolia, coluria or infections were noted at that time. The patient was born at a gestational age of 36 weeks and the weight at birth was below 10<sup>th</sup> percentile. The physical exam at admission revealed a pale-icteric skin and 3-5 cm esplenomegaly without hepatomegaly. The laboratory tests showed a cholestatic hepatitis with positive serology for CMV (IgM). After extrahepatic billiary atresia was ruled out and the PCR for CMV, in urine and serum, confirmed the infectious etiology, we started the treatment with intravenous Ganciclovir. The dried blood of metabolic tests was recovered in order to identify the congenital or acquired origin of the infection. Due to the clinical response and the negative result of the dried blood CMV PCR, we finished the treatment 6 weeks later. As side effect, we observed a mild leukopenia which had a good response to the treatment.

*Correspondencia:* Almudena González Prieto. C/Alfonso de Castro, 37-39, 2ºA. 37005 Salamanca.

*Correo electrónico:* almugp\_46@hotmail.com

© 2013 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

**Conclusions.** In CMV infection is essential to identify the transmission's time in order to establish the long-term prognosis. It is well known that the higher risk to develop sequels is joined to congenital infections; being those that affect neurodevelopment the most frequent. Despite the infectious origin of our patient's symptoms, extrahepatic biliary atresia must be ruled out because of the association with viral infections.

**Key words:** Biliary atresia; Cytomegalovirus; Cholestasis; Hepatitis.

## INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus (CMV) es la infección congénita más frecuente en nuestro medio, así como una de las causas de morbimortalidad perinatal más conocidas. La infección posnatal por CMV suele ser asintomática, salvo en recién nacidos prematuros de bajo peso. A continuación, presentamos un caso clínico de un lactante con infección aguda por CMV en el que lo crucial fue determinar el momento exacto del contagio.

## CASO CLÍNICO

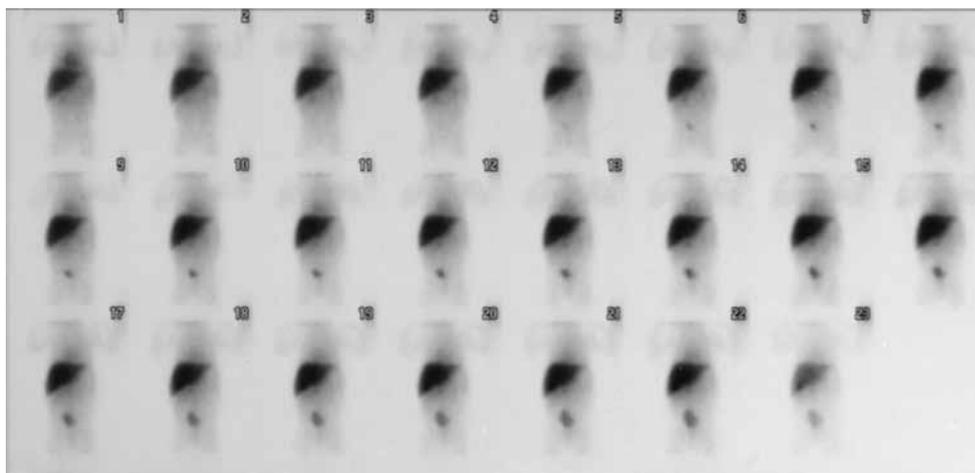
Lactante de 55 días de vida que ingresa procedente del Servicio de Urgencias por cuadro de una semana de evolución de ictericia, sin acolia ni coluria y sin procesos infecciosos intercurrentes. Lactancia mixta como alimentación actual.

Procede de un embarazo gemelar de 36 semanas de edad gestacional bicorial-biamniótico con amenaza de parto prematuro a las 24 y 29 semanas y madurado con corticoides. En la antropometría neonatal destaca un bajo peso para la edad gestacional [peso: 1.730 g (p<10); longitud: 45,5 cm (p10-25); perímetro craneal: 31,5 cm (p3-10)] motivo por el que ingresa en la Unidad de Neonatología. Durante su estancia en neonatos, se instaura una perfusión endovenosa de suero glucosado al 10% y, dada la buena ganancia ponderal, se decide alta a los 18 días de vida. Pruebas metabólicas de detección precoz en el recién nacido de enfermedades congénitas en Castilla y León (fibrosis quística, hipotiroidismo, fenilcetonuria e hiperplasia suprarrenal congénita) negativas.

En la exploración física destaca una niña con buen estado general, sin malformaciones externas visibles, con coloración pálido-ictérica de piel y mucosas, esplenomegalia de 3-5 cm de consistencia media a la palpación abdominal, sin hepatomegalia ni estigmas de hepatopatía crónica. Analítica al ingreso con hemoglobina 9,8 g/dl; hematocrito 28%, leucocitos 9.810/ $\mu$ l (neutrófilos 12% -1.320/ $\mu$ l- linfocitos 65%/ monocitos 16%), plaquetas 329.000/ $\mu$ l, glucosa 93 mg/dl, bilirrubina total 5,66 mg/dl, bilirrubina directa 5,57 mg/dl, AST/ALT 89/73 U/L, FA 906 U/L, GGT 69 U/L, LDH 421 U/L, proteínas totales 5,43 mg/dl, albúmina 4 mg/dl, PCR 0,05 mg/dl. Tiempo protrombina 81%. Colesterol total 133 mg/dl, triglicéridos 120 mg/dl, hierro 90 mcg/dl, ferritina 187 ng/ml, IS 24%. IgA 8 mg/dl, IgG 297 mg/dl, IgM 16,5 mg/dl. Alfa-1-antitripsina 103 mg/dl. TSH 6,28 uU/ml, T4L 1,4 ng/dl. Sistemático, sedimento y cultivo de orina negativo. Serologías CMV IgG negativo, IgM positivo, Erythrovirus B19 IgG positivo, IgM negativo, negativas para VEB, VHS, VHB, VHC y VIH.

PCR para CMV en plasma y en orina positivas (819/149 cp/ml, respectivamente). Se analiza PCR para CMV en muestra de sangre desecada de talón, recogida a las 48 horas de vida, con resultado negativo. Se completa el estudio con serologías maternas durante el embarazo: IgM CMV negativa, IgG CMV positiva sin aumento de título durante el embarazo y PCR CMV en leche materna negativa. Durante el ingreso, se realizan una ecografía abdominal donde destaca una vesícula biliar de 2,2 x 0,4 cm sin dilatación de la vía biliar intra o extrahepática, bazo de 5,6 cm, resto dentro de la normalidad; y una gammagrafía hepatobiliar (HIDA- 99m) tras premedicación con fenobarbital donde se aprecia captación del trazador en intestino delgado (Fig. 1). Se realiza estudio de infección congénita por CMV con ecografía cerebral, fondo de ojo y potenciales evocados auditivos normales.

Se inicia tratamiento con ácido ursodeoxicólico, vitaminas liposolubles, hidrolizado de proteínas y ganciclovir intravenoso que se mantiene durante 3 semanas. Tras 4 días de tratamiento intravenoso con ganciclovir presenta negativización de PCR en plasma para CMV. A los 20 días de inicio del ganciclovir se objetiva neutropenia leve que se corrige con la administración de una dosis de G-CSF. A las 3 semanas se cambia el tratamiento por valganciclovir oral. Una vez confirmado el origen adquirido de la infección por CMV, se suspende el tratamiento antivírico que se había iniciado 6 semanas antes. En este momento la paciente muestra unos valores de: hemoglobina 9,3 g/dl; hematocrito 27,4%, leucocitos 8.760/ $\mu$ l (neutrófilos 827/ $\mu$ l, linfocitos 7.270/ $\mu$ l, monocitos 348/ $\mu$ l), plaquetas 557.000/ $\mu$ l, bilirrubina total 0,55 mg/dl, AST/ALT 47/39 U/L, FA 561 U/L, GGT 153 U/L, proteínas totales 5,85 mg/dl, albúmina 4,1 mg/dl y PCR CMV en plasma negativa. Se realizan controles periódicos en los que no se produce reactivación del CMV ni empeoramiento en la función hepática. Actualmente la paciente está asintomática y con parámetros analíticos normales.



**Figura 1.** Gammagrafía hepatobiliar HIDA-99m: Captación de trazador en intestino delgado.

## DISCUSIÓN

La infección por citomegalovirus (CMV) se considera la infección viral más frecuente en la gestante y el recién nacido, con una prevalencia que oscila entre el 0,3 y el 2,2% de los recién nacidos vivos. Se conoce como infección congénita aquella que se produce tras una reactivación, reinfección o, más frecuentemente, una primoinfección durante el embarazo<sup>(1)</sup> y se habla de infección adquirida, cuando se transmite al recién nacido al pasar por el canal del parto, a través de fluidos biológicos de pacientes infectados o principalmente a través de la leche materna. En nuestro caso, consideramos como fuente de transmisión más probable la nosocomial. Sin embargo, no podemos descartar por completo el contagio a través de la leche materna puesto que la carga viral en esta alcanza el pico máximo entre las 4-8 semanas y posteriormente se reduce hasta desaparecer entre las 9-12 semanas posparto<sup>(2)</sup>, momento en el que realizamos el estudio.

Desde el punto de vista clínico, la mayor parte de los pacientes suelen estar asintomáticos (> 90%). La mortalidad de la infección congénita sintomática por CMV puede llegar hasta el 12% de los infectados. Los recién nacidos pueden presentar afectación cutánea (petequias, púrpura, equimosis, ictericia), del sistema nervioso central (microcefalia, calcificaciones intracraneales, sordera neurosensorial, coriorretinitis) y en menor cuantía, inferior al 5% del total, lesiones del sistema hepatobiliar y alteraciones hematopoyéticas<sup>(1)</sup>. Por otro lado, la infección adquirida puede manifestarse como neumonitis, hepatitis, enteritis y en niños mayores dar lugar a un cuadro de pseudomononucleosis.

En nuestro caso, la hepatitis fue la forma de presentación de la infección por CMV, expresando la clínica habitual de ictericia, esplenomegalia e hipertransaminasemia modera-

da<sup>(2)</sup>. Es bien conocido que el CMV es un virus hepatotropo, que se replica tanto en los hepatocitos como en los colangiocitos; sin embargo, existe controversia sobre si el daño que produce se debe a un efecto citopático directo o a la propia respuesta inmune del huésped<sup>(3)</sup>.

Es fundamental conocer el momento en el que se ha producido la infección. La importancia del momento de contagio viene establecida por las implicaciones pronósticas que ello conlleva. Se ha visto que existe un mayor riesgo de presentar secuelas en las infecciones congénitas, tanto sintomáticas (40-58%) como asintomáticas (13%); siendo las que afectan al neurodesarrollo las más frecuentes, en especial la sordera neurosensorial<sup>(4)</sup>. Sin embargo, un estudio realizado por Vollmer y colaboradores en el que se incluyeron a 44 pretérminos (22 con infección adquirida por CMV y 22 controles), no se observaron diferencias en cuanto al desarrollo neurológico y auditivo entre ambos grupos<sup>(5)</sup>.

Para establecer el diagnóstico de infección adquirida se debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios: 1) Seroconversión IgM CMV más un cultivo o PCR positiva en orina a partir de las 2 semanas de vida; 2) Cultivo o PCR CMV negativas en orina o sangre en las 2 primeras semanas de vida, con positividad posterior; 3) Cultivo o PCR CMV positivos a partir de las 2 semanas de vida y PCR negativa en sangre seca de las pruebas metabólicas<sup>(2)</sup>. Para confirmar el origen adquirido de la infección en nuestra paciente se procedió a recuperar las muestras de sangre desecada de talón realizadas a las 48 h de vida<sup>(6)</sup> que resultaron negativas.

Pese a establecer el diagnóstico etiológico de la hepatitis colestásica, se decide ampliar el estudio de nuestro paciente para descartar la existencia de anomalías estructurales a nivel hepatobiliar. Fischler y colaboradores valoraron la existencia de una posible asociación entre la infección por

CMV y la atresia biliar extrahepática. Ellos observaron la presencia de IgM frente a CMV en suero en un 38% de los niños con colestasis y atresia biliar extrahepática, frente a un 6% en el grupo control<sup>(7)</sup>. Más recientemente, Zabiegaj-Zwick y colaboradores establecieron una relación similar<sup>(8)</sup>.

En cuanto al tratamiento de la hepatitis colestásica secundaria a infección adquirida por CMV, la evidencia de su eficacia en el momento actual es muy escasa<sup>(3,10,11,13)</sup>. Algunos autores aseguran que la infección por CMV es una enfermedad autolimitada que no requiere tratamiento<sup>(9)</sup>. Sin embargo, en otros trabajos se asegura que el tratamiento mejora significativamente los marcadores serológicos y los parámetros de colestasis<sup>(3,10)</sup>, aunque puede existir reactivación al suspender el tratamiento<sup>(11)</sup>. La asociación o, incluso, el desarrollo de atresia de vías biliares tras la infección por CMV<sup>(12)</sup> podría justificar por sí solo el tratamiento. El fármaco de elección es el ganciclovir intravenoso a dosis de 12 mg/kg/día en 2 dosis durante al menos 2 semanas; como alternativa está el Valganciclovir que se administra por vía oral. Como principal efecto secundario se describe la granulocitopenia, presente en nuestro caso índice.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Artigao-Baquero F, Grupo de estudio de la infección por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr*. 2009; 71: 535-47.
2. Alarcon Allen A, Artigao-Baquero F, Grupo de estudio de la infección por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. *An Pediatr*. 2011; 74: 52.e1-52.e13.
3. Ozkan TJ, Mistik R, Dikici B y Nazlioglu HO. Antiviral therapy in neonatal cholestatic cytomegalovirus hepatitis. *BMC Gastroenterol*. 2007; 7: 9.
4. Gentile MA, Boll TJ, Stagno S, Pass RF. Intellectual ability of children after perinatal cytomegalovirus infection. *Dev Med Child Neurol*. 1989; 31: 782-6.
5. Vollmer B, Seibold-Weiger L, Schmitz-Salue C, Hamprecht K, Goelz R, Krageloh-Mann I, et al. Postnatally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 322-7.
6. Fischler B, Rodensjö P, Nemeth A, Forsgren M, Lewensohn-Fuchs I. Cytomegalovirus DNA detection on Guthrie cards in patients with neonatal cholestasis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999; 80: F130-F134.
7. Fischler B, Ehrnst A, Forsgren M, Örvell C, Nemeth A. The viral association of neonatal cholestasis in Sweden: A possible link between cytomegalovirus infection and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatric Gastroenterol Nutr*. 1998; 27: 57-64.
8. Zabiegaj-Zwick C, Nel E, Moore SW. Problems related to cytomegalovirus infection and biliary atresia. *S Afr Med J*. 2012; 102: 890-2.
9. Hasosah MY, Kutbi SY, Al-Amri AW, Alshahafi AF, Sukkar GA, Alghamdi KJ, et al. Perinatal Cytomegalovirus hepatitis in Saudi Infants: A case series. *Saudi J Gastroenterol*. 2012; 18: 208-13.
10. Fischler B, Casswall TH, Malmberg P, Nemeth A. Ganciclovir treatment in infants with Cytomegalovirus infection and cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34: 154-7.
11. Vancikova Z, Kucerova T, Pelikan L, Zikmundova L, Proglava M. Perinatal cytomegalovirus hepatitis: To treat or not to treat with ganciclovir. *J Paediatr Child Health*. 2004; 40: 444-8.
12. Mohanty S, Shah I, Bhatnagar S. Evolving Biliary atresia with Cytomegalovirus. *Indian Pediatr*. 2011; 48: 644-6.
13. Nigro G, Krzysztofiak A, Bartmann U, Clerico A, Properzi E, Valia S, et al. Ganciclovir therapy for cytomegalovirus-associated liver disease in immunocompetent or immunocompromised children. *Arch Virol*. 1997; 142: 573-80.