

Retraso madurativo y microcefalia

BETTINA VIOLA* Y PAOLA VIOLA**

CASO CLÍNICO:

Paciente de once meses que consulta por retraso en la adquisición de las pautas madurativas.

ANTECEDENTES PERSONALES

Se trata de una niña nacida de término, embarazo controlado, con un retraso de crecimiento intrauterino armónico, con serologías negativas, APGAR 9/10.

La pesquisa neonatal ampliada fue normal al igual que las otoemisiones acústicas. No refiere interurrencias infecciosas.

En cuanto al aspecto neuromadurativo: la niña fija la mirada y sigue los objetos desde los 3 meses, tiene sostén cefálico intermitente desde los 5 meses. En el momento de la primera evaluación se constata la falta de sedestación y línea media, sólo sostiene objetos por instantes y tiene un balbuceo incipiente.

Examen físico: a su ingreso al hospital se encontraba en buen estado general, conectada, reactiva.

Antropometría: Peso en percentilo (Pc) 25, talla pc <3 (con buena velocidad de crecimiento) en relación a parámetros de peso/talla y perímetro cefálico 38 cm (pc <3).

Sin dismorfias ni otros datos patológicos a destacar.

No refiere antecedentes familiares de relevancia.

Para una mejor y rápida evaluación se le cita con turno al Hospital de Día Polivalente donde se realiza:

- Evaluación oftalmológica y audiológica: normales.
- Evaluación neurológica: retraso madurativo (RM) a predominio motor.
- TAC de SNC: leve liscencefalia, con aumento del espesor del espacio subaracnoideo basal, probablemente debido a alteración de la migración neuronal.
- Se solicita PCR en gotas de sangre seca (de la tarjeta de pesquisa neonatal, que se

adjunta) para citomegalovirus (CMV) con resultado positivo. (Ver Figura 1).

Diagnóstico final

Con los estudios realizados y la clínica se concluye que se trata de **retraso madurativo secundario a infección congénita por CMV**.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES PARA EL SEGUIMIENTO PEDIÁTRICO DE RM POR CMV CONGÉNITO

La infección por CMV constituye la primera causa de infección viral congénita. Si bien en el país no hay estadísticas oficiales, se estima que la incidencia sería de 0,4 a 2,4%. La infección congénita se produce principalmente por primoinfección durante el embarazo, lo que ocurre en el 1 al 4% de las embarazadas susceptibles; en este caso, el 40% de los fetos se infecta y un 10% presenta síntomas al nacimiento, de los que el 4% fallece y alrededor del 50% presenta secuelas permanentes. También puede ocurrir por reactivación o reinfección de la embarazada, pero esta situación se presenta en menos del 1% de los casos. La infección congénita por cmv constituye una importante causa de retraso mental e hipocausia neurosensorial en todo el mundo.^{1,2,3}

FORMAS DE PRESENTACIÓN

El 90% de los bebés son asintomáticos al nacer. El 10% sintomático puede presentar: prematurez, RCIU, hepatoesplenomegalia, ictericia, petequias y purpuras, síntomas neurológicos (letargia, hipotonía, succión pobre, microcefalia, convulsiones) y alteraciones en el hepatograma y hemograma.⁴

* Hospital de Día Polivalente.

** Consultorios Externos de Clínica Pediátrica. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". paolaviola4@hotmail.com

SECUELAS QUE PUEDEN PRESENTAR LOS PACIENTES

Los pacientes sintomáticos al nacer tienen un 50 a 90% de riesgo de desarrollar secuelas, mientras que los asintomáticos lo harán en un 5 a 15%. Las secuelas más frecuentes son hipoacusia neurosensorial progresiva (puede aparecer hasta los 6 años y no ser detectada en el *screening* neonatal), coriorretinitis, retraso mental, trastornos del aprendizaje o motores.^{5,6,7}

DIAGNÓSTICO

En las primeras tres semanas de vida:

1. Aislamiento viral en orina o secreciones:
 - a. Cultivo convencional (demora dos semanas).
 - b. Cultivo en *shell vial*: Inmunofluorescencia con Ac. monoclonales: muy utilizado por su rapidez (resultados en 24 hs) y alta especificidad.
2. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en orina: resultado en 24 hs.

Después de las tres semanas de vida:

1. PCR en gotas de sangre seca de la tarjeta de pesquisa neonatal. (La tarjeta debe ser solicitada con resumen de la historia clínica del niño y solo puede ser retirada por los padres).^{8,9,10} (Figura 1)

TRATAMIENTO

Actualmente están en discusión a nivel mundial las opciones terapéuticas:

- Ganciclovir: 12 mg/kg/día en 2 dosis iv (hasta 6 semanas).
- Valganciclovir: 32 mg/kg/día en 2 dosis vo (hasta 6 meses).
- Foscarnet: 180 mg/kg/día en 3 dosis (2 a 3 semanas), luego 90 a 120 mg/kg/día en 1 dosis iv.

Debido a la alta toxicidad y al uso prolongado en que deberían utilizarse, por el momento están indicados en:

- RN menores de 1 mes con cmv congénito
 - Sintomáticos con afección del SNC.
 - Con enfermedad organoespecífica (neumonitis, hepatitis).
 - Con sepsis por CMV.

Si bien faltan aún ensayos clínicos controlados para avalar el uso de estos antivirales en otras circunstancias, el consenso de la Sociedad Española de Infectología en 2009² considera que:

El ganciclovir se podría utilizar en:

- Neonatos sin afección del SNC monosintomáticos o con afección leve.
- Lactantes de 1 a 6 meses sintomáticos con afección del SNC.

Y el valganciclovir en:

- Lactantes de 6 meses a 1 año sintomáticos con hipoacusia progresiva.
- Menores de 1 año asintomáticos con hipoacusia progresiva (principalmente en aquellos con carga viral elevada).

El tratamiento prevendría la aparición de hipoacusia neurosensorial y trastornos del aprendizaje.^{10,11}

En todos los pacientes que reciban tratamiento, deberá realizarse un hemograma semanal, ya que el principal efecto adverso es la neutropenia y en este caso podría requerir la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos e incluso la suspensión temporal del tratamiento cuando los recuentos son inferiores a 500 neutrófilos/mm³. Otros efectos adversos son trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, fiebre y erupciones cutáneas. En animales produce infertilidad, inhibición de la espermatogénesis, mutagenicidad y teratogenicidad, por lo que no puede descartarse la aparición de efectos carcinogénicos y alteraciones del aparato reproductor en humanos a largo plazo.²

Figura 1. Tarjeta de pesquisa neonatal CLAVE PARA EL DIAGNÓSTICO después de los 3 meses de vida



PREVENCIÓN

Prevención primaria: Son aquellas estrategias que intentan evitar la infección en la embarazada: medidas de higiene (lavado de manos, uso de guantes para los cambios de pañal, no compartir objetos de higiene, etc). Se encuentra en estudio la vacuna anti-CMV para mujeres en edad fértil, pero no se han realizado aún estudios de fase 3 que avalen su eficacia y seguridad.^{10,12,13}

Prevención secundaria: Son aquellas medidas destinadas a diagnosticar precozmente la infección en la embarazada para intentar evitar la progresión de la enfermedad. Existen estudios que utilizan el dosaje de serologías de rutina durante el embarazo para buscar seroconversión o midiendo la afinidad de la IgG anti cmv (la baja afinidad sugiere infección reciente). Este punto es controvertido debido a la dificultad para saber qué niños contraerán la infección y de ellos, quiénes presentarán secuelas. Los estudios por amniocentesis implican un riesgo extra para el feto y aún diagnosticando infección fetal no existe ningún tratamiento recomendado para la embarazada (se encuentra en estudio la gamaglobulina hiperinmune anti CMV).^{4,14}

Prevención terciaria: Una vez diagnosticada la infección en el recién nacido, las medidas se destinan a prevenir o disminuir las secuelas de la enfermedad. En el mundo se está discutiendo la inclusión del *screening* para CMV en el período neonatal lo que permitiría el tratamiento precoz de las mismas y el seguimiento de las secuelas.^{4, 6,15}

SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CMV CONGÉNITO

Además de los controles pediátricos habituales, se debe prestar especial atención al desarrollo neuromadurativo, y realizar:

- Potenciales evocados auditivos y audiometría conductual: 3 m, 6 m, 12 m, 24 m y 36 m.
- Audiometría convencional: anualmente desde los 4 hasta los 6 años.
- Evaluación oftalmológica: anual hasta los 6 años.

En el caso de los niños con infección sintomática, al nacer se agregará el control para cada situación particular.^{2,15}

BIBLIOGRAFIA

1. Gentile A, Russ C, Ellis A, et al. Citomegalovirus congénito. Consenso de la Sociedad Argentina de Pediatría. Disponible en http://www.sap.org.ar/infecciones_perinatales_virales_2.php#cmv
2. Baquero-Artigao F. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71:535-547.
3. Mejías A, Sánchez P. Actualizaciones sobre citomegalovirus. *Anales de Pediatría*; 70 (6).
4. Ludwig A, Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. *Eurosurveillance* 2009; (14) Disponible en: www.eurosurveillance.org.
5. Gomila A, Rivas N, López E. Infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)* 2008; (69) 311-315.
6. Galia Rahav. Congenital cytomegalovirus infection: a question of screening. *IMAJ* 2007; (9) 392-394.
7. Pinillos-Pisón R, Llorente-Cereza A, López-Pisón J, et al. Infección congénita por citomegalovirus. Revisión de nuestra experiencia diagnóstica de 18 años. *Rev neurol* 2009; (48): 349-353.
8. Distéfano A, González C, Pardón F, et al. Diagnóstico de la infección congénita por citomegalovirus en muestras de sangre seca de recién nacidos en la tarjeta de Guthrie. Una técnica promisoriosa. *Arch Argent Pediatr* 2008; (106):132-37.
9. Vauloup-Fellous C, Ducroux A, Couloigner V, et al. Evaluation of cytomegalovirus (CMV) DNA Quantification in dried blood spots: Retrospective study of CMV congenital Infection. *Journal of clinical microbiology*. 2007; 3804-06.
10. Vossen A, Vries J, Van der Zeijst B. The 2008 congenital cytomegalovirus conference, 5-7 november, centers for disease control and prevention, Atlanta. *Eurosurveillance* 2009;(14):9.
11. Yilmaz D, Fadl V. Effect on hearing of oral valganciclovir for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J of Trop Pediatrics*, 2010 disponible en <http://tropej.oxfordjournals.org/content/early/2010/06/24/tropej.fmq050.full.pdf+html> DOI 10.1093.
12. Nyholm J, Schleiss M. Prevention of maternal cytomegalovirus infection: current status and future prospects. *International Journal of Women's Health* 2010; (2): 23-35.
13. Pass R, Zhang C, Evans A et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus Infection. *Engl J Med*. 2009; (360): 1191-1199.
14. Revello M. Passive immunization against cytomegalovirus during pregnancy. *N Engl J Med*. 2005; (353): 2818-20.
15. Foulon I, Naessens A, Foulon W, et al. A 10-year prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2008; (153): 84-88.