

Enfermedad severa de inclusiones citomegálicas en un feto de una mujer inmunizada antes de la gestación

A. Tejerizo-García^a, M. de Marino^b, A. Villalba^b, M. Beloso^b, A. Henríquez^b, L. Hernández-Hernández^b, M.A. Ruiz-Sáenz^b, S.P. González-Rodríguez^b, J.L. Lanchares^b y L.C. Tejerizo-López^b

^aDepartamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

^bDepartamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

ABSTRACT

Due to detection of fetal microcephaly at 24 weeks' gestation, we performed an amniocentesis at 29 weeks with chromosomal analysis and polymerase chain reaction (PCR) to investigate the presence of viral contamination. Cytomegalovirus (CMV) infection was confirmed by PCR, although the mother had preconceptional CMV immunity. The fetus showed classical CMV inclusion disease. Recent publications explain similar observations by the variability of viral strains. These findings highlight the importance of being alert to ultrasonographic signs of CMV reinfection in pregnant women with preconceptual immunity.

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) se reconoce como el virus más común adquirido de forma congénita y perinatal en el ser humano, y la causa infecciosa única y más frecuente de retardo mental y sordera congénita en los Estados Unidos¹⁻³. Desde su primer reconocimiento, el CMV se ha considerado como causa de infección congénita⁴. Cuando se adquiere después del nacimiento en el huésped normal la infección por CMV por lo general es subclínica y autolimitada: los síntomas, cuando se presentan, suelen ser leves y no específicos. Las manifestaciones clínicas, como en el síndrome mononucleósido, la hepatitis, la neumonía o el síndrome de Guillain-Barré, ocurren en mucho menos del 1% de las infecciones. Sin embargo, en el feto, el neonato prematuro y en huéspedes comprometidos, el CMV es un patógeno más serio⁵. El CMV es uno de los 8 herpesvirus que infectan al ser humano. El virus

tiene un único serotipo, aunque puede demostrarse cierta heterogeneidad de cepas mediante pruebas de neutralización sensible y análisis del ADN viral con endonucleasas de restricción. Comparte con otros miembros de la familia herpes la propensión a permanecer latente en el interior del huésped tras la infección primaria y a reactivarse periódicamente. Mientras que la reactivación es frecuente en huéspedes inmunodeprimidos, se desconocen los estímulos que la desencadenan en individuos inmunocompetentes⁶.

Es, por tanto, habitual considerar que las infecciones sintomáticas graves del feto por el virus de inclusiones citomegálicas son casi exclusivamente el resultado de una primoinfección materna⁷. La observación que se documenta muestra que hay excepciones a la regla.

CASO CLÍNICO

Gestante de 23 años de edad y sana. Con anterioridad había tenido 2 hijos normales. El actual era un tercer embarazo. A las 24 semanas de amenorrea, se aprecia en la ecografía un diámetro biparietal (BIP) del feto en el tercer percentil, sin otra malformación visible. La anamnesis efectuada a la paciente no nos permite encontrar una microcefalia familiar, ni tabaquismo, ni alcoholismo materno. Un control ecográfico confirma la misma anomalía a las 28 semanas de amenorrea. La serología para CMV muestra unas concentraciones de inmunoglobulina (Ig) de 279 U/ml con concentraciones de IgM negativas, lo que habla a favor de una inmunidad antigua. En la 29 semana de amenorrea se realizó una amniocentesis para cariotipo fetal y amplificación del ADN del CMV. El cariotipo se mostró normal (46, XX), mientras que la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) era positiva. En la 34 semana de amenorrea, el BIP y el perímetro craneal (PC) eran inferiores al tercer percentil.

Aceptado para su publicación el 22 de marzo de 2005.

A pesar de la ausencia de otras anomalías, se ha hecho partícipes de nuestra inquietud a los padres, por lo que dada la situación fetal y la edad gestacional, 37 semanas de amenorrea, se indica una inducción de parto, que se siguió de un parto que no planteó mayores problemas.

El resultado del parto fue un feto muerto. Se trata de un feto femenino con un peso de 1.800 g (tercer percentil), con medida longitudinal de 42,5 cm (inferior al tercer percentil) y tenía un PC de 28 cm (inferior al tercer percentil). La niña era portadora de una ictericia intensa, una púrpura difusa, hepatomegalia y un bazo muy aumentado de tamaño. La familia rechazó la autopsia, y por parte del equipo médico se realizó una radiografía del esqueleto y sendas aspiraciones esplénicas, hepáticas y cerebrales. El cultivo de las 3 tomas mostró un efecto citopatógeno característico de CMV. Las metafisis femorales inferiores tenían un aspecto de osteítis. La serología sobre suero extraído después de la manifestación de la gestación a las 8 semanas de gestación mostró concentraciones de IgG de 299 U/ml y de IgM negativas, con un índice de avidéz de 0,96 a favor de una infección antigua y anterior a la concepción. Se deduce que el feto presentaba una infección sintomática grave como efecto de una reinfección o una reactivación.

DISCUSIÓN

La infección maternofetal por CMV es frecuente, y afecta al 1-2% de recién nacidos. Después de la vacunación sistemática contra la rubéola, esta infección se ha convertido en la primera causa de infección viral congénita^{8,9}. Es en el curso de primoinfecciones maternas cuando se observan con mayor frecuencia las formas graves, como la enfermedad de inclusiones citomegálicas^{4,9}, pero se han descrito en la bibliografía formas severas en casos de niños nacidos de mujeres inmunizadas antes de la concepción¹⁰⁻¹³.

En 1990, Stagno¹⁴ mostró que el riesgo de transmisión después de reinfecciones o reactivaciones era del 0,1-3%. Trofatter³ señala que, por lo menos el 50% de las infecciones primarias y la mayoría de las infecciones recurrentes, son totalmente asintomáticas. Las infecciones maternas severas son más frecuentes en las mujeres inmunodeprimidas, pero no están limitadas a ellas³. Muchas veces son la consecuencia del tratamiento inmunosupresor que acompaña al trasplante de un órgano y las enfermedades autoinmunitarias, la quimioterapia anticancerosa o un proceso maligno subyacente, como linfoma o leucemia. En los últimos años, las pacientes infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se han convertido en un

reservorio importante de las infecciones activas por CMV¹⁵. También es más probable que estas pacientes tengan infecciones recurrentes severas y sintomáticas, lo que puede incrementar el riesgo fetal de contraer una infección congénita con manifestaciones inesperadamente severas. La evolución de la enfermedad en estas pacientes revela el papel que desempeña la inmunidad celular en la recuperación de las infecciones por CMV y en el mantenimiento de su remisión¹⁶.

La transmisión del CMV al feto puede producirse durante las infecciones primarias o recurrentes a pesar de los anticuerpos maternos, y se ha documentado en embarazos consecutivos. Si bien la inmunidad materna no protege por completo contra la transmisión intrauterina o perinatal de CMV, cumple una función relevante en la reducción de la virulencia de la infección en el feto y en el neonato^{7,17,18}. Las infecciones maternas primarias por CMV implican un riesgo global de transmisión congénita o perinatal del 25-50%, y las infecciones recurrentes, un riesgo del 0,2-2%¹⁹⁻²¹.

Fowler et al⁷, en 1992, en un estudio a propósito de 197 niños infectados por CMV durante la gestación, han documentado, como ya se ha comentado respecto a otros autores, que la frecuencia de afectación grave es mucho más elevada en caso de primoinfección, y han mostrado la ausencia de infección sintomática en el nacimiento en el caso de infecciones recurrentes.

En general, las reactivaciones o reinfecciones pasan por tener un mejor pronóstico que las primoinfecciones, tal y como se ha observado en casos de hermanos que presentaron la enfermedad²².

Las infecciones congénitas varían desde asintomáticas y no reconocidas en cerca del 90% de los casos (que incluye el 85-90% de los lactantes que adquieren CMV como consecuencia de la infección primaria materna y el 99% de las que se producen por infecciones recurrentes)³. Peiris y Madeley⁶ insisten en que se han demostrado casos bien documentados de neonatos con lesiones congénitas que nacieron de madres que eran seropositivas para CMV antes de la fecundación²³.

En la infección reactivada, la viremia es menos común y de menor título; hay anticuerpos maternos disponibles para prevenir o modificar la infección en el feto. De esta manera, la reactivación por CMV se asocia raramente con enfermedad sintomática o secuelas en los niños infectados en forma congénita; sin embargo, se ha documentado infección congénita severa después de una recurrencia de CMV en el feto de madres inmunodeprimidas^{5,24}.

Recientemente (2001-2003), algunos autores han publicado que la gravedad de la afectación no estaba

correlacionada con la primoinfección o la infección recurrente^{12,13,25}. La afectación fetal, en el caso de una mujer ya inmunizada, se podría explicar por una segunda infección por otra cepa de CMV, y así lo han documentado Boppana et al¹² y Chandler et al²⁶, pero la distinción entre cepas queda reservada a laboratorios especializados. Es así posible que ciertos subtipos de CMV sean más agresivos que otros, y de dicha agresividad dependen las formas clínicas¹².

En esta observación que se ha documentado, la inmunización antigua de la madre, probada por un índice de avidéz elevado en el inicio de la gestación, ilustra, de alguna manera, estas últimas publicaciones: una inmunidad antigua no es en modo alguno garantía suficiente de protección, y signos ecográficos evocadores de una infección viral fetal pueden ser los de una infección por CMV; así, hay autores, como Sison y Sever²⁷, que se unen a los citados, que no se cansan de recordar que los embarazos complicados por la reactivación de una infección latente por CMV dan lugar a una infección congénita por CMV, al menos en el 0,5-1% de los casos, aproximadamente. Como remarcan Boumahni et al¹³, en la práctica los signos ecográficos suelen ser los únicos signos de sospecha. Éstos pueden ser: un retardo de crecimiento sin explicación vascular o tóxica o malformativa, una microcefalia (a menudo de aparición tardía), calcificaciones periventriculares o subcorticales (de mal pronóstico), una hiperecogenicidad en el tálamo que dibuja los vasos lenticulares (testimonio de una afectación vascular), una dilatación de los ventrículos cerebrales, una hiperecogenicidad del intestino delgado (consecuencia probable de una enteropatía), calcificaciones peritoneales, una hepatosplenomegalia (difícil de ver), una anasarca, un polihidramnios²⁸. Estos signos son muy sugestivos de fetopatía viral y, como consecuencia, deben incitar a buscar el CMV en el líquido amniótico, por amplificación de su ADN (PCR) o por su cultivo. La sensibilidad de la PCR es excelente²⁹.

La enfermedad de inclusiones citomegálicas generalizada tiene muy mal pronóstico: el 10-20% de los niños mueren en las primeras semanas de vida y el 90-80% de los supervivientes tienen secuelas neurosensoriales y un retraso psicomotor³⁰. Como no hay ningún tratamiento eficaz in útero, las imágenes ecográficas peyorativas (microcefalia, imágenes cerebrales anómalas) y una PCR positiva en el líquido amniótico son razones más que suficientes para informar a los padres del mal pronóstico fetal.

La observación viene a probar que:

– Todo signo ecográfico a favor de una posible fetopatía viral debe inducir a buscar el CMV en el líquido

amniótico, incluso si la serología materna muestra que la primoinfección es anterior a la gestación.

– Si la infección del feto es demostrada, una microcefalia es un síntoma o signo peyorativo, incluso en ausencia de imágenes intracraneales anormales.

– La detección serológica no tiene interés puesto que una inmunidad antigua no protege contra una recontaminación³¹.

– No hay que olvidar que en las pacientes inmunocompetentes es raro hallar resultados anormales en algunos de los estudios de laboratorios llevados a cabo en el caso de una primoinfección durante infecciones recurrentes por CMV.

CONCLUSIÓN

La inmunización de la madre contra una cepa de CMV no la protege contra una reinfección por otra cepa de CMV, y los anticuerpos maternos frente a una cepa de CMV no protegen por completo al feto de presentar una enfermedad de inclusiones citomegálicas provocada por otra cepa. La infección maternofetal por CMV continuará planteando problemas a los médicos y a los padres, en tanto no se invente o descubra una vacuna o un tratamiento efectivo.

RESUMEN

El descubrimiento de una microcefalia durante la gestación nos ha incitado a practicar una punción de líquido amniótico para análisis cromosómico y la búsqueda viral por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El análisis realizado ha confirmado una infección fetal por citomegalovirus (CMV) en una madre inmunizada antes de la concepción. El feto presentaba una clásica enfermedad de inclusiones citomegálicas. Se han publicado observaciones similares. Publicaciones recientes explican tales observaciones por la variabilidad de las cepas virales. Estos hechos incitan a estar atentos con los signos ecográficos evocadores de una infección viral en una mujer encinta ya inmunizada: se puede tratar de una reinfección por CMV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ho M. Citomegalovirus. Biology and Infection. New York, NY: Plenum Press; 1982.
2. Hanshaw JB. On deafness, citomegalovirus and neonatal screening. Am J Dis Child. 1982;126:886-7.
3. Trofatter KF. Infecciones por citomegalovirus. En: Gleicher, N, Buttino L, Elkayam U, Evans MI, Galbraith RM, Gall SA, et al, editores. Tratamiento de las complicaciones médicas del embarazo. 3.ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2000. p. 894-901.

4. Farber S, Wolback SB. Intranuclear and cytoplasmic inclusions («protozoan-like boodies») in salivary glands and other organs of infants? *Am J Pathol.* 1932;8:123-7.
5. Landry ML. Infecciones virales. En: Burrows GN, Duffy TP, editores. *Complicaciones médicas durante el embarazo.* 5.ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2001. p. 366-91.
6. Peiris JSM, Madeley CR. Infecciones víricas. En: Barron WM, Lindheimer MD, editores. *Trastornos médicos durante el embarazo.* Madrid: Elsevier Science; 2002. p. 466-515.
7. 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;336:663-7.
8. Nelson CT, Demmler GJ. Citomegalovirus infection in the pregnant mother, fetus, and newborn infant. *Clin Perinatol.* 1997;24:151-60.
9. Mazeron MC. Conséquences néonatales des maladies sexuellement transmises. Conduite à tenir devant une infection à cytomegalovirus. *Med Mal Infect.* 1994;24:485-9.
10. Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagnos S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity cytomegalovirus. *Pediatrics.* 1999;104:55-60.
11. Rousseau T, Douvrier S, Reynaud I, Laurent N, Bour JB, Durand C, et al. Severe fetal cytomegalic inclusion disease after documented maternal reactivation of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Prenat Diagn.* 2000;20:333-6.
12. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmisión of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med.* 2001;344:1366-71.
13. Boumahni B, Raudrianaivo H, Laffitte A, Kanffmann E, Boran G, Fourmaintraux A. Maladie des inclusions cytomegálicas sévères chez le fœtus de un femme immunisé avant le grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2003;32:745-2.
14. Stagno R. Cytomegalovirus. En: Remington JS, Klein JQ, editores. *Infections diseases of the fetus and the newborn infant.* 3rd ed. Philadelphia: Saunders Co.; 1990. p. 242-81.
15. Ryan M, Miller F, Waight P. Citomegalovirus infection in England and Wales. 1992 and 1993. *Commun Dis Rep CDR Rev.* 1995;5:R74.
16. Rook AH. Interactions of cytomegalovirus with the human immune system. *Rev Infect Dis.* 1998;10 Suppl 3:s460-5.
17. Stagno S, Pass R, Dworsky ME, Britt WJ, Alford CA. Congenited cytomegalovirus infection: the relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med.* 1982;306:945-9.
18. Morris DJ, Sims D, Chiswick M, Das VK, Newton VE. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection after recurrent maternal infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13:61-4.
19. Grant S, Edmond E, Syme J. A prospective study of cytomegalovirus infection of pregnancy: laboratory evidence of congenital infection following maternal primary and reactivated infections. *J Infect.* 1981;3:24-31.
20. Griffiths D, Baboonian CA. Prospective study of primary cytomegalovirus infection during pregnancy: a final report. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91:307-12.
21. Stagno R, Pass R, Cloud G, Britt WJ, Herderson RE, Walton PD, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy: incidence, transmission to fetus and clinical outcome. *JAMA.* 1986;256:1904-9.
22. Boumahni B, Edmar A, Djemil S, Piyaraly S, Fourmantraux A. Infection à cytomegalovirus et grossesse. *Arch Pediatr.* 1997;4:383-4.
23. Morris DJ, Sims D, Chiswick M, Das VK, Newton VE. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection alter maternal recurrent infection. *Pediatr Infect Dis.* 1994;13:61-4.
24. Blau EB, Gross JR. Congenital cytomegalovirus infection and disease. *Adv Pediatr Infect Dis.* 1996;11:316-22.
25. Gaytant MA, Steegeis EA, Semmekrot BA, Merkus HM, Galama JM. Congenital cytomegalovirus infection: review of epidemiology and outcome. *Obstet Ginecol Surv.* 2002;57:245-56.
26. Chandler SH, Handssfield HH, McDougall JK. Isolation of multiple strain of cytomegalovirus from women attending a clinic for sexually transmitted diseases. *J Infect Dis.* 1987;155:655-60.
27. Sison AV, Sever JL. Infecciones víricas. En: Charles D, editor. *Infecciones obstétricas y perinatales.* Madrid: Mosby/Doyma Libros; 1994. p. 113-50.
28. Vial-Courmont M, Guérot-Boithias C, Audivert F, Grangeot-Keros L. Infection materno-foetale á cytomegalovirus. *MT Pediatr.* 1998;6:489-98.
29. Revello MG, Baldanti F, Furione M, Sarasini A, Percivalle E, Zarattoni M, et al. Polymerase chain reaction for prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection. *J Med Virol.* 1995;47:462-6.
30. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis.* 1992;11:93-9.
31. Audivert F. Font-il proposer un dépistage sèrológico de infection á cytomegalovirus pendant la grossesse? *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2003;32 Suppl I:1550-5.