

Hepatitis por citomegalovirus en una lactante de 2 meses: reporte de un caso

Cytomegalovirus hepatitis in a 2-month-old infant: a case report

Jhoana Katherine Panéz-Gallardo¹, Noé Atamari-Anahui^{1,2}, Yesenia Limache-Ontiveros¹, Maycol Suker Ccorahua-Ríos³, Iveth Miranda-Abarca³, Carlos A. Orellana-Siuce¹, John A. Cabrera-Enríquez^{4,5}

¹ Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña. Lima, Perú.

² Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Vicerrectorado de Investigación, Universidad San Ignacio de Loyola. Lima, Perú.

³ Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco. Cusco, Perú.

⁴ Servicio de Clínica Pediátrica, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud. Lima, Perú.

⁵ Departamento de Ciencias de la Medicina, Facultad de Medicina Humana, Universidad de Piura. Lima, Perú.

Recibido: 14/02/21 - Aprobado: 21/06/21

ORCID: Jhoana Katherine Panéz-Gallardo: <https://orcid.org/0000-0003-0936-6431>, Noé Atamari-Anahui: <https://orcid.org/0000-0001-8283-6669>, Yesenia Limache-Ontiveros: <https://orcid.org/0000-0001-7760-1697>, Maycol Suker Ccorahua-Ríos: <https://orcid.org/0000-0003-1843-1629>, Iveth Miranda-Abarca: <https://orcid.org/0000-0001-6875-0391>, Carlos A. Orellana Siuce: <https://orcid.org/0000-0003-0075-7495>, John A. Cabrera-Enríquez: <https://orcid.org/0000-0002-0770-505X>

RESUMEN

La infección por citomegalovirus congénito es una causa de infección neonatal que puede cursar asintomático; sin embargo, es posible sus complicaciones en algunos órganos como el sistema nervioso y el hígado. Reportamos un caso de una lactante mujer de 2 meses, con hepatitis por citomegalovirus caracterizado por distensión abdominal, colestasis, irritabilidad y pobre lactancia. En los exámenes se evidenció compromiso hepático, microcalcificaciones periventriculares e hipoacusia neurosensorial. El diagnóstico se determinó mediante anticuerpos séricos, confirmado con carga viral en sangre, orina y en tejido hepático. Se administró tratamiento con ganciclovir, vitamina K y ácido ursodesoxicólico con adecuada evolución. La hepatitis por citomegalovirus es una complicación que puede estar asociado con el compromiso de otros órganos. El tratamiento antiviral para el compromiso hepático aún es controversial; sin embargo, está recomendado en menores de un mes si está asociado a daño neurológico.

Palabras clave: Citomegalovirus; Lactante; Hepatitis; Perú (fuente: DeCS BIREME)

ABSTRACT

Congenital cytomegalovirus infection is a cause of neonatal infection that can be asymptomatic; however, its complications are possible in some organs such as the nervous system and the liver. We report a case of a 2-month-old female infant with cytomegalovirus hepatitis characterized by abdominal distention, cholestasis, irritability, and poor breastfeeding. In the tests, liver involvement, periventricular microcalcifications, and sensorineural hearing loss were found. The diagnosis was determined by serum antibodies, confirmed with viral load in blood, urine, and liver tissue. Treatment with ganciclovir, vitamin K, and ursodeoxycholic acid was administered with adequate evolution. Cytomegalovirus hepatitis is a complication that may be associated with the involvement of other organs. Antiviral treatment for liver involvement is still controversial; however, it is recommended in children under one month of age if it is associated with neurological damage.

Keywords: Cytomegalovirus; Infant; Hepatitis; Peru (source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es un virus DNA pertenece a la familia de los herpesvirus ⁽¹⁾. La prevalencia de citomegalovirus congénito varía del 0,6% a 6,1% siendo variable según la población estudiada ⁽²⁾.

Generalmente no hay manifestaciones clínicas en pacientes inmunocompetentes; sin embargo, cuando son sintomáticos pueden presentarse con un síndrome colestásico en lactantes o síndrome mononucleósido en preescolares y escolares ⁽¹⁾. El 10% de los recién nacidos infectados son sintomáticos; mientras que, el 90% son

asintomáticos. Sin embargo, un 10% de los pacientes asintomáticos puede desarrollar complicaciones como la hipoacusia neurosensorial en los primeros años de vida por lo que es importante el seguimiento y tratamiento oportuno ⁽³⁾.

El CMV está presente en los tejidos hepáticos de gran parte de pacientes con colestasis neonatal. En un estudio realizado en Turquía, los síntomas más frecuentes de los pacientes con hepatitis por CMV fueron la ictericia, vómitos y distensión abdominal, además el 26,5% de lactantes inmunocompetentes con hepatitis por CMV tenían colestasis ⁽⁴⁾. Otro

estudio realizado en Brasil de 11 pacientes menores de un año con hepatitis por CMV, todos los pacientes tuvieron ictericia como síntoma principal y el promedio de edad de diagnóstico fue 3 meses⁽⁵⁾. El manejo de estos pacientes estará determinado a si la infección fue congénita, adquirida y la gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico. El manejo de Enfermedad por CMV congénito en mayores de un mes a pesar de afectaciones severas como neurológicas, hematológicas o las hepáticas son controvertidas⁽⁶⁾, algunas series reportan la administración de tratamiento antiviral^(4,7), mientras otras prefieren un manejo expectante por su resolución autolimitada⁽⁸⁾.

El objetivo del trabajo fue describir la afectación sistémica y cuadro de hepatitis asociado a infección por citomegalovirus en una lactante, por su presentación y manejo antiviral aún controversial.

CASO CLÍNICO

Lactante mujer de 2 meses, nacida por parto vaginal, prematura (36 semanas por Capurro), Apgar 8¹ y 9⁵, peso al nacer de 2 710 gramos, talla 46 cm, perímetro cefálico 30 cm. Acude a consulta de emergencia con un tiempo de enfermedad de un mes caracterizado por distensión abdominal, ictericia generalizada, acolia y coluria, asociado a irritabilidad y pobre lactancia materna.

Al examen físico se encontró despierta e irritable, reactiva a estímulos, ventilando espontáneamente con funciones vitales: frecuencia cardiaca 131 lat/min, frecuencia respiratoria 40 resp/min, temperatura: 36,8 °C, SatO₂: 97% FiO₂: 21%. Al examen físico preferencial presentaba ictericia generalizada de piel y mucosas, escleras ictericas, abdomen distendido, ombligo protruido, circulación colateral, ruidos hidroaéreos presentes en cuatro cuadrantes, spam hepático de 10 cm, bazo a 8 cm debajo de reborde costal izquierdo. El peso fue 3 600 gr, perímetro cefálico 32 cm, talla 48 cm. Resto del examen sin alteraciones.

En los exámenes auxiliares se encontró: hemoglobina 9,8 g/dl, plaquetas 141 x 10³/mm³, leucocitos 9 570/mm³, linfocitos 82%, segmentados 10%, eosinófilos 2%, abastionados 0%, reticulocitos 6,7%, lámina periférica normal y test de Coombs directo negativo. En el perfil hepático se encontró bilirrubina total 13,4 mg/dl, bilirrubina directa 7,66 mg/dl, bilirrubina indirecta 5,68 mg/dl, lactato deshidrogenasa 800 U/L (VN: 230-460), aspartato aminotransferasa 281, alanina transaminasa 76, fosfatasa alcalina 3919, gamma glutamil transferasa 280. El perfil de coagulación se encontraba alterado. El resto de los exámenes estaban sin alteraciones incluido el perfil de hormonas tiroideas. Se realizó serología para TORCH resultando positivo para citomegalovirus IgM e IgG; mientras que, la serología para VHB, VHC, VIH y VDRL fue negativa. Debido a la serología positiva para CMV se realizó carga viral por PCR con resultado de 87 372 copias/ml de ADN en sangre y 5 671 copias/ml en orina.

Ante el diagnóstico de infección activa por citomegalovirus congénito se le realizó examen de fondo de ojo que resultó normal y potenciales evocados auditivos encontrándose hipoacusia conductiva izquierda de grado moderado e hipoacusia neurosensorial derecha de grado moderado. Además, se realizó una tomografía cerebral encontrándose microcalcificaciones periventriculares (Figura 1); y una ecografía abdominal que resultó con hepatomegalia y esplenomegalia. Por la elevación de la bilirrubinas y transaminasas se realizó una biopsia hepática que reportó colestasis hepatocelular canalicular, degeneración balonzante de los hepatocitos y dilatación sinusoidal (Figura 2A y 2B); además de infiltrado inflamatorio crónico linfocitario (Figura 2C y 2D), y reacción de cadena de polimerasa en tejido hepático que salió CMV detectado; confirmando la Enfermedad hepática por citomegalovirus.

Recibió tratamiento de ganciclovir por 21 días a dosis de 6 mg/kg/dosis cada 12 horas, ácido ursodesoxicólico

Tabla 1. Valores del perfil hepático durante la hospitalización.

Día de hospitalización	Día 1	7 días post ganciclovir	14 días post ganciclovir	21 días post ganciclovir
Bilirrubina total	13,4	9,09	6,09	2,8
Bilirrubina directa	7,66	5,1	3,57	2,4
Bilirrubina indirecta	5,68	3,99	2,52	1,2
Aspartato aminotransferasa	281	228	156	97
Alanina aminotransferasa	76	104	97	54
Fosfatasa alcalina	3 919	3 041	3 642	1 840
Gamma glutamil transferasa	280	813	530	320

Fuente: historia clínica del paciente.

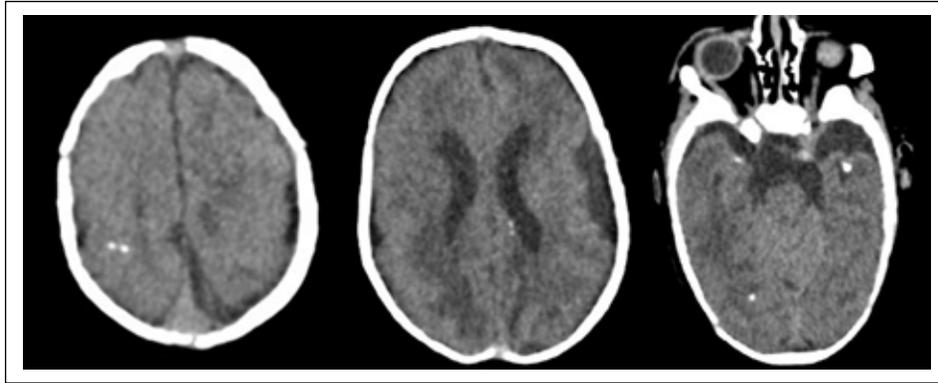


Figura 1. Tomografía cerebral a los 2 meses de vida. Se evidencia hemisferios cerebrales con calcificaciones en el parénquima cerebral y periventricular de aspecto secuear con sistema ventricular de morfología conservada.

20 mg/kg/día y vitamina K 2 mg/subcutáneo una vez por semana por 5 semanas; con disminución progresiva de la ictericia. A las dos semanas post tratamiento, la carga viral por PCR en sangre negativa, la distensión abdominal comenzó a disminuir al igual que las bilirrubinas y transaminasas (Tabla 1).

El paciente fue dado de alta para continuar tratamiento con valganciclovir 16 mg/kg/dosis, cada 12 horas hasta completar 6 semanas de tratamiento antiviral y estudio de complicaciones de citomegalovirus por consultorio externo. Al seguimiento la paciente presentó notable disminución de la ictericia y distensión abdominal y continúa sus controles por otras especialidades.

DISCUSIÓN

La infección por CMV es una causa frecuente de infección congénita en el mundo⁽³⁾. La eliminación del virus de una persona infectada a través de secreciones de fluidos biológicos como saliva, leche materna, orina, entre otros y en la sangre, puede durar semanas o meses; posteriormente el virus se mantiene de forma latente o inactivo pues no da sintomatología específica siendo reactivado posteriormente por estímulos como la inflamación o estados de inmunodepresión⁽⁹⁾. Es indispensable hacer el diagnóstico y diferenciar entre la infección de CMV congénito o adquirido. En caso

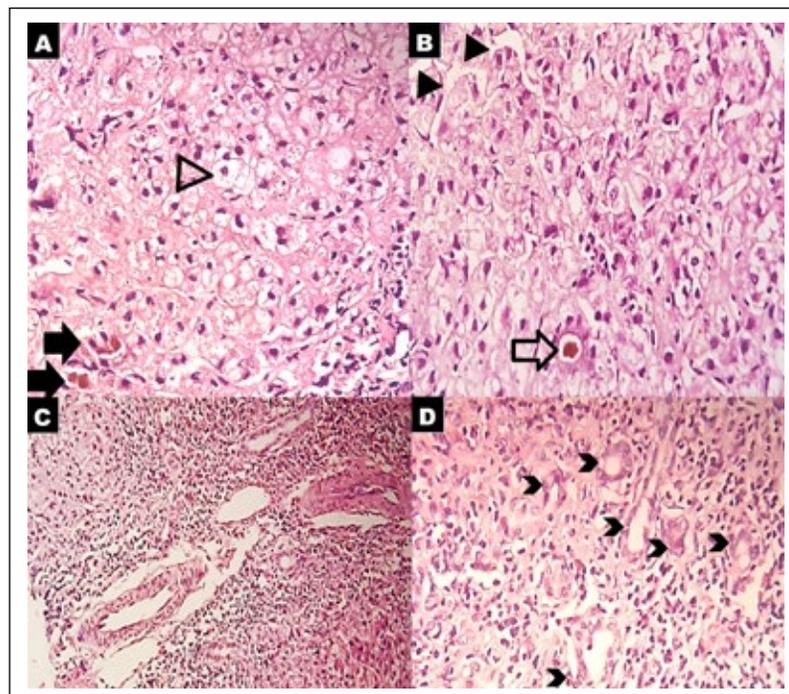


Figura 2. Microfotografía A y B con tinción Hematoxilina-Eosina (aumento x 400): biopsia hepática con colestasis hepatocelular (flecha negra) y canalicular (triángulo transparente), degeneración balonzante de los hepatocitos (flecha transparente) y dilatación sinusoidal (triángulo negro). Microfotografía C y D con tinción Hematoxilina-Eosina (aumento x100 (C) y x400 (D)): ampliación del espacio portal con prominente infiltrado inflamatorio crónico linfocitario con escaso infiltrado inflamatorio agudo neutrofílico y ocasionales eosinófilos que rebasan la placa limitante (C) y proliferación ductular (flecha negra).

del paciente no se pudo establecer si la infección fue congénita o adquirida debido a que la evaluación fue a los dos meses de vida; además no se realizó un tamizaje neonatal para TORCH al nacimiento o durante la gestación.

La infección adquirida (después del mes de vida) casi nunca se asocia a enfermedad significativa en el recién nacido a término, porque suele resultar de una reactivación materna y el niño nace con anticuerpos adquiridos de la madre. Sin embargo, los recién nacidos prematuros de muy bajo peso poseen un sistema inmunitario inmaduro y con deficiencia de inmunoglobulinas maternas que suelen transferirse principalmente después de las 28 semanas de gestación haciendo que los niños prematuros puedan tener un curso sintomático y en ocasiones grave⁽¹⁰⁾. El cual no es caso en nuestro paciente.

Las principales manifestaciones clínicas de una enfermedad por infección de citomegalovirus congénito es la ictericia, elevación de bilirrubinas (síndrome colestásico), hepatoesplenomegalia^(5,11), además de compromiso de órganos como el sistema nervioso central, hepático, sanguíneo, entre otros⁽⁶⁾. En nuestra paciente se evidenció compromiso neurosensorial (hipoacusia bilateral) y hepático manifestado por el síndrome colestásico y hepatoesplenomegalia al igual que en otros reportes^(5,11). Por tal motivo impresiona que estemos ante un caso de un paciente con citomegalovirus congénito.

Para la realización del diagnóstico es importante determinar la presencia de anticuerpos IgM o IgG para evaluar si es latente o activo, y posteriormente confirmarlo mediante la cuantificación de genoma viral por reacción en cadena de polimerasa (PCR) en orina o sangre⁽¹⁾. Sin embargo, si se quiere evaluar la afectación hepática es necesario la detección del CMV en tejido hepático como lo realizado en nuestro paciente. Akshat et al. en su estudio encontraron en 31 pacientes menores de tres meses con colestasis una positividad de 52% del virus en tejido hepático, además de una sensibilidad de la PCR en sangre 61% y especificidad 71% contra un PCR en tejido hepático⁽¹¹⁾. Esto demuestra que a pesar de la positividad una carga viral en sangre en algunas ocasiones necesario el estudio del virus en el órgano afectado. Dentro de las características en la biopsia hepática de estos pacientes se reporta a la colestasis, balonización de hepatocitos, infiltrado linfocitario, neutrofílico, microabcesos, granuloma, considerando un hallazgo específico a las inclusiones intranucleares pigmentadas (ojo de búho)^(5,12), de los cuales algunos hallazgos fueron encontrados en la paciente (Figura 2).

La decisión de dar tratamiento antiviral está en base a si es una infección congénita o adquirida. El manejo de CMV congénito está recomendado en pacientes con

diagnóstico de CMV congénito, menores de un mes y con afectación moderada a severa por esta infección^(6,13). La decisión de dar o no dar el antiviral después de los 30 días de vida es discutible, por lo que se consideraría dejar la indicación de tratamiento al médico tratante en casos de hepatitis aguda grave, persistente con riesgo de progresión hepática, hipoacusia neurosensorial, pues el tratamiento ayudaría a evitar la lesión hepática por la colestasis como lo evidenciado en una serie de casos de Brasil⁽⁵⁾, y evitaría de la severidad de la hipoacusia⁽¹⁴⁾. A nuestro paciente se dejó un esquema de 21 días con ganciclovir similar al tiempo reportado por otros estudios^(7,15), con la diferencia que la dosis utilizada en la paciente fue de 12 mg/Kg/día a diferencia de los otros que usaron 10 mg/kg/día en dos dosis, con una disminución progresiva de las bilirrubinas y transaminasas. A pesar de ello, la población en los estudios era limitada por lo que es necesario estudios multicéntricos y aleatorizados con grupo control, para demostrar completamente la efectividad del antiviral. Otros reportes incluyen un tratamiento de hasta 6 semanas con ganciclovir a dosis 12 mg/kg/día⁽⁵⁾; sin embargo, en la paciente se optó por el curso de 21 días de ganciclovir para luego completar hasta 6 semanas con el valganciclovir. En nuestra paciente no se observó efectos colaterales en el seguimiento.

Un diagnóstico oportuno de infección activa por CMV congénita tiene importancia en la prevención de las secuelas a largo plazo que generalmente va con hipoacusia auditiva neurosensorial progresiva y retraso mental⁽³⁾, y el reconocimiento de daño de órganos como el hígado^(5,11). En el caso de la paciente, se presentó como una afectación neurológica, auditiva y síndrome colestásico que al final resultó en hepatitis por CMV debido a los resultados serológicos, hallazgos histológicos y a la detección del virus en el tejido hepático.

En conclusión, la hepatitis por CMV es una complicación que puede estar asociado o no a síntomas neurológicos y auditivos según si es congénito o adquirido, que lamentablemente son reportadas después del mes de vida. La asociación entre algunas características clínico-laboratoriales y la realización de pruebas de detección del virus en sangre y tejido hepático son de ayuda diagnóstica. El tratamiento en caso de CMV congénito en menores de un mes y afectación moderada severa está indicado, pero en mayores aún es controversial, por lo que se requiere de estudios bien diseñados para demostrar su efectividad.

Conflicto de interés: Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pinninti S, Hough-Telford C, Pati S, Boppana S. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *Pediatr Rev.* 2016;37(6):223-34. doi: 10.1542/pir.2015-0072.

2. Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, Grosse SD. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis.* 2014;22:44-8. doi: 10.1016/j.ijid.2013.12.010.
3. Kabani N, Ross SA. Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis.* 2020;221(Suppl_1):S9-14. doi: 10.1093/infdis/jiz446.
4. Tezer H, Kanık Yüksek S, Gülhan B, Özkaya Parlakay AN, Tuna Kırsacıoğlu C. Cytomegalovirus hepatitis in 49 pediatric patients with normal immunity. *Turk J Med Sci.* 2016;46(6):1629-33. doi: 10.3906/sag-1507-161.
5. Rocha M, Silva L, Marques C, Silva M. Perfil clínico, laboratorial e histológico de lactentes com hepatite por citomegalovirus. *Resid Pediatr.* 2016;6(1):25-30 doi: 10.25060/residpediatr-2016.v6n1-05.
6. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(6):e177-88. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
7. Ozkan TB, Mistik R, Dikici B, Nazlioglu HO. Antiviral therapy in neonatal cholestatic cytomegalovirus hepatitis. *BMC Gastroenterol.* 2007;7:9. doi: 10.1186/1471-230X-7-9.
8. Min C-Y, Song JY, Jeong SJ. Characteristics and prognosis of hepatic cytomegalovirus infection in children: 10 years of experience at a university hospital in Korea. *Korean J Pediatr.* 2017;60(8):261-5. doi: 10.3345/kjp.2017.60.8.261.
9. van Zuylen WJ, Hamilton ST, Naing Z, Hall B, Shand A, Rawlinson WD. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical presentation, epidemiology, diagnosis and prevention. *Obstet Med.* 2014;7(4):140-6. doi: 10.1177/1753495X14552719.
10. Alarcón Allen A, Baquero-Artigao F. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. *An Pediatr.* 2011;74(1):52.e1-13. doi:10.1016/j.anpedi.2010.05.024.
11. Goel A, Chaudhari S, Sutar J, Bhonde G, Bhatnagar S, Patel V, et al. Detection of Cytomegalovirus in Liver Tissue by Polymerase Chain Reaction in Infants With Neonatal Cholestasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(7):632-6. doi: 10.1097/INF.0000000000001889.
12. Prieto J, Masllorens A, Ardao G, Machado V, López M, Gerona S, et al. [Cytomegalovirus hepatitis diagnosis optimization in liver transplant recipients: 10 years of experience]. *Rev Chil Infectologia.* 2020;37(5):531-40. doi: 10.4067/S0716-10182020000500531.
13. Walston F, McDevitt K, Walter S, Luck S, Holland-Brown T. Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Congenital Cytomegalovirus. United Kingdom: National Health Service; 2017.
14. Amir J, Attias J, Pardo J. Treatment of late-onset hearing loss in infants with congenital cytomegalovirus infection. *Clin Pediatr (Phila).* 2014;53(5):444-8. doi: 10.1177/0009922813510204.
15. Tezer H, Seçmeer G, Kara A, Ceyhan M, Cengiz AB, Devrim I, et al. Cytomegalovirus hepatitis and ganciclovir treatment in immunocompetent children. *Turk J Pediatr.* 2008;50(3):228-34.

Correspondencia:

Noé Atamari-Anahui
 Av. La Fontana 550, La Molina, Lima, Perú
 E-mail: noe.atamari@gmail.com