

Hepatitis Colestasica secundaria a Infección Neonatal por Citomegalovirus: Reporte de Caso

Cholestatic Hepatitis secondary to Neonatal Infection by Cytomegalovirus: Case Report

Dayana Valle-Ayestas 1,2a, Adilia López 1,2a, Corina Flores-Ochoa 1,2a

Resumen

Citomegalovirus (CMV) perteneciente a la familia herpes viridae; se presenta en distintas zonas sin tener factores predisponentes específicos. Mundialmente tiene una incidencia de 0.6-0.7% entre todos los partos. La mortalidad de la infección congénita sintomática por Citomegalovirus puede llegar hasta el 4%. La afectación hepática por el virus de Citomegalovirus puede ser considerada como un daño sistémico múltiple o como un daño hepático aislado, como la hepatitis neonatal o la colestásis. La infección primaria por CMV es por lo regular asintomática, luego se establece como una infección latente en las células polimorfonucleares, linfocitos T, tejido vascular endotelial, células renales epiteliales y células salivares. Se presenta el caso de una lactante de 5 meses de vida que cursa con ictericia, acolia y coluria secundaria a infección por Citomegalovirus, presentándose como Síndrome Colestásico diagnosticado por resultados de IgG (1,492mg/dl), IgM (152.6mg/dl) positivos para citomegalovirus. Existe muy poca información en la literatura médica acerca de las manifestaciones clínicas de la infección por Citomegalovirus en la infancia.

Palabras Claves:

Citomegalovirus, Hepatitis, Colestásis (Fuente: DeCS-BIREME)

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) belonging to the family herpes viridae; occurs in different areas without specific predisposing factors. Worldwide it has an incidence rate of 0.6-0.7% among all births. The mortality of symptomatic congenital infection by Cytomegalovirus can reach up to 4%. Liver involvement with the Cytomegalovirus virus can be considered as multiple systemic damage or as isolated liver damage, such as neonatal hepatitis or cholestasis. Primary CMV infection is usually asymptomatic, then establishes itself as a latent infection in polymorphonuclear cells, T lymphocytes, vascular endothelial tissue, renal epithelial cells and salivary cells. We did a case study of a 5-month-old infant with jaundice, acolia and coluria secondary to cytomegalovirus infection, presenting as a cholestatic syndrome diagnosed by IgG (1,492mg / dl), IgM (152,6mg / dl) positive for cytomegalovirus. There is very little information in the medical literature about the clinical manifestations of cytomegalovirus infection in childhood.

Keywords:

Cytomegalovirus, Hepatitis, Cholestasis (Source: MeSH-NLM)

INTRODUCCION

Citomegalovirus (CMV) perteneciente a la familia herpes viridae como virus de herpes simple, varicela zoster y Epstein-Barr; se replica dentro de los fibroblastos observándose microscópicamente inclusiones intranucleares e intracitoplasmáticas (1). La infección por CMV se

presenta en distintas zonas sin tener factores predisponentes específicos más que estar expuesto a saliva u orina de niños infectados o sus madres; afecta principalmente a neonatos, personal de guarderías y adolescente sexualmente activos. Mundialmente tiene una incidencia de 0.6-0.7% entre todos los partos, (2) y 0.3-2.4% en to-

1. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras. Tegucigalpa, Honduras
2. Asociación Científica de Estudiantes de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras, ASOCEM UNAH. Tegucigalpa, Honduras
a. Estudiante de medicina

Citar como: Valle-Ayestas D, López A, Flores-Ochoa C. Hepatitis Colestasica secundaria a Infección Neonatal por Citomegalovirus: reporte de Caso. Rev Hisp Cienc Salud. 2017; 3(3): 107-110

dos los recién nacidos (3) siendo esta transmitida de forma adquirida en un 0.5-2.2% (4); y de forma congénita la primoinfección materna durante el embarazo el 40% de los fetos se infecta, el 10% presenta síntomas al nacimiento y la mitad de todos ellos queda con secuelas permanentes, o por reactivación o reinfección viral en mujeres previamente inmunes sólo el 1-2% de los fetos se infecta. La mortalidad es de alrededor del 4% de los niños con infección sintomática y está en relación a la disfunción hepática o cerebral grave, hemorragia por trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada o infecciones secundarias. (3)

La afectación hepática por el virus de CMV puede ser considerada como un daño sistémico múltiple o como un daño hepático aislado, como la hepatitis neonatal o la colestásis. (6) Diversos estudios han reportado altos índices de daño hepático en niños con infección por CMV, el cual se manifiesta con elevación de transaminasas hepáticas y hiperbilirrubinemia directa. (7) La infección primaria por CMV es por lo regular asintomática, luego se establece como una infección latente en las células polimorfonucleares, linfocitos T, tejido vascular endotelial, células renales epiteliales y células salivares. (6)

La hepatitis como forma de colestásis en el lactante es un síndrome clínico caracterizado por ictericia, acolia o hipocolia y coluria, que evoluciona con alteración de la función hepática y elevación de la bilirrubina directa o conjugada (> 2 mg/dL) y de los ácidos biliares séricos. (8) Se ha observado en estudios que signos como hipalbuminemia, coagulopatias y elevación sérica de fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl-transferasa son hallazgos típicos mientras hipoglucemia e hiperamonemia son atípicos. Existe muy poca información en la literatura médica acerca de las manifestaciones clínicas de la infección por CMV en la infancia. (6)

REPORTE DE CASO

Lactante menor, femenina de 5 meses de vida que nació en el Hospital de San Lorenzo a las 42 semanas de gestación, parto vaginal sin complicaciones, con un peso de 2,600 gr., talla de 47 cm; perímetro craneal: 31cm; perímetro abdominal de 29 cm y APGAR en 1 y 5 minutos de 8 y 9 respectivamente, madre refiere 6 controles prenatales. Al cuarto día de vida la madre observa ictericia de inicio súbito en piel y mucosas que ocurrió posterior a proceso febril cuantificado de 38°C por lo que fue tratada con antibióticos en Hospital de San Lorenzo, a los tres días intrahospitalario fue dada de alta aun con ictericia. A los tres meses de vida la madre observa que continúa con tinte icterico además presencia de acolia y coluria; sin nuevos episodios de fiebre, durante todo ese tiempo acudió a sus controles, en los que indicaron fototerapia sin presentar mejoría; a los 5 meses la madre decide llevarla al hospital por su condición. En la exploración física destaca una niña con estado general deteriorado, y emaciación aguda, sin malformaciones externas visibles, con coloración

pálido-ictérica de piel y mucosas, abdomen distendido blando depresible doloroso a la palpación, hepatomegalia mayor de 3 cm en el reborde costal derecho no doloroso, esplenomegalia mayor de 2 cm de consistencia media a la palpación abdominal, soplo holosistólico grado III/ IV. Paciente toleraba la alimentación con leche materna y artificial. En las pruebas de Laboratorio se realizó serología de hepatitis A, B, C, toxoplasmosis, herpes simple tipo 1 y 2, Epstein-Barr, VIH, los resultados fueron negativos.

En química sanguínea, alanina aminotransferasa (137 U/L), aspartato aminotransferasa (209 U/L), gamma glutamil transpeptidasa (571 U/L), fosfatasa alcalina (774 U/L), albumina (3.5 g/dL), tígliceridos (209 mg/dL), colesterol (258 mg/dL), bilirrubina total (12mg/dl) a expensas de bilirrubina directa (9.7 mg/dl).

Al hemograma, hemoglobina (9.6 g/dL), hematocrito (31.3%), leucocitos (24.09 e3/u), plaquetas (621.10 e3/uL), tiempo de protrombina (TP) (17.5seg), TP control (12.2), tiempo de tromboplastina(TTP) (34.3seg), TTP control (25.2), INR (1.50). Se analiza PCR sérico para CMV con resultado negativo; Resultados de IgG (1,492mg/dl), IgM (152.6mg/dl) positivos para citomegalovirus.

En el estudio de biopsia tomada con aguja gruesa guiada por ultrasonido, se observó cilindros de tejido hepático fragmentados con arquitectura lobulillar conservada, colestásis hepatocelular y canalicular focal, infiltrado linfocitario moderado, reacción ductular e infiltrado neutrofilico lobulillar focal, se observa degeneración balonizante difusa de los hepatocitos e inclusiones basofílicas intranucleares. No se identifican células con cambio citopático clásico secundario a la infección por CMV (figura 1). La conclusión del patólogo es hallazgo histológico compatible con hepatitis subaguda.

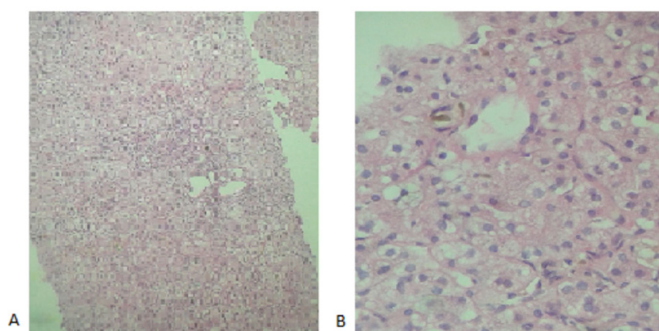


Figura 1. Biopsia hepática. (A) se observan cilindros de tejido hepático fragmentados con arquitectura lobulillar conservada, (B) colestásis hepatocelular y canalicular focal, infiltrado linfocitario, e inclusiones basofílicas intranucleares. No hay células con cambio citopático clásico.

En el Ultrasonido Abdominal se reportó aumento de la ecogenicidad renal bilateral y vía biliar normal. Además se evalúa por interconsulta con Cardiología, por soplo holosistólico encontrado en la exploración física, donde se le realizó una Ecocardiografía Transtorácica encontrando Persistencia del Conducto Arterioso (PCA) de 2.5 cm y Estenosis de Ramas Pulmonares.

Es diagnosticada con Hepatitis Neonatal por CMV, Síndrome Coles-tásico, PCA pequeña, Falla del Medro, Anemia normocítica normo-crómica y Litiasis Renal por Proteína.

Se inicia tratamiento con ácido ursodesoxicólico, vitaminas liposolu-bles, hidrolizado de proteínas, furosemida, vitamina K y valganciclovir intravenoso que se mantiene durante 3 semanas.

DISCUSION

La infección por citomegalovirus en lactantes puede ser transmitida congénitamente cuando la madre sufre una infección primaria o una reactivación del virus (9) que es menos frecuente; esta se presenta principalmente asintomática en el recién nacido; la hipoacusia, calcifi-caciones cerebrales, coriorretinitis y microcefalia son las alteraciones que se observan con mayor frecuencia cuando son sintomáticas. (1) La infección también puede ser adquirida mediante el contacto con secreciones durante el parto, la leche materna o fómites; esta cur-sa principalmente asintomática; algunas de las manifestaciones que presentan los lactantes afectados incluyen; hepatitis leve con hepa-tomegalia, ictericia leve, elevación moderada de transaminasas, neu-monías, meningitis. (1,5)

El diagnóstico de infección por CMV puede hacerse mediante ais-lamiento del virus por cultivo o la identificación del genoma viral por PCR en muestras de orina, sangre, saliva o líquido cefalorraquídeo. La detección mediante el cultivo en Shell vial es el más utilizado por su rapidez, con una sensibilidad del 94% y especificidad del 100%. La detección del ADN viral por PCR es altamente sensible y versátil para la detección del material genético de CMV en muestra clínicas como orina, LCR, sangre, saliva y biopsias (cuerpos de inclusión tí-picos), con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. La antigenemia y los métodos serológicos con detección de anticuerpos IgM tienen una sensibilidad diagnóstica menor del 30-40% y 70% respectivamente. La IgM además puede presentar falsos positivos, por lo que requiere su confirmación por cultivo o PCR. Más allá de las 2 semanas de vida, resulta difícil distinguir entre infección congénita o adquirida en el canal de parto o posnatal. (3)

En este caso específico debido a que la paciente se presentó ictericia desde el cuarto día de vida y transaminasas elevadas en alto grado no presentó ninguna de las manifestaciones clínicas de la infección congénita, sin embargo si las de una adquirida entre ella la hepatitis

subaguda, la elevación de las transaminasa en alto grado e ictericia. Mediante laboratorio la PCR en sangre dio resultado negativo y las IgM e IgG anti-CMV séricas se encontraron positivas; concluyéndose por medio de biopsia hepática la infección viral. En la biopsia princi-palmente se observan que las células presentan aumento de tama-ño, hasta 40 µm, pleomorfismo celular y nuclear; inclusiones basófi-las intranucleares generalmente separadas por un halo transparente de la membrana nuclear; además de inclusiones basófilas de menos tamaño en el citoplasma (10).

El hallazgo de células de Kupffer es infrecuente en las hepatitis por CMV. Si se comparan los hallazgos de la hepatitis por CMV en el huésped normal con los correspondientes al huésped inmunocom-prometido (HIC), se observa que en este último hay mayor degenera-ción hepatocelular, reacción inflamatoria menos conspicua y un com-promiso hepático de tipo crónico y progresivo. Además, se observan prominentes cuerpos de inclusión virales, que pueden mostrar dife-rencias en la replicación y la expresión viral y en la respuesta inmune. Las analogías entre los dos grupos son: la relativa prominencia de la inflamación y la expresión viral en las áreas portales y periportales, incluida la colangitis. Estos últimos hallazgos parecen ser especifi-cos del CMV e independientes del estado inmune del paciente. En el huésped normal la necrosis de los hepatocitos es mínima, y esto se debería, por lo menos en parte, a una adecuada respuesta inmu-nológica. (11)

La principal manifestación clínica que mostro la paciente fue una he-patitis colestasica; que se presenta más frecuentemente en infeccio-nes por Virus de Hepatitis A (VHA), pero la serología de la paciente dio negativo. La colestasis se manifiesta característicamente por acolia, coluria e ictericia con elevación de la bilirrubina directa o con-jugada (> 2 mg/dL); el valor de la paciente fue de 9.7 mg/dL. (5) Los criterios que se utilizan para hepatitis colestasica son los definidos por Gordon et al. (7) En 1984: 1) ictericia de al menos 12 semanas de evolución; 2) cifra mínima de bilirrubina de 10 mg/dl, con valores de transaminasas en disminución; 3) IgM anti-VHA positivo, en ausencia de infección por otros virus; 4) ecografía del árbol biliar normal. La paciente presento todos criterios excepto la positividad para VHA, sin embargo resulto positivo para CMV.

Ganciclovir, es el fármaco de elección en el manejo de la infección congénita por CMV, este es iniciado en infantes con evidencia de daño en el sistema nervioso central y son considerados en pacientes con enfermedad de órganos terminales como hepatitis, neumonía y trombocitopenia. (2,6) En el caso de la paciente fue tratada por 21 días con Valganciclovir; medicamento aun no autorizado en menores de 18 años y no está recomendado el tratamiento a los niños mayo-res de 1 año, Valganciclovir requiere control hematológico semanal al igual que con el uso del GCV. Una de las formas de administración

CORRESPONDENCIA:

Dayana Valle
Email: dayana_valle27@yahoo.com

sería en forma secuencial parenteral-oral luego de 2 semanas de tratamiento con GCV para completar el tratamiento. La duración del tratamiento es controvertida y oscila entre 6 semanas y hasta 6 meses, ya que con la suspensión de la droga se ha observado un aumento de la carga viral. (3) Se ha mostrado en diferentes estudios clínicos que tiene eficacia para disminuir la gravedad y secuelas generadas por una infección por CMV.⁽¹²⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez AC, Baca-Rodríguez LW, Roque-Lee G, Valencia-Mayoral PF. Colestásis neonatal no obstructiva asociada a infección por citomegalovirus. Seguimiento a largo plazo de una serie de casos del Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2009; 66: 141-152
2. Swanson EC, Schleiss MR. Congenital Cytomegalovirus Infection: New Prospects for Prevention and Therapy: for Pediatric Clinics of North America: Advances in Evaluation, Diagnosis and Treatment of Pediatric Infectious Disease. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60(2): 1-17
3. Berberian G, Bologna R, Rosanova MT. Guías para el diagnóstico y tratamiento de la Infección congénita por citomegalovirus. *Medicina Infantil 2012; Vol. XIX N°3: 218-2021*
4. Trincado DE, Rawlinson WD. Congenital and perinatal infections with cytomegalovirus. *J. Paediatr. Child Health.* 2001; 37: 187-192
5. González Prieto A, Expósito de Mena H, Torres Peral R, González Ildelfonso P. Hepatitis por citomegalovirus. Importancia del momento de contagio. *Bol Pediatr.* 2013; 53: 164-167
6. Hasosah MY, Kutbi SY, Al-Amri AW, Alshafi AF, Sukkar GA, Alghamdi KJ, et al. Perinatal Cytomegalovirus Hepatitis in Saudi Infants: A Case Series. *The Saudi Journal of Gastroenterology.* 2012; 18(3): 208-213

FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en la presente publicación

7. Bilavsky E, Schwarz M, Bar-Sever Z, Pardo J, Amir J. Hepatic involvement in congenital cytomegalovirus infection – infrequent yet significant. *Journal of Viral Hepatitis,* 2014; 22: 763-768
8. Hondal Álvarez N, Silverio García C. Comportamiento de la colestásis del recién nacido y del lactante en el Hospital Pediátrico William Soler. *Revista Cubana de Pediatría.* 2010; 82(4): 13-19
9. Asociación española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) [Internet]. Madrid, España: AEPap; 2014 [actualizada 24 Nov 2013; citado 24 Nov 2013]. Disponible en: <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/documentos-del-gpi>
10. Robbins LS, Cotran SR, Kumar V. *Patología Estructural y Funcional.* 9a ed.; Elsevier España, 2015.
11. Vujacich C, Vidiella G, Barcelona L, Sturba E, Stamboulian D. Infección por Citomegalovirus con compromiso hepático en adultos inmunocompetentes. *Medicina (Buenos Aires)* 2006; 66(3): 206-210.
12. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum.* Edición 2015. Valganciclovir. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>. Consultado en (3 de diciembre del 2016).

Las Ediciones anteriores de la Revista Hispanoamericana de Ciencias de la Salud están disponibles en:

www.redib.org



© Los autores. Este artículo es publicado por la Revista Hispanoamericana de Ciencias de la Salud. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución-CompartirIgual 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.