

Infección congénita por CMV. Diagnóstico y Tratamiento del neonato

Clàudia Fortuny Guasch

Unitat d'Infeccions. Servei de Pediatria

Índice:

- Características de la infección congénita por CMV:
 - Infección asintomática
 - Infección sintomática
- Diagnóstico
- Pronóstico
- Tratamiento
- Control y seguimiento

Índice:

- Características de la infección congénita por CMV:
 - Infección asintomática
 - Infección sintomática
- Diagnóstico
- Pronóstico
- Tratamiento
- Control y seguimiento

Infección congénita CMV

- Infección congénita más frecuente en el mundo desarrollado:
 - Áreas elevada prevalencia infección en gestantes: 1-5% RN
 - Áreas de prevalencia <70%: 0,2-2% RN vivos
- Mortalidad >5-10% en las formas graves:
 - Insuficiencia hepática, alteraciones SNC, hemorragia secundaria a trombopenia o CID, infecciones bacterianas secundarias.
- Responsable de aproximadamente el 12% de las hipoacusias neurosensoriales y del 40% de las sorderas neurosensoriales profundas.
- Infección sintomática: 5% de parálisis cerebrales infantiles
- Elevada morbilidad

Infección congénita CMV

- Clínica es resultado de:
 - ✘ Efecto de la replicación viral en diferentes órganos: pulmón, hígado, riñón, intestino, glándula adrenal y salivares, y SNC, entre otros.
 - ✘ Mecanismo inmunopatológico (hígado).
 - ✘ Formación de inmunocomplejos
 - ✘ Vasculitis.
 - ✘ Deterioro de la inmunidad celular específica frente CMV.

Infección congénita CMV:

- **Infección asintomática (≈90%):** RN que han resultado infectados pero no presentan manifestaciones clínicas secundarias a la infección.
 - ✦ Entre un 10-15% presentan hipoacusia neurosensorial, en el 9% de los casos de inicio tardío, 20% de los niños con hipoacusia es progresiva, y en el 43% bilateral.
- **Infección sintomática (10%):** RN con manifestaciones clínicas secundarias a la infección.
 - ✦ Formas graves (8-11%) con elevada mortalidad, más frecuentes en prematuros y RN con inmunodeficiencias congénitas.
 - ✦ Formas monosintomáticas: Hipoacusia neurosensorial

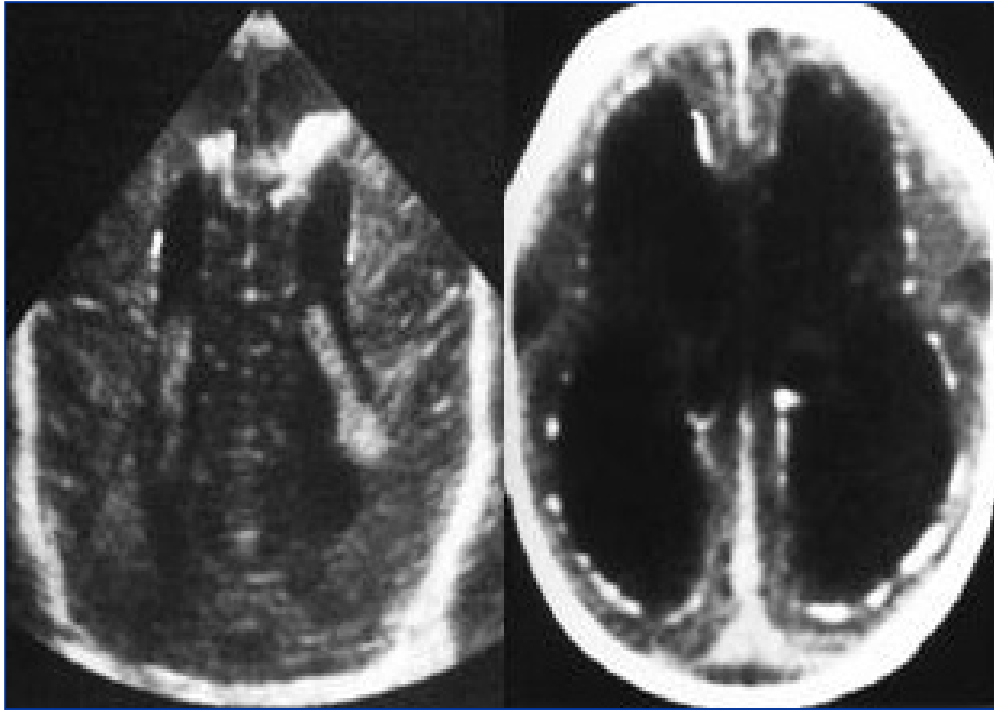
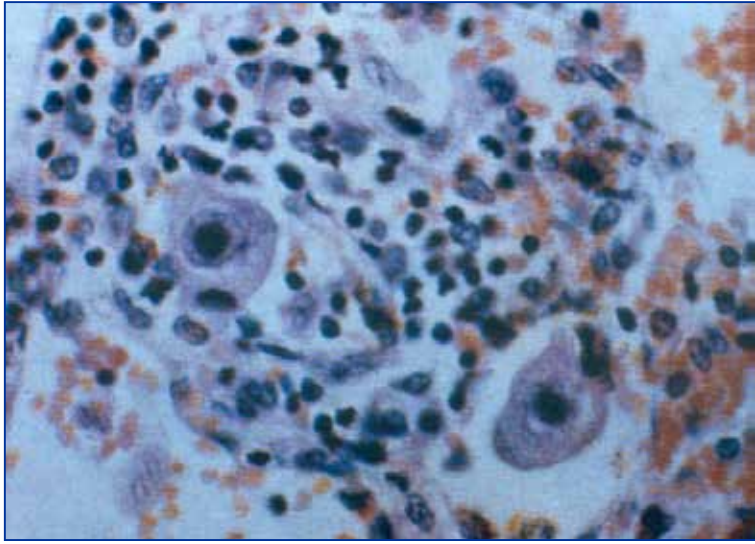
Manifestaciones clínicas (RN a termino):

– Infección sintomática (10%):

- Petequias/Púrpura 54-76 %
- Ictericia 38-67 %
- Hepatoesplenomegalia 39-60 %
- RCIU/Bajo peso EG 39-50 %
- Microcefalia 36-53 %
- Hipoacusia 34%
- Hipotonía/letargia 20-30 %
- Dificultad succión 19%
- Coriorretinitis 11-14 %
- Convulsiones 11%
- Neumonía 8%

Manifestaciones clínicas (prematuro)

- Entre un 25-35% de neonatos sintomáticos son prematuros.
- Prematuros < 32 semanas EG, tienen mayor riesgo de presentar:
 - Formas clínicas sepsis-like
 - Neumonitis
 - Trombopenia
 - Co-infecciones
 - Menos comunes:
 - Microcefalia y calcificaciones intracraneales.



Infección congénita CMV

· Hipoacusia-sordera Neurosensorial:

- ⊗ Presente en 10-15% de todos los niños con infección congénita:
 - Más frecuente en los niños con infección sintomática, entre el 30-65%, frente al 10-20% de los niños con infección asintomática.
 - Más grave en los niños con infección sintomática y con mayor frecuencia progresiva.
 - Algunos estudios determinan igual incidencia de sordera neurosensorial en infección sintomática y asintomática (Ross, 2006).
- ⊗ Es una hipoacusia-sordera que puede ser progresiva (11% casos), fluctuante (16%) y mejorar (18% casos) en su evolución.
- ⊗ Inicio tardío en algunos pacientes (edad mediana de inicio tardío 18 meses), hasta los 6 años.

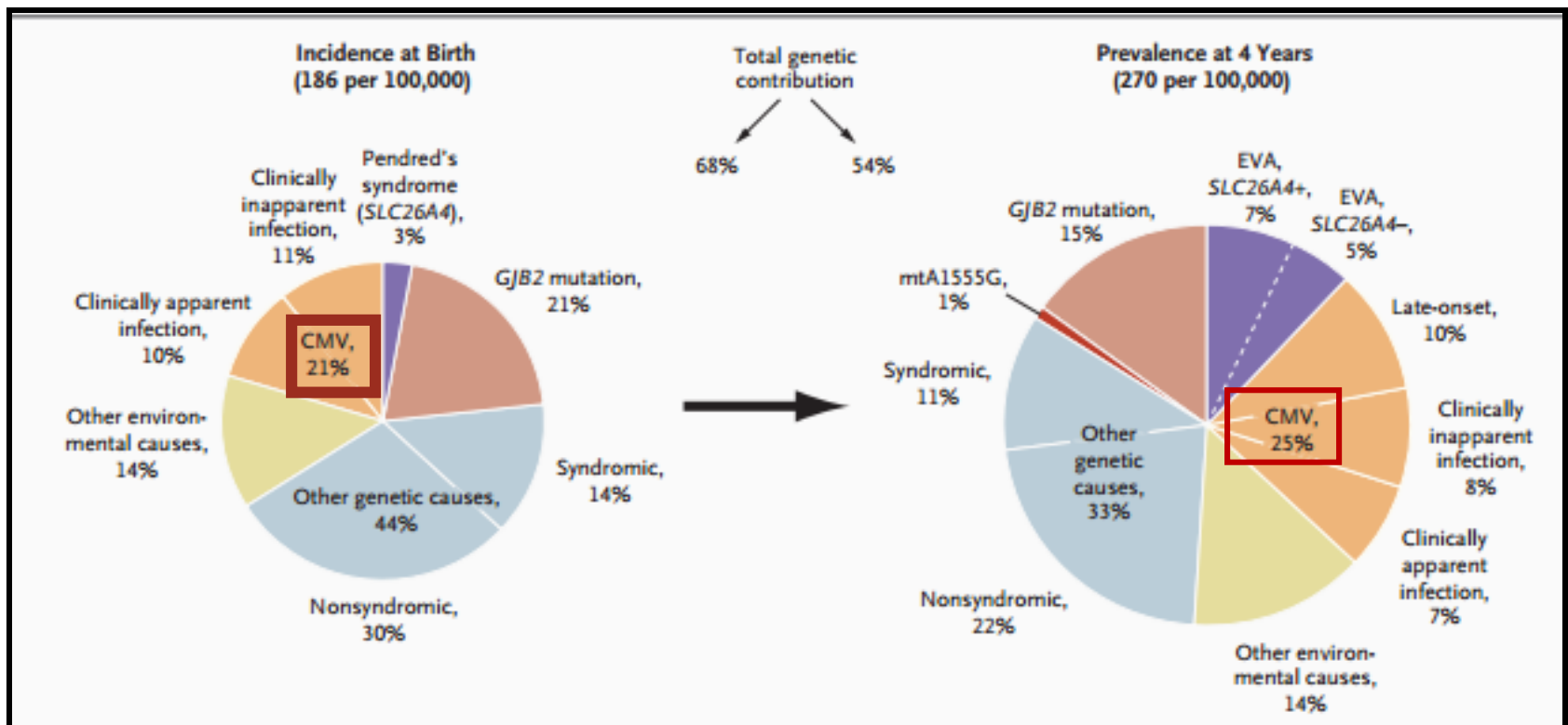


Figure 1. Estimates of Causes of Deafness at Birth and at Four Years in the United States.

The incidence of deafness at birth in the United States, and its prevalence at four years of age, were obtained by adjusting estimates from the United Kingdom^{11,12} (where, in contrast with the United States, follow-up is nearly complete) to include unilateral hearing loss. The overall proportion of genetic cases at four years of age was estimated by sentinel phenotype analysis.¹³ Estimates for specific causes were obtained from previously published data (as documented in the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at www.nejm.org). No studies were available in which universal newborn testing was performed for more than one specific cause of deafness in the same population sample. CMV denotes cytomegalovirus, mtA1555G the mitochondrial A1555G mutation, and EVA enlargement of the vestibular aqueduct.

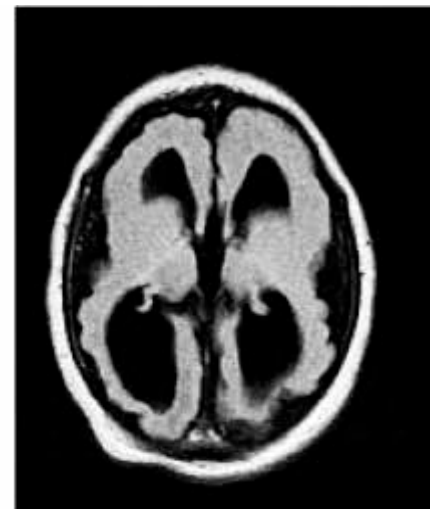
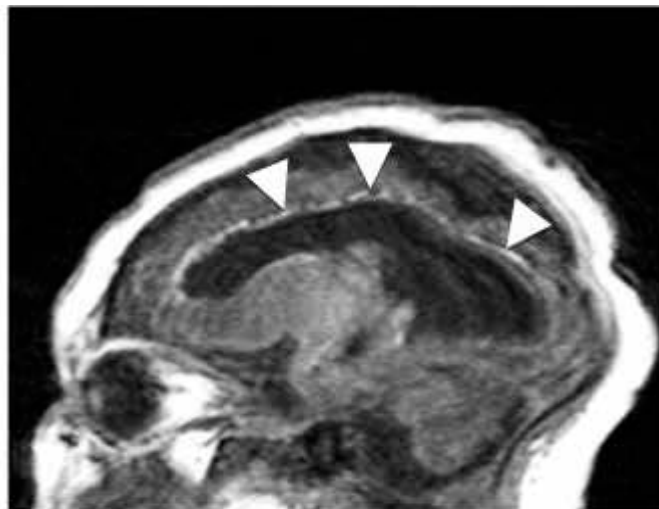
Infección congénita CMV:

· Alteraciones de laboratorio:

- ✘ Hemograma: trombocitopenia (48-77%). Menos frecuentes: neutropenia, anemia hemolítica, linfopenia, linfocitosis, reacción leucemoide.
- ✘ LCR: hiperproteíorraquia (46%)
- ✘ Bioquímica: elevación transaminasas (50-83%), hiperbilirrubinemia (38-69%)

· Neuroimagen alterada en el 70% de los niños con infección sintomática:

- ✘ Calcificaciones intracraneales (34-70%), vasculopatía lenticuloestriado (27-63%), afectación sustancia blanca (22-57%), ventriculomegalia (10-53%), alteración midración neuronal –polimicrogiria, paquigiria, lisencefalia- (10-38%), leucomalacia periventricular-11%, otras: atrofia cerebral, disgenesia cuerpo callosa, hipoplasia cerebelo...



Infección congénita CMV:

- **Complicaciones a largo plazo (70-80%) de los RNs con infección sintomática:**
 - ✘ Alteraciones de la visión
 - ✘ Alteraciones neurocognitivas:
 - n Retraso psicomotor
 - n Microcefalia
 - n Convulsiones
 - n Parálisis cerebral
 - n Trastorno espectro autista
 - ✘ Alteración esmalte dentarias
 - ✘ Sordera neurosensorial

Complicaciones a largo plazo

Secuela	RN sintomático	RN sintomático, cribado universal	RN asintomático
Hipoacusia NS	58% (58/100)	34% (24/70)	7,4% (22/299)
Hipoacusia NS bilat.	37 %	50 % (12/24)	2.7%
Coriorretinitis	20,4% (19/93)	101% (7/20)	2.5% (7/281)
CI < 70	55 % (33/60)	25% (10/40)	3,7% (6/159)
Microcefalia, convulsiones o PCI	51,9% (54/104)		2,7% (9/330)
Microcefalia	37,5% (39/104)	35% (25/70)	1,8% (6/330)
Convulsiones	23,1% (24/104)	1% (1/70)	0,9% (3/330)
Parálisis (PCI)	12,5% (13/104)		0 % (0/330)
Mortalidad			0,3% (1/330)

Modificado de Britt W, Cytomegalovirus in 8 Edition Remington and Klein's

Índice:

- Características de la infección congénita por CMV:
 - Infección asintomática
 - Infección sintomática
- Diagnóstico
- Pronóstico
- Tratamiento
- Control y seguimiento

Diagnóstico de la infección CMV:

- **Clínico:** difícil pues:
 - La mayoría de RN son asintomáticos
- **Métodos de laboratorio:**
 - Detección del virus:
 - Cultivo y variantes del cultivo: shell-vial, microplacas.
 - Técnicas de hibridación DNA,
 - **Reacción en cadena de la polimerasa (PCR-cDNA o carga viral-DNA libre)**
 - Antigenemia
 - Detección de la respuesta inmune:
 - Detección Ig G (test avidéz Ig G) (gestantes) e Ig M

Diagnóstico infección CMV en RN:

- .. **Infección congénita**, cualquiera de las pruebas siguientes antes de las 2-3 primeras semanas de vida:
 - ⊗ Presencia de Ig M CMV +
 - ⊗ Cultivo viral o detección genoma CMV (PCR, Ag) en **orina**, sangre o saliva del RN.
 - ⊗ **Diagnóstico prenatal**: detección de genoma, Ag CMV o cultivo viral liquido amniótico.
- .. **Infección perinatal**: Infección entre las 3 semanas de vida y 3-6 meses. Generalmente asintomática. Positividad de las pruebas anteriores después de las 2-3 semanas de vida.
 - ⊗ Cuadro clínico característico semejante sepsis con HEM, linfopenia, neutropenia, trombopenia, elevación transaminasas y neumonitis.

Los recién nacidos diagnosticados después de las 2-3 semanas de vida, debe excluirse la infección congénita en muestras biológicas previas (suele utilizarse la sangre recogida en el cribado neonatal: papel secante -Guthrie card-.

Debemos descartar la infección si..

- .. Antecedente durante la gestación:
 - ✘ Alteraciones ecográficas sugestivas (oligohidramnios, o polihidramnios, hidrops fetal, derrame pleural o pericárdico, RCI, ventriculomegalia, calcificaciones intracraneales....
 - ✘ Infección materna, o serologías sugestivas
- .. Prematuros (especialmente en <32 semanas y/o peso <1500 gr y CIR.
- .. En recién nacidos con:
 - ✘ Púrpura petequial, trombocitopenia, ictericia con hiperbilirrubinemia directa, hepatomegalia con elevación ALAT, microcefalia, alteraciones SNC y

Debemos descartar la infección si..

- Cribado neonatal de sordera patológico:
 - Entre el 6¹, 25² o 30³% de los neonatos con alteración confirmada del cribado neonatal audiológico, presentan infección congénita por CMV:
 - 75% de los casos, representa la prueba que diagnosticó la infección¹

Índice:

- Características de la infección congénita por CMV:
 - Infección asintomática
 - Infección sintomática
- Diagnóstico
- **Pronóstico**
- Tratamiento
- Control y seguimiento

Factores pronósticos:

· Clínicos:

- ☒ Infección primer trimestre del embarazo.
- ☒ Infección sintomática
- ☒ Niñas con infección sintomática, riesgo 2 veces mayor de lesión SNC
- ☒ Presencia de petequias, es un factor predictor independiente de pérdida de audición neurosensorial (Rivera 2002). Trombopenia <75.000/mcL
- ☒ Microcefalia, muy específica como factor predictor de secuelas neurosensoriales y neurocognitivas.
- ☒ Manifestaciones neurológicas periodo neonatal
- Alteración de la neuroimagen: **TAC**, Ecografía TF, elevada sensibilidad (100%) (Noyola 2001, Kulatat 2006), para predecir secuelas neurocognitivas .
- Infección por genotipos determinados gN-4 peor pronóstico que infección genotipo gN-1 y gN-3a (Pignatelli 2010)
- **Carga viral CMV.**

Índice:

- Características de la infección congénita por CMV:
 - Infección asintomática
 - Infección sintomática
- Diagnóstico
- Pronóstico
- Tratamiento
- Control y seguimiento

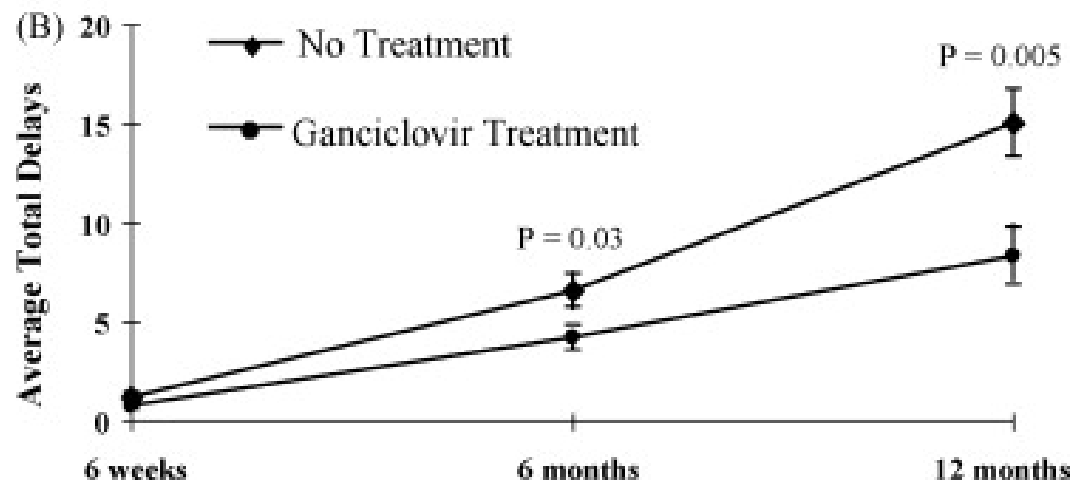
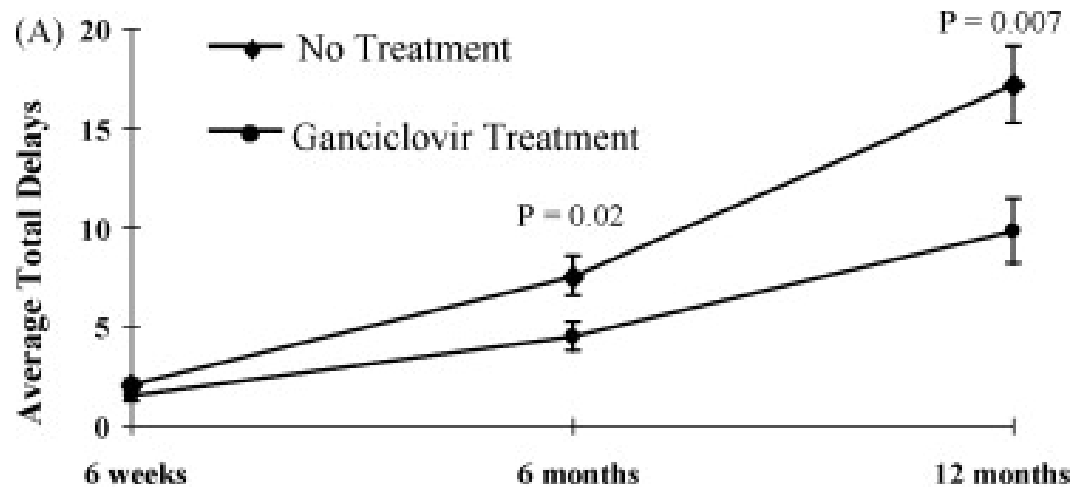
Tratamiento del recién nacido

Antivirales:

· Ganciclovir, activo frente al CMV:

- ✘ Dosis: 12 mg/Kg, cada 12 horas durante 6 semanas:
 - n El tratamiento en neonatos con afectación SNC vs el no tratamiento:
 - n Mejor evolución clínica: peso, perímetro craneal
 - n Mejoría de la afectación hepática
 - n Efectos secundarios:
 - n Neutropenia grado $\frac{3}{4}$
 - n Problemas en los accesos venosos
 - n Se desconoce toxicidad a largo plazo

Evolución de niños tratados con ganciclovir vs placebo.



Tratamiento en el recién nacido:

· Valganciclovir:

- ⊗ Pro-fármaco del Ganciclovir, con una buena biodisponibilidad:
 - n Estudios en curso con Valganciclovir durante 6 meses:
 - n Inicio tratamiento con ganciclovir mantenido durante 6 semanas.
 - n Tratamiento con valganciclovir durante 6 semanas.
 - n Dosis: 32 mg/Kg/día, cada 12 horas (soluc. 50 mg/ml).
 - n Kimberlin DW NEJM 2015 Tratamiento con valganciclovir durante 6 meses, vs 6 semanas reduce las secuelas neurológicas y neurosensoriales.

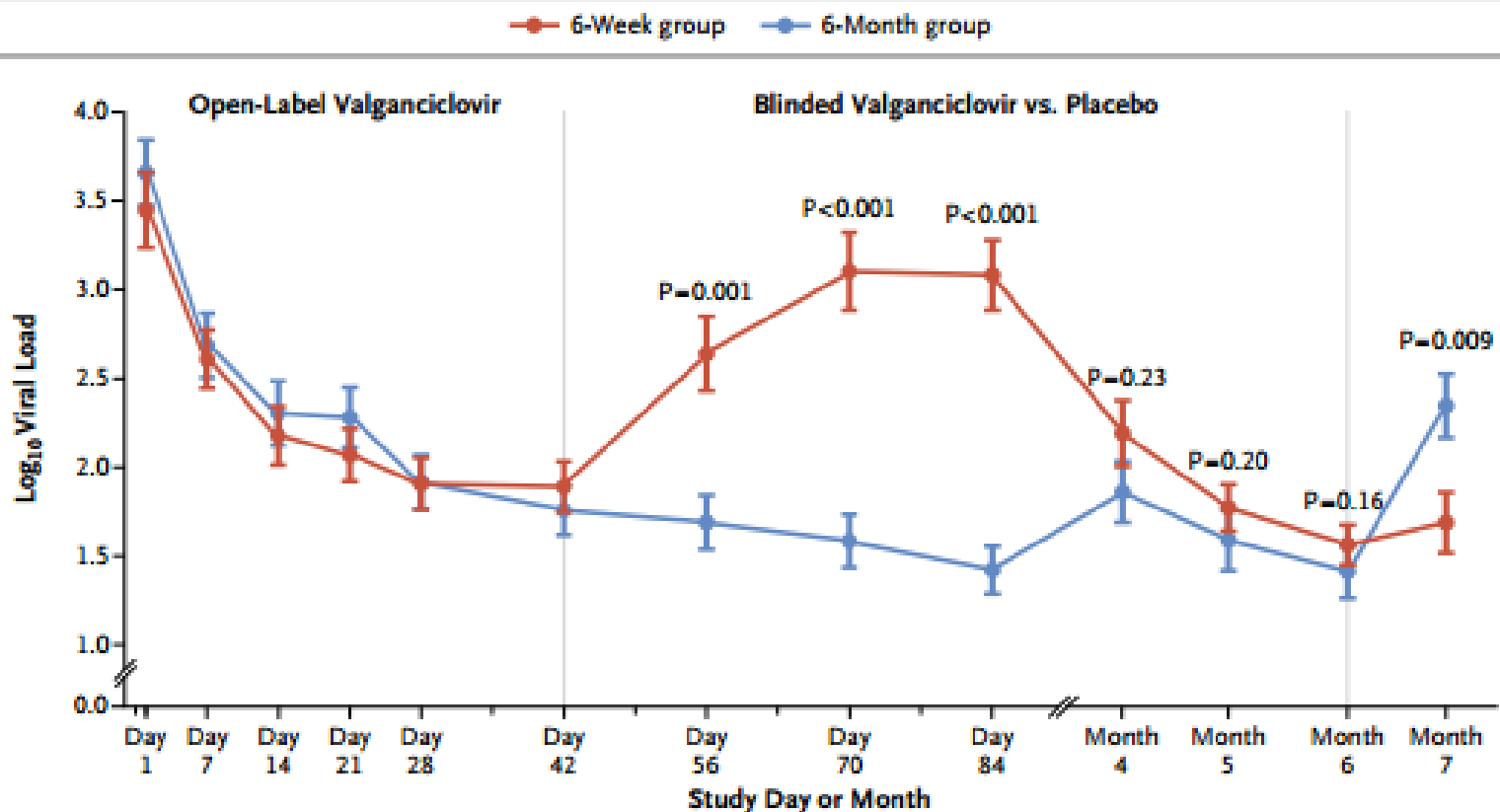
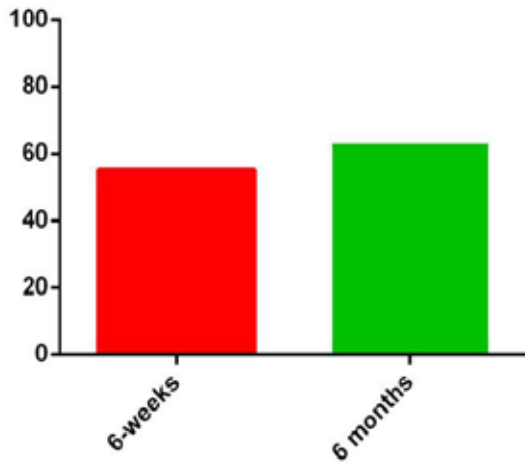


Figure 2. Cytomegalovirus DNA Viral Load in Whole Blood in Participants Receiving the Study Therapy.

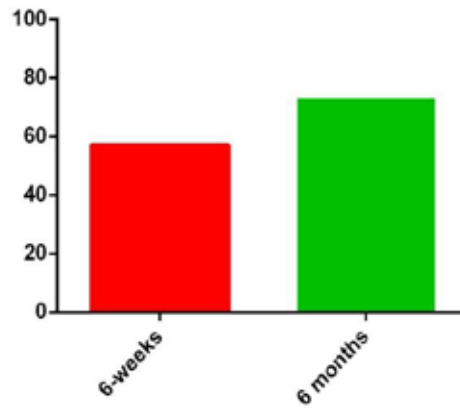
Participants with a viral load of less than 100 were assessed as having a viral load of 10 (i.e., 1.0 in the graph). P values are for the between-group comparisons at the respective time points.

Improved/No change in Hearing Birth-6mo



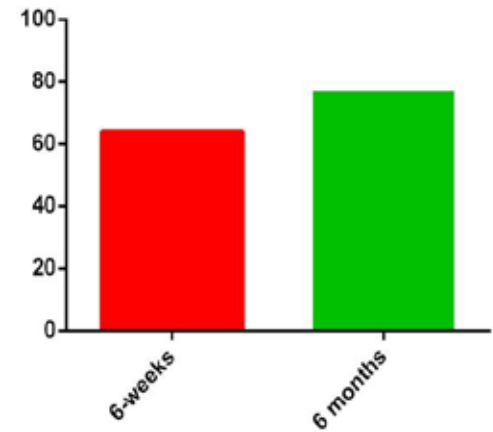
aOR(95% CI): 1.70 (0.77,3.79)

Improved/No change in Hearing Birth-12mo



aOR(95% CI): 3.34 (1.31,8.53)

Improved/No change in Hearing Birth-24mo



aOR(95% CI): 2.66 (1.02,6.91)

Kimberlin DW NEJM 2015

Profilaxis:

- Medidas higiénicas durante el embarazo: lavado de manos después de contacto con niños y/o sus secreciones; evitar besar a los niños menores de 6 años en boca o mejilla (contacto con saliva); lavar juguetes y utensilios tras posible contacto con secreciones niños (orina, saliva); evitar compartir alimentos, bebidas o utensilios previamente utilizados niños.
- La lactancia materna no debe contraindicarse, su beneficio supera el riesgo
- Vacunas en desarrollo:
 - ⊗ Los ensayos clínicos en curso han mostrado un resultado escaso.
 - ⊗ La variabilidad del CMV dificulta el desarrollo de una vacuna efectiva.

Índice:

- Características de la infección congénita por CMV:
 - Infección asintomática
 - Infección sintomática
- Diagnóstico
- Pronóstico
- Tratamiento
- Control y seguimiento

Control RN con infección congénita:

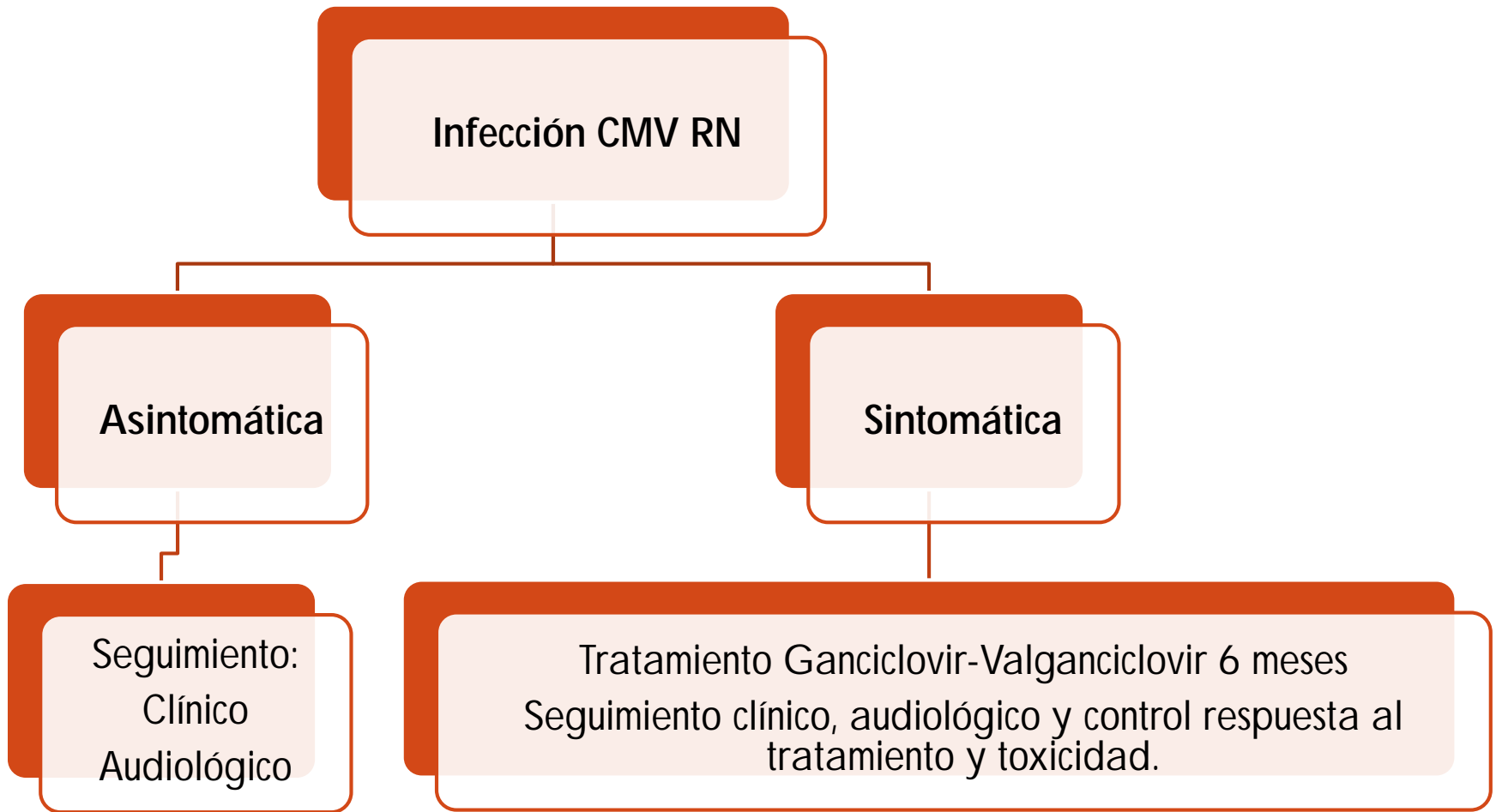
- Clínico: Exploración clínica minuciosa (Microcefalia, Retraso crecimiento intrauterino, púrpura, ictericia, hepatoesplenomegalia..)
- Laboratorio:
 - ✘ Hemograma (trombopenia, anemia, neutropenia), bilirrubina elevada, bioquímica hepática y pruebas de coagulación alteradas.
 - ✘ LCR: hiperproteinorraquia, elevación beta-2-microglobulina y presencia del genoma CMV
 - ✘ Pruebas de confirmación:
 - n Ig M CMV
 - n **Determinación genoma CMV:** cultivo, PCR, Ag pp55 en orina, sangre, LCR, saliva, lagrimas.
- Estudios de neuroimagen: ecografía, TAC y RNM si las anteriores están alteradas.
- Fondo de ojo (coriorretinitis)
- Potenciales auditivos: hipoacusia neurosensorial

Control y seguimiento

Infección CMV
(diagnóstico prenatal,
cribado RN PCR-CMV
orina o saliva

Exploración exhaustiva
Hemograma, Función hepática, CV CMV sangre
Fondo ojo
Neuroimagen: Ecografía Transfontanelar
Cribado audiológico

Control y seguimiento



Seguimiento de los pacientes

Control anual que incluya un examen físico completo, y evalúe el crecimiento.

- ✘ Peso, talla y perímetro craneal.
- ✘ Evolución de la hepatoesplenomegalia
- ✘ Evolución de las lesiones cutáneas (exantema, focos hematopoyéticos).

.. **Evaluación del desarrollo neurocognitivo:**

- ✘ Exploración neurológica.
- ✘ Desarrollo motor y adquisiciones. (seguimiento neurológico)
- ✘ Control de las convulsiones

.. **Valoración audiológica neurosensorial** : cada 6 meses hasta los 18-36 meses y anual hasta 6 años (puede requerir un control más frecuente si se objetiva progresión)

- .. Exploración oftalmológica con Fondo de ojo
- .. Introducción en programas de estimulación precoz.
- .. Vacunas rutinarias.

Puntos clave:

- La prevalencia de la infección congénita por CMV es elevada, y varía entre el 0,2-2% de los RN vivos según países.
- Los niños con infección congénita pueden presentar secuelas neurológicas y pérdida de la audición:
 - El 80-90% de los niños con infección congénita por CMV tienen un desarrollo normal.
 - Entre el 50-60% de los niños con infección sintomática presentan graves secuelas neurológicas, con una tasa de mortalidad del 5%.
- El tratamiento con ganciclovir/valganciclovir, reduce (no revierte) las secuelas de la infección por CMV, en especial la hipoacusia neurosensorial.

Gracias

cfortuny@hsjdbcn.org

