

# Infecciones por Citomegalovirus



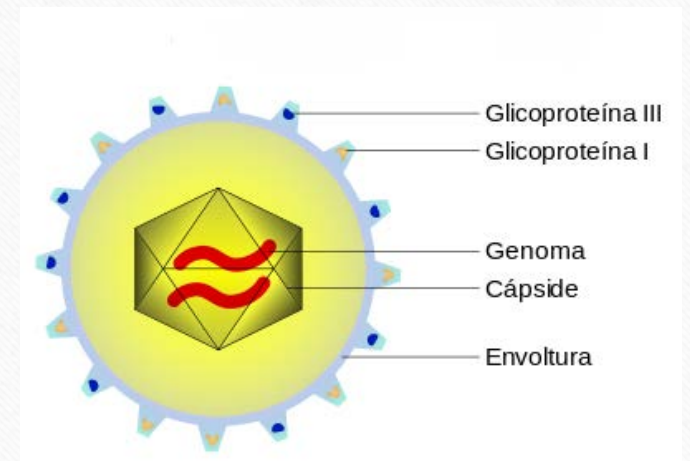
Dra: Patricia Hernández Krauss  
Residente 1er año Pediatría

# Citomegalovirus (CMV)

- Virus ubicuo.
- Infecta a personas de cualquier edad, raza y grupo étnico, especialmente a grupos socialmente desfavorecidos.
- Alta prevalencia mundial países subdesarrollados (90% de la población infectada)
- La mayoría de las infecciones por CMV son asintomáticas o causan una enfermedad leve.
- Puede causar enfermedad grave en recién nacidos y pacientes inmunocomprometidos.
- Es la causa más común de infección congénita en los países desarrollados.

# Citomegalovirus

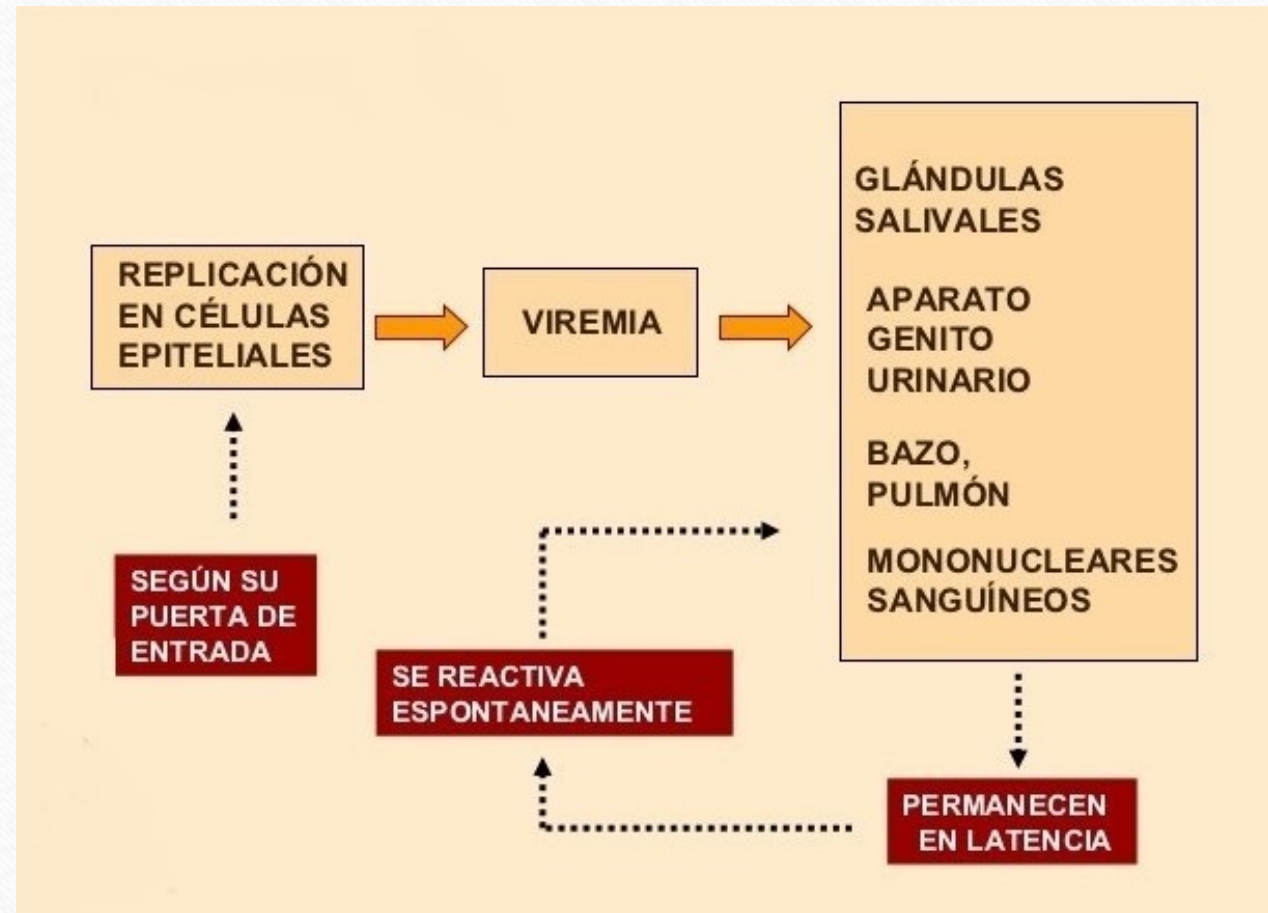
- Pertenece a la familia Herpesviridae (Epstein-Barr, herpes simplex , varicela-zoster y herpes virus tipo 6,7 y 8). Subfamilia Betaherpesvirinae
- Presenta ADN de doble cadena lineal, cápside icosaédrica , envoltura, tegumento con fosfoproteínas ( pp65).
- Es capaz de establecer latencia y permanecer de por vida dentro de los linfocitos, generando reactivaciones con excreción viral asintomáticas
- Se replica lentamente.
- Recurrente en inmunosuprimidos.



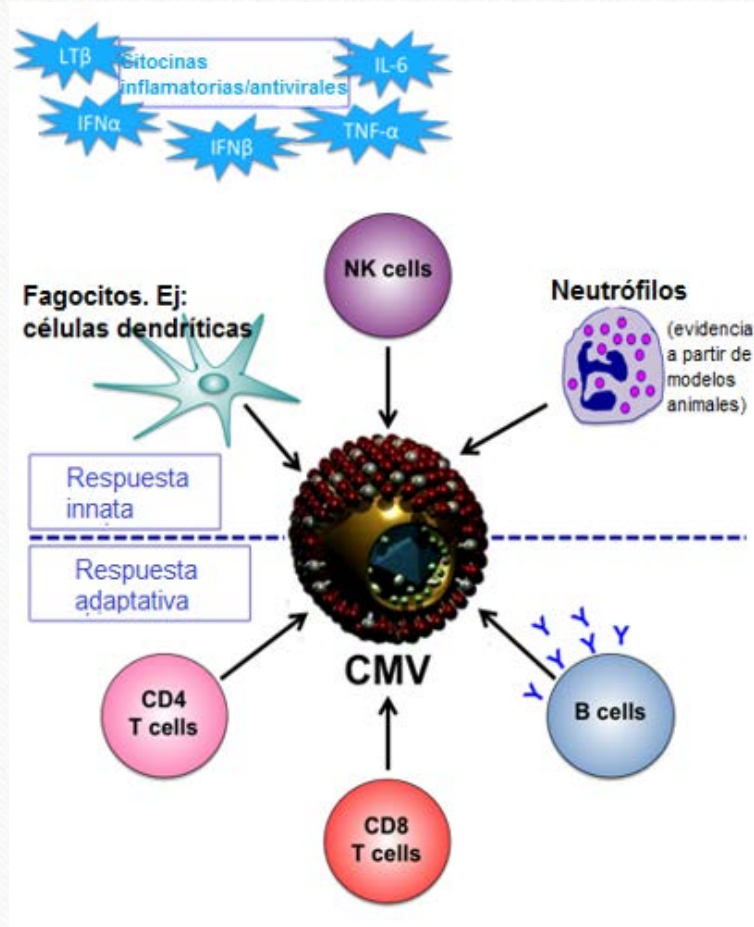
# Patogenia del CMV

Vías de entrada:

- Tracto respiratorio.
- Epitelio genitourinario.
- Tracto digestivo superior.
- Hematógena (Feto)



# Patogenia del CMV



# Vías de transmisión



- Saliva
- Leche materna
- Secreciones cervicales y vaginales
- Orina

- Semen
- Heces
- Sangre
- Trasplantes de tejidos o de órganos
- Transplacentaria

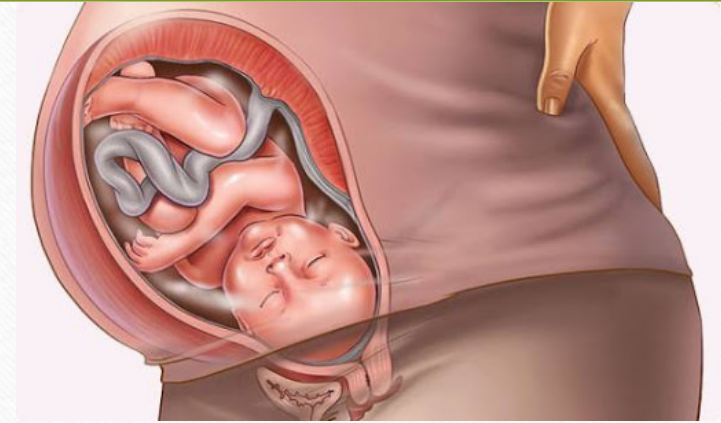
# Vías de transmisión

La transmisión sucede por contacto directo entre personas aunque es posible la transmisión indirecta a través de fómites contaminados.

Supervivencia en superficies:

- Metal y madera: 1 hora
- Cristal y plástico : 3 horas
- Goma, tejidos y galletas: 6 horas

# Infección congénita por CMV



Es producida por:

- Primoinfección Materna se infectan del 30 al 40% de los fetos de los que un 5-15% tendrán síntomas al nacimiento (más grave).
- Reactivación o reinfección viral en mujeres previamente inmunes solo el 1-2% de los fetos se infecta y la gran mayoría de éstos están asintomáticos al nacimiento debido a que el niño nace con anticuerpos protectores.

El daño es mas severo al feto a menor edad gestacional.



# Infección congénita por CMV

## Cuadro clínico en la Infección Materna

- Asintomática
- Similar un cuadro gripal.
- Fiebre prolongada
- Síndrome mononucleósico con alteración de las pruebas de función hepática, linfocitosis y trombocitopenia.

# Infección congénita por CMV

Hallazgos ecográficos prenatal:

- Oligodramnios
- Polidramnios
- Retraso del crecimiento intrauterino
- Hepatoesplenomegalia
- Calcificaciones intrahepáticas
- Aumento de la ecogenicidad intestinal,
- Microcefalia, la dilatación ventricular, la atrofia cortical , calcificaciones intracraneales



# Infección congénita por CMV

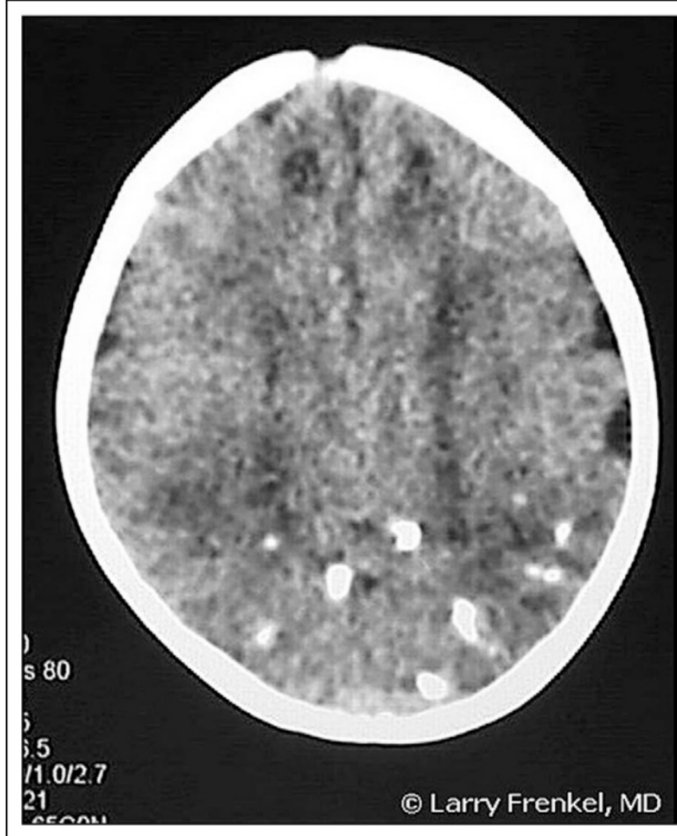
Cuadro clínico en el Recién nacido: Asintomática o Sintomática (mayor riesgo en prematuros)

- Microcefalia
- Ventriculomegalia
- Calcificaciones periventriculares
- Hipoacusia neurosensorial (progresiva, 1ra causa no genética )
- Corioretinitis
- Manifestaciones cutáneas (petequias y púrpura)
- Hepatoesplenomegalia.
- Ictericia.
- Neumonitis intersticial.
- Trombocitopenia
- Anemia



© David Clark, MD

Figure 1. Blueberry muffin rash in congenital CMV infection. Reprinted with permission from the Red Book® Online Visual Library, 2009, © American Academy of Pediatrics. Image 039\_11. Available at: <http://aapredbook.aappublications.org/visual>.



© Larry Frenkel, MD

Figure 2. Periventricular calcifications in congenital CMV infection. Reprinted with permission from the Red Book® Online Visual Library, 2009, © American Academy of Pediatrics. Image 039\_34. Available at: <http://aapredbook.aappublications.org/visual>

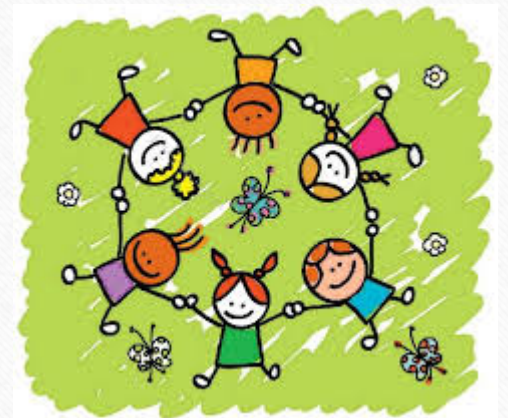
# Infección postnatal por CMV



- Incidencia entre un 10-60% en los primeros 6 meses de vida.
- Principal vía de contagio es a través de la leche materna (viro lactia)
- Otras vías de contagio pueden ser por secreciones vaginales contaminadas o por transfusiones
- Infección adquirida casi nunca se asocia a enfermedad significativa en el recién nacido a término (reactivación materna y el niño nace con anticuerpos protectores adquiridos pasivamente).
- Los recién nacidos prematuros de muy bajo peso son los que pueden presentar un curso sintomático y en ocasiones grave (inmadurez del sistema inmunológico, )

# Infecciones adquiridas por CMV

- Los lactantes y preescolares se pueden infectar en jardines y centros de educación infantil.
- La adolescencia es otro período de rápida adquisición del CMV.
- La mayoría de las infecciones son asintomáticas en población sana y solo en un 10% se presentan síntomas.
- El riesgo de infección para la población general es de 1-3% siendo mayor para trabajadores de centros infantiles y padres de niños pequeños.
- Profesionales sanitarios no presentan mayor riesgo.



# Síndrome Mononucleósico por CMV

- Presentación clínica más frecuente en la infección sintomática por CMV en inmunocompetentes.
- Caracterizada por fiebre, astenia, faringitis, adenopatía (cervical) y hepatitis.
- La infección mononucleósica es más comúnmente causada por virus de Epstein-Barr 90% y por CMV 10%.



# Síndrome Mononucleósico por CMV

- Son frecuentes las manifestaciones dermatológicas con rash de diversas morfologías y al igual que con el virus de Epstein Barr (VEB ) puede ocurrir relacionado con la toma de antibióticos betalactámicos.
- Presencia de linfocitosis con >10% linfocitos atípicos es característica, aunque no todos la presentan
- Trombocitopenia, elevación de transaminasas y anemia leve o moderada.



# Diferencias cuadros clínicos entre CMV y VEB

- Mononucleosis por CMV predominan los síntomas sistémicos y la fiebre.
- Aumento de tamaño ganglionar y la esplenomegalia son menos comunes que los vistos con VEB.
- A diferencia del VEB, el CMV pocas veces causa faringoamigdalitis exudativa.
- Los adultos con mononucleosis por CMV suelen tener mayor edad que aquellos con infección por VEB.

# Infección por CMV en el huésped inmunocomprometido

Causa importante morbilidad y mortalidad especialmente entre los receptores de trasplantes y aquellos con infección VIH pudiendo presentar:

- Síndromes febriles.
- Neumonitis (la más común)
- Hepatitis
- Retinitis
- Encefalitis
- Enfermedad gastrointestinal.

# Retinitis por CMV paciente inmunocomprometido



# Diagnóstico

Dado que los signos y síntomas de enfermedad por CMV a menudo se solapan con otros procesos infecciosos, el diagnóstico debe hacerse integrando información :

- ❖ Historia clínica.
- ❖ Presentación clínica
- ❖ Exámenes de laboratorio.



# Diagnóstico: Infección vs Enfermedad

- Infección por CMV: Se define como la evidencia de replicación viral independientemente de síntomas o signos.
- Enfermedad por CMV: Se define como la evidencia de infección por CMV con síntomas y signos atribuibles (síndrome viral o enfermedad invasora)

# Exámenes de Laboratorio

Test serológicos: anticuerpos (AC) anti CMV IgM e IgG

- La IgM específica de CMV se detecta en las primeras dos semanas después del desarrollo de los síntomas y puede persistir hasta 4 a 6 meses después.
- Los AC IgG específicos de CMV a menudo no son detectables hasta 2 o 3 semanas después de la aparición de la clínica y persisten toda la vida.

# Test serológicos



AC IgM para CMV puede indicar:

1. Infección reciente
2. Reactivación
3. Falso positivo

Por tanto la presencia de AC IgM CMV por sí sola no es diagnóstica de infección primaria por CMV.

# Test serológicos

Infección reciente o aguda por CMV:

- Se detectan AC IgM específico anti-CMV(sugiriendo seroconversión reciente) útil en recién nacidos.
- Aumento de 4 veces el título de IgG específica anti-CMV en muestras pareadas obtenidas con un intervalo de al menos 2 a 4 semanas.



# Test serológicos

Infección pasada:

- AC IgG para CMV por encima del punto de corte del test se considera positiva.
- El punto de corte varía dependiendo del test diagnóstico utilizado.
- AC IgG CMV positivo indica infección pasada en algún momento durante la vida de ese individuo no pudiendo determinar el momento



# Test serológicos



Test de avididad de IgG: miden la madurez de los AC, pueden detectar la infección primaria por CMV.

- ❖ Infección primaria: anticuerpos de baja avididad.
  
- ❖ Después de 2 a 4 meses: los AC que se producen serán IgG anti CMV de alta avididad

# Limitaciones de los test serológicos:

- El aumento x 4 de la IgG puede llevar varias semanas.
- Requerimiento de muestras séricas pareadas limita la utilidad de estos test.
- IgM puede persistir varios meses después de la infección primaria (infección previa o actual?)
- No tienen ningún papel en el diagnóstico de enfermedad por CMV en el paciente inmunocomprometido.

# Pruebas moleculares (PCR):



**PCR cualitativa (PCRc):** Detección de ADN viral mediante técnica de amplificación y posterior visualización de una banda en geles de agarosa.

- Precisa de una carga viral mínima para poder ser observada
- No puede distinguir entre ADN latente y replicación viral activa (disminuye su especificidad)
- Tampoco puede diferenciar bajo nivel de alto nivel de replicación viral lo cual es importante para predecir el riesgo de enfermedad por CMV y para monitorizar la respuesta al tratamiento.

# Pruebas moleculares (PCR):

**PCR cuantitativa en tiempo real (PCRq):** Se basa en un sistema automatizado comercial que permite cuantificar la positividad de la muestra en copias de genoma/ml de muestra.

- Se pueden realizar en muestras de orina, sangre completa y plasma.
- ADN de CMV es estable hasta 5 días cuando se almacena a 4°C y durante 3-4 días a temperatura ambiente.
- En sangre se detecta mejor el ADN.

# Pruebas de antigenemia de CMV. pp65.

Detectan el antígeno viral (proteína pp65 de CMV) en leucocitos de sangre periférica.

- Emplea AC monoclonales específicos marcados con fluorescencia.
- Resultado positivo: número de células que tienen cadenas /por total de células contadas.
- Resultado disponible en 24 horas.
- Se puede aplicar a pacientes VIH y receptores de transplante (antigenemia se correlaciona con la viremia)

# Cultivo



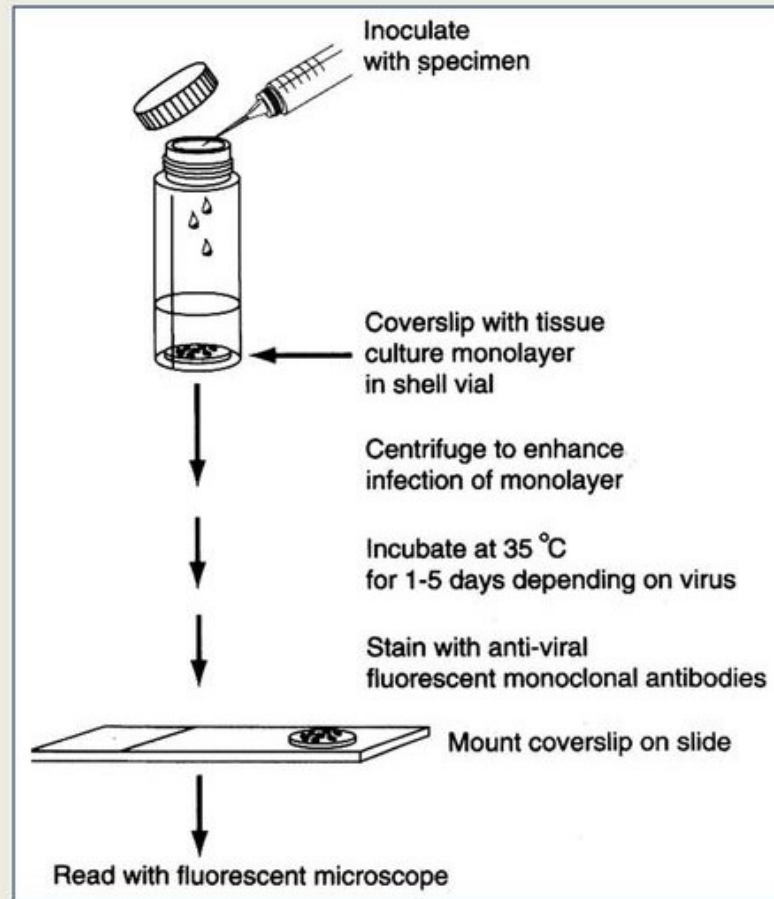
Cultivo convencional en fibroblastos humanos.

- El CMV puede ser aislado de diferentes tipos de muestras como sangre, LCR, exudado faríngeo, líquido de lavado broncoalveolar, orina y muestras de biopsia tisular .
- Crecimiento lento: tarda de 1 a 6 semanas antes de observar los típicos efectos citopáticos.
- Más útil en el diagnóstico de infección congénita (orina) y en la enfermedad invasora (muestras de biopsia tisular)

# Cultivo "shell vial"

- Método de cultivo rápido basado en centrifugación a baja velocidad y detección de antígenos precoces de CMV antes del desarrollo de los efectos citopáticos característicos en los cultivos tisulares.
- Resultados disponibles en 2-3 días.
- Sensibilidad varía con el tipo de muestra, es menor para las muestras de sangre





# Histopatología

- Estudio histológico de las muestras de biopsia tisular, útil en el diagnóstico de enfermedad invasora por CMV.
- Presencia de cuerpos de inclusión, típicas inclusiones basófilas intranucleares, aunque también se pueden ver inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas.



**Inclusiones intranucleares basófilas**

# Diagnóstico de CMV congénito

- **Prenatal:** Serología materna( IGM, IgG y test de avidez IgG, en caso de amniocentesis estudio del líquido amniótico con pcr para CMV, aunque su presencia en LA no asegura infección fetal)
- **Recien Nacido:** Diagnóstico debe hacerse antes de las 3 semanas de vida para diferenciar de la infección adquirida postnatal (Shell Vial o PCR muestra de orina o saliva)

# Diagnóstico de mononucleosis por CMV

- ❖ Descartando infección aguda por virus de Epstein Barr : ausencia de anticuerpos heterófilos y títulos negativos para IgM-VCA(antígeno de cápside viral )
- ❖ Test serológico: IgM específica de CMV o aumento de cuatro veces el título de IgG específica.

# Diagnóstico en el inmunocomprometido

- Es esencial la interpretación de los test de laboratorio dentro del contexto clínico.
- Habitualmente requiere la demostración de CMV en el último órgano afectado en combinación con viremia, antigenemia o un test PCR (+) para CMV en sangre
- La serología y los cultivos en orina y saliva raramente son útiles en esta población porque la mayoría de los pacientes son seropositivos y albergan virus

# Tratamiento CMV congénito

- En la embarazada está contraindicado el uso de antivirales por su efecto teratogénicos
- La Inmonoglobulina específica para CMV (Cytogam) se ha utilizado en forma anecdótica como una forma de prevenir la infección del RN pero no está demostrada aún su eficacia.
- RN sintomático y con compromiso del SNC con diagnóstico antes del mes de vida :  
ganciclovir 6 mg/kg c/12 hr ev x 42 días y se recomienda continuar con terapia supresiva:  
valganciclovir 16 mg/kg c/12 hr vo hasta los 6 meses de vida.

# Tratamiento CMV congénito

- RN sintomáticos sin compromiso del SNC el uso de ganciclovir no es perentorio y su indicación dependerá del estado clínico del RN y del grado de compromiso del resto de los parénquimas
- RN asintomáticos y/o tratados después del mes de vida no está demostrada su utilidad.

# Tratamiento Mononucleosis por CMV

- Inmunocompetente: no requieren una terapia antiviral específica.
- Manifestaciones clínicas muy severas: ganciclovir endovenoso (con el paciente hospitalizado).



# Bibliografía

- Aproximación diagnóstica a la infección por citomegalovirus. Junio de 2014. AEPap. Disponible <https://aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos-del-gpi>
- Guía de Prácticas Clínicas de la Unidad de Neonatología (2016) del Hospital San José.
- Pediatrics in review, (2012) Cytomegalovirus Infection, is located on the World Wide Web at: <http://pedsinreview.aappublications.org/content/33/4/156>

Gracias por su atención

