CASO CLÍNICO CITOMEGALOVIRUS

Departamento de **N**eonatología
Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela
Dra. Natalie González
Mayo 2018

Objetivos

- Discutir una infección viral prevalente que afecta al recién nacido (RN), a partir de un caso clínico.
- Valorar las posibilidades de tratamiento actualmente disponibles.
- Valorar la forma de proceder con este caso en particular.
- Revisar las recomendaciones actuales

Importancia del tema

- Es la infección connatal más frecuente.
- Es la causa más frecuente de déficit auditivo y trastornos del aprendizaje.
- Se pueden tomar medidas para disminuir su incidencia.

Historia clínica

- Madre de 24 años
- Sin Antecedentes personales ni familiares a destacar
- AGO: 1GP, 1PV, 1 RNV sano en 2014.
- Embarazo actual:
- Embarazo de captación precoz, bien controlado. FUM 18/08/2017 acorde con ecografía precoz. FPP 28/05/18
- IMC materno de 23,4. Grupo A Rh+.
- Ingresa a las 24 semanas y 3 días por hidrorrea. Se planteó rotura prematura y promongada de memebranas (RPPM) y se realizó antibioticotrapia e inducción de la maduración fetal con corticoides en dos oportunidades. La segunda 17 días antes de la finalización del embarazo.
- Se realiza ecografía obstétrica el 23/3 que evidencia oligoamnios severo.

Historia clínica

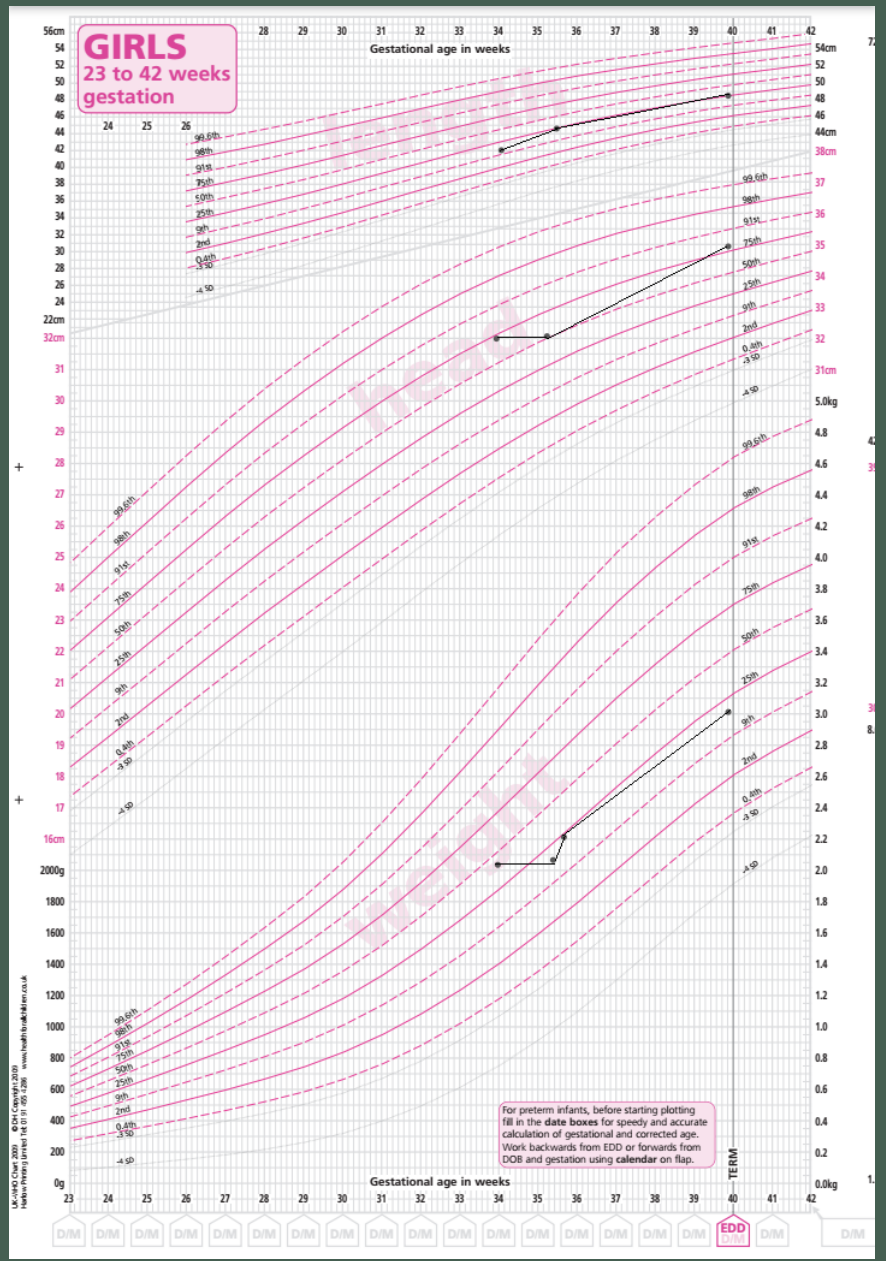
- Para valorar la etiología del oligoamnios se realizó búsqueda de VHS tipo 1 y 2 y enterovirus que son negativos.
- CMV IgG e IgM reactivas. Al no realizarse test de avidez en este hospital se realizó PCR en sangre para CMV que es detectable <90 UI/ml.
- En cuanto a la paraclínica de rutina infecciosa toxoplasmosis no inmunizada, VDRL, VHB y HIV negativos.
- Al llegar a las 34 semanas (14/4) se decidió interrupción del embarazo mediante inducción del trabajo de parto.

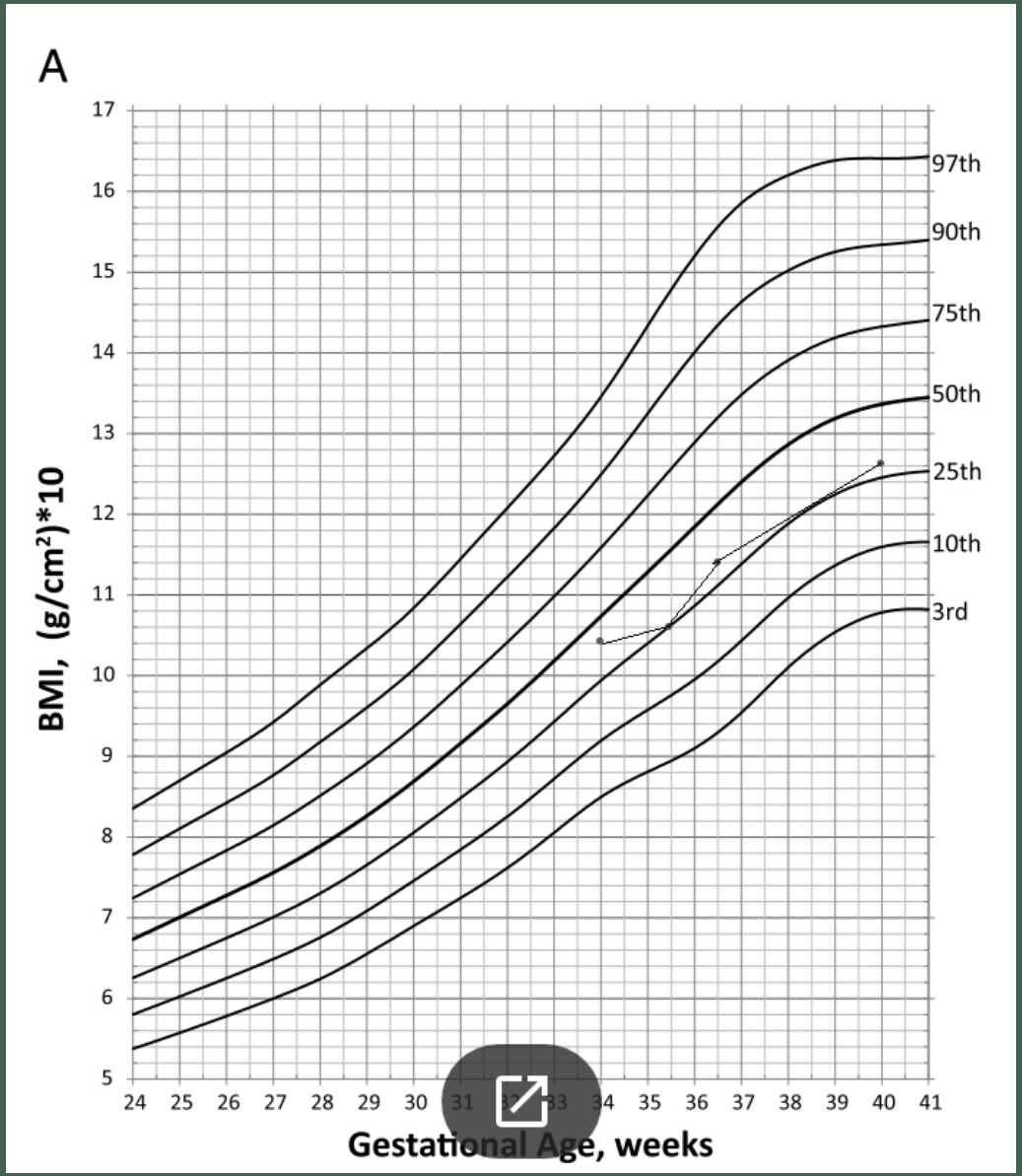
Historia clínica

- PVC en cama.
- Se recibe RN de SF. Vigorosa (Apgr 9/10), AEG.
- Examen físico en recepción normal
- Gasometría arterial de cordón normal.
- Ingresa a CTI por ser RN Pretérmino tardío; con planteo de infección connatal específica o inespecífica.

Historia clínica

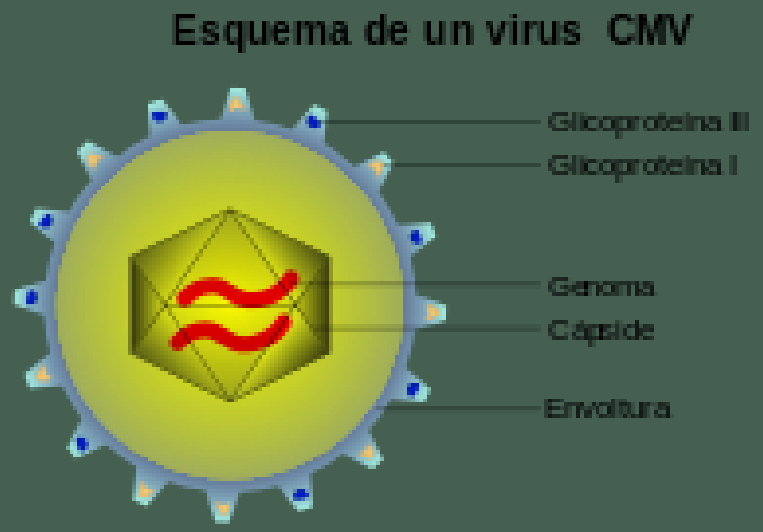
- A las 6 hs de vida se realiza relevo infeccioso: hemograma, PCR, PCT y hemocultivo.
- Dado que la paciente se encontraba asintomática se mantiene conducta expectante en cuanto al inicio de la antibioticoterapia.
- Del relevo infeccioso el hemograma es normal, la PCR es <3mg/dl, la muestra de PCT se coagula y el hemocultivo se informa como polimicrobiano.
- A los 2 días de vida se realiza ecografía trasfontanelar normal sin alteraciones.
- A los 4 días de vida se realiza PCR en tiempo real en saliva y orina para CMV. En orina informa 6,54 log UI/ml y en saliva 5,71 log UI/ml.
- Previo al alta, a los 10 días de vida, se realiza fondo de ojo que no evidencia signos de coriorretinitis. Se realizan Emisiones Otoacústicas que son normales.
- Desde el alta al momento actual la RN permanece asintomática, con un examen físico normal.
- Pendiente realización de Potenciales evocados auditivos y visuales y RNM.


GIRLS
23 to 42 weeks gestation
Gestational age in weeks
For preterm infants, before starting plotting fill in the date boxes for speedy and accurate calculation of gestational and corrected age. Work backwards from EDD or forwards from DOB and gestation using calendar on flap.
TERM
EDD


A
BMI, (g/cm²)*10
Gestational Age, weeks
97th
90th
75th
50th
25th
10th
3rd

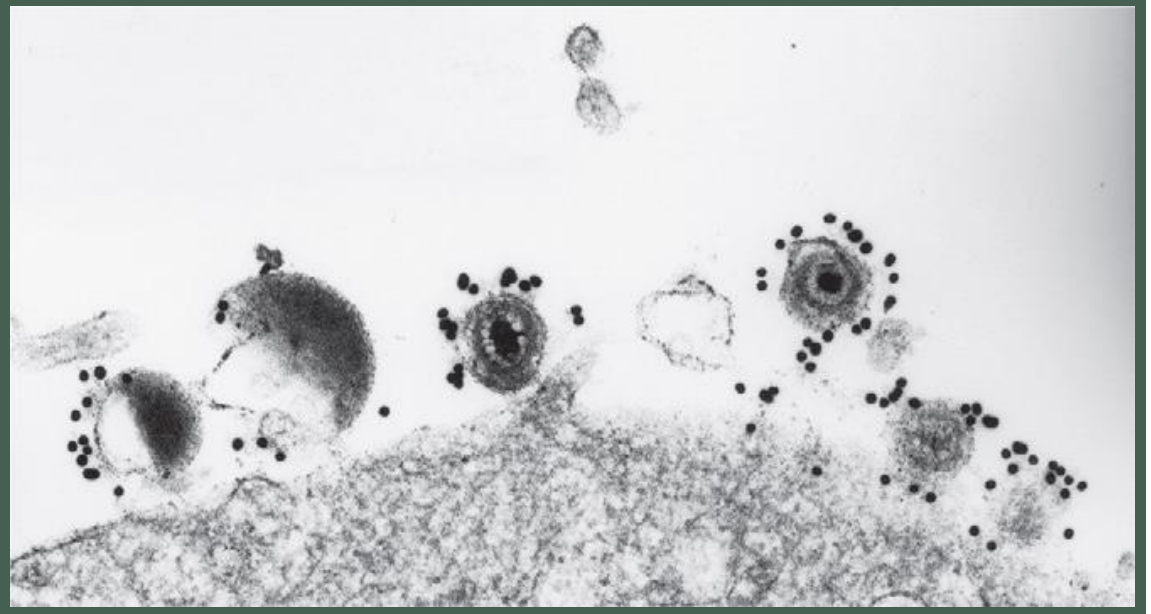
Introducción

- El CMV pertenece a la familia herpes virus. Es un betaherpes. El más largo y complejo dentro de esta familia.
- El virus lleva su nombre por las inclusiones nucleares y citoplasmáticas que se observan en la forma sintomática.
- El virus no produce su propia ADN polimerasa ni Timidina quinasa, por lo que necesita de un huésped. Esto tiene relevancia a la hora del tratamiento.
- Es especie específico y los humanos son el único reservorio para la infección entre humanos.
- Tiene una envoltura glicoproteica que genera una respuesta humoral en el huésped. Esta cubierta de glicoproteínas juega un rol importante en el desarrollo de una vacuna que sea capaz de generar anticuerpos.
- El CMV infecta una gran variedad de células. Los fibroblastos con las células más utilizadas por el virus.

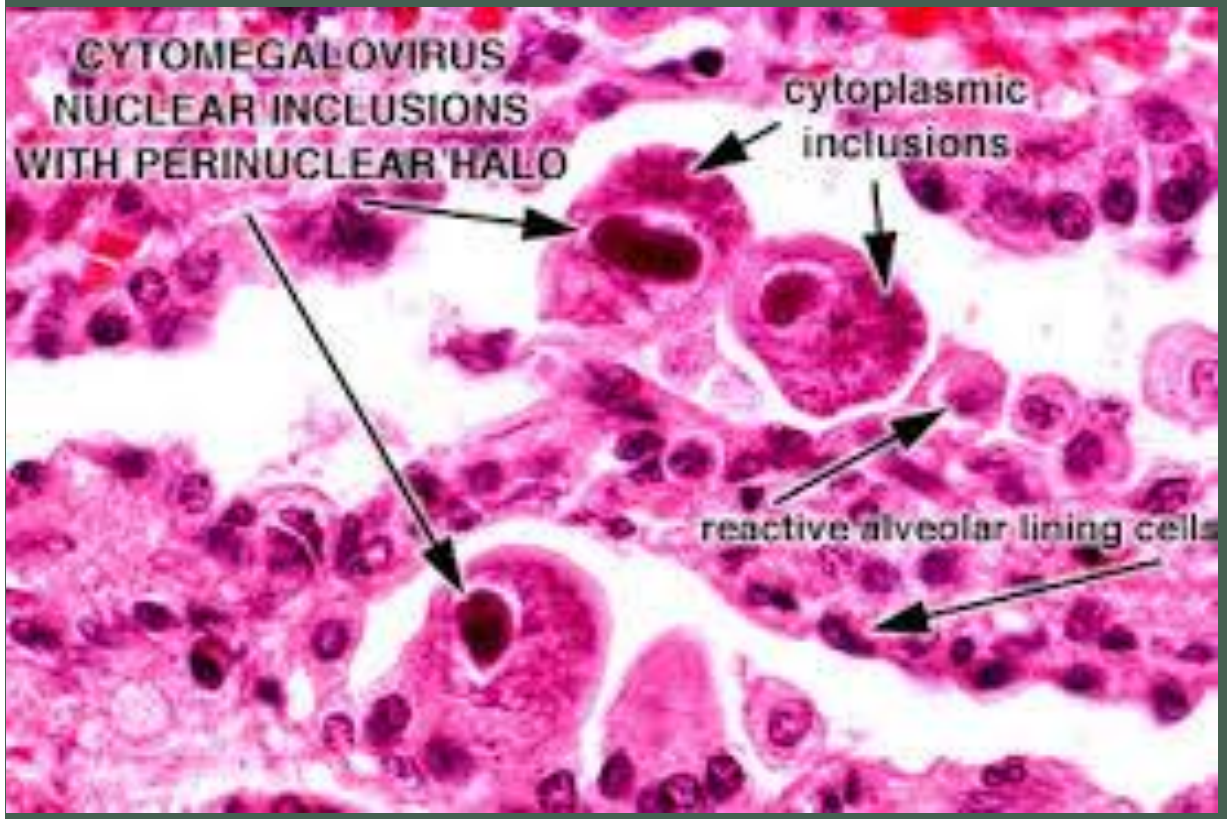


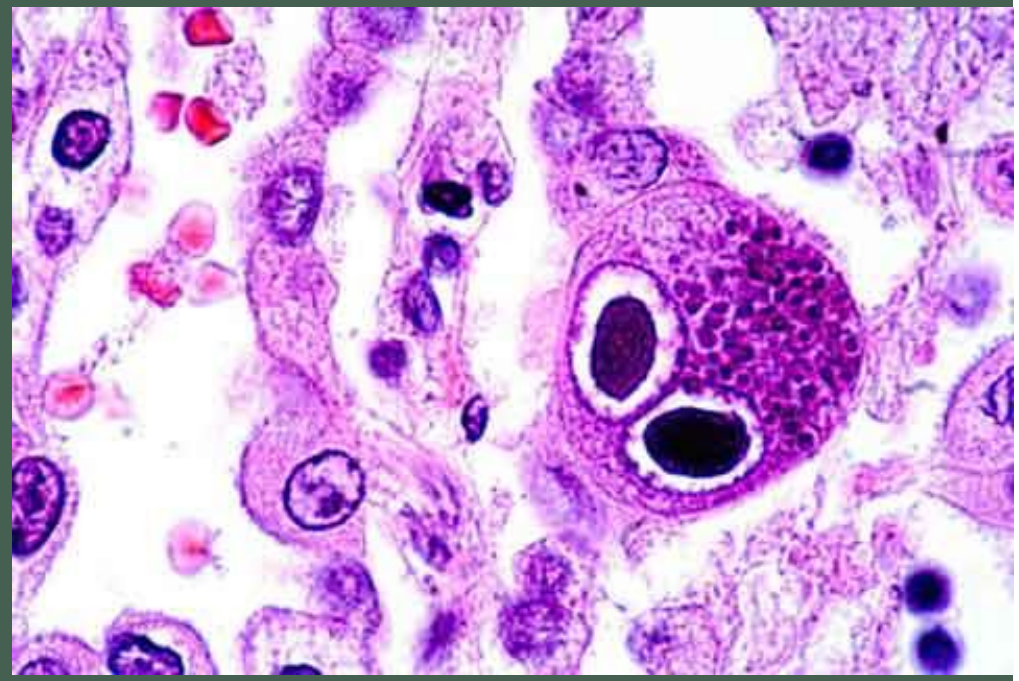
Schematic representation of human cytomegalovirus virion. Viral double-stranded DNA (dsDNA) is shown encapsulated in protein capsid, which is surrounded by amorphous layer designated the tegument. Surrounding these structures is a lipid envelope into which glycoproteins are embedded.

Electron microscopic analysis of extracellular virus with envelope glycoprotein gN decorated with gold particles (dark spheres).



Remington and Klein. Séptima edición.


CYTOMEGALOVIRUS
NUCLEAR INCLUSIONS
WITH PERINUCLEAR HALO
cytoplasmic
inclusions
reactive alveolar lining cells



- Primoinfeción usualmente asintomática, 10% de las veces se puede presentar como un síndrome mononucléosido o tipo influenza.
- Puede ocurrir reactivación de la infección latente o la reinfección con otra cepa.
- La infección se puede pasar al feto luego de la primoinfección o reactivación/reinfección.
- El 10% de los RN infectados son sintomáticos en el momento del nacimiento, con una mortalidad de hasta el 30%.
- De los asintomáticos 10-15% pueden desarrollar secuelas neurosensoriales en la evolución; y en menor proporción otras secuelas.
- El CMV genera más secuelas y muertes que otras enfermedades comúnmente buscadas en el período prenatal.

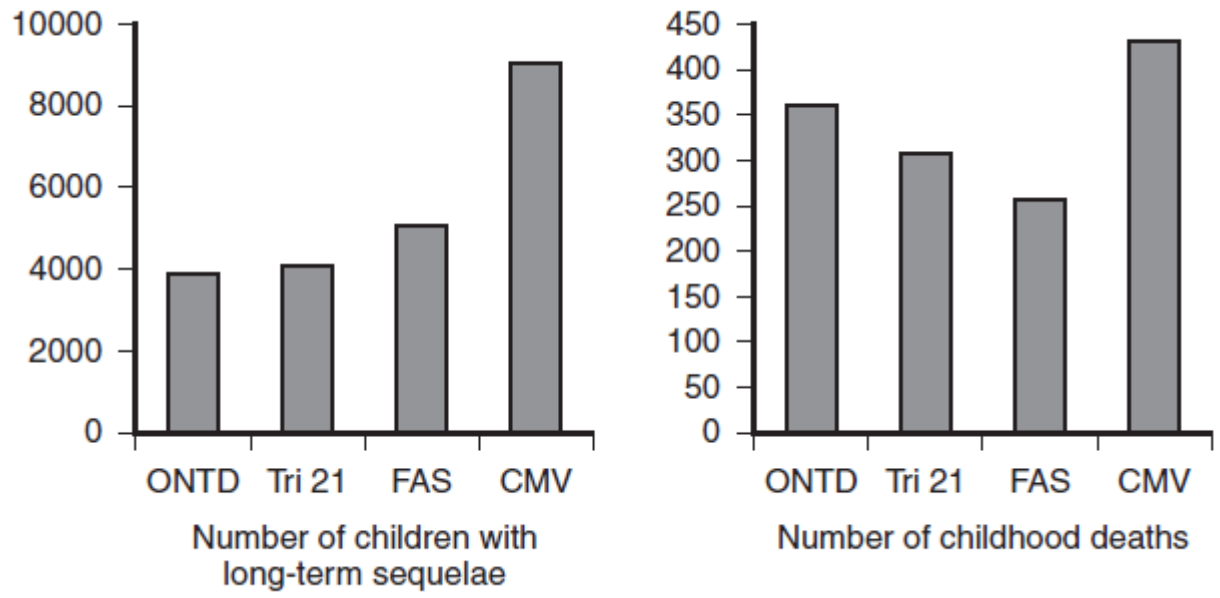


Figure 23–1. A and B, Annual incidence of congenital cytomegalovirus CMV (40,000 cases per 4 million births) in the United States resulting in sequelae (<5 years of age) (A) and childhood deaths (<1 year of age) (B) compared with other common syndromes. FAS, fetal alcohol syndrome; ONTD, open neural tube defect; Tri 21, trisomy 21. *(From Cannon MJ, Davis KF: Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic,* BMC Public Health *5:70, 2005.)*

Fanaroff and Martin´s. Novena edición.

- A medida que aumenta la seropositividad materna aumenta el riesgo de infección connatal.
- En países donde la seroconversión materna alcanza casi el 100% la tasa de infección connatal es cerca del 1%.
- La posibilidad de transmisión aumenta hacia el tercer trimestre, aunque es más severa si se da en el primero.
- El pasaje de IgG maternos favorecido en el tercer trimestre atenúa la infección en el RN.

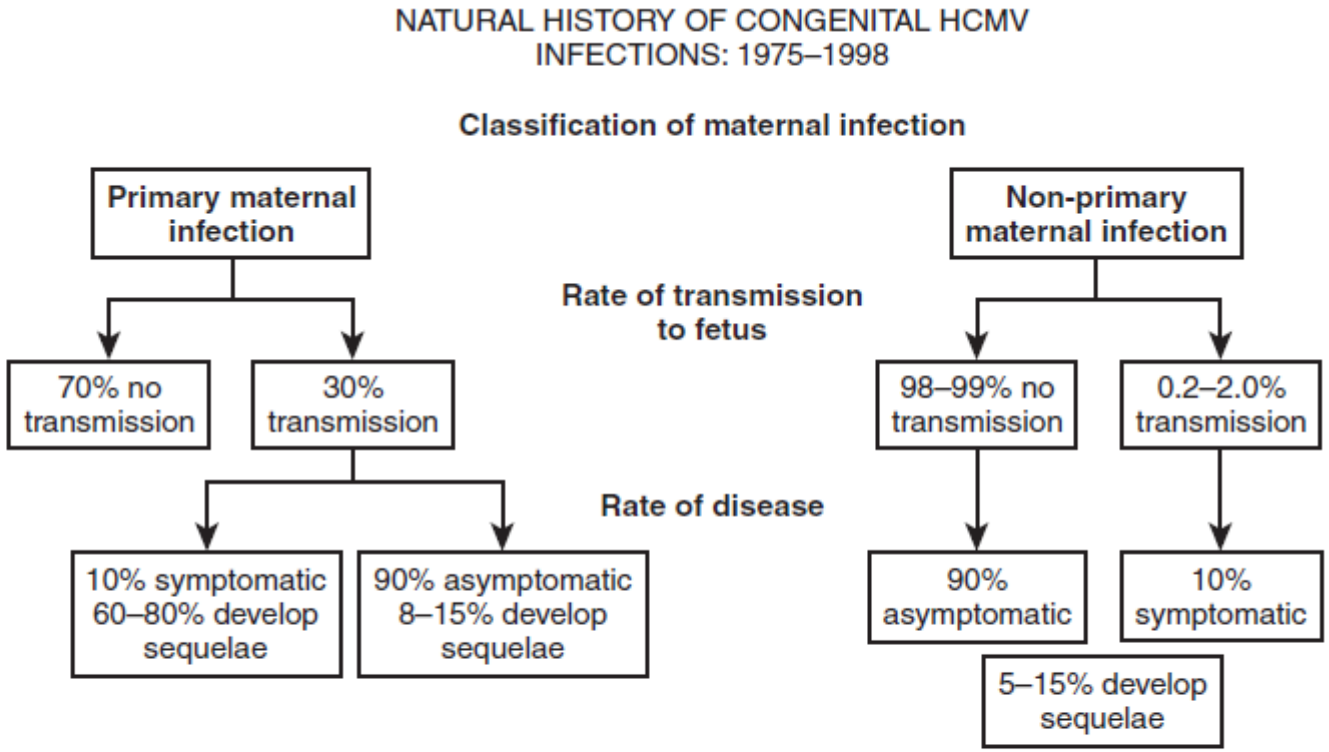


FIGURE 23–6 Natural history of congenital human cytomegalovirus (HCMV) infection.

* The transmission rate varies depending on the population. Women of lower socioeconomic status have rates reported as high as 2.0%, whereas women from middle and upper middle class socioeconomic groups have rates less than 0.2%.

Remington and Klein. Séptima edición.

- Entonces:

- ¿Por qué no se estudia a todas las madres para CMV como se hace para otras infecciones connatales?

- Porque alrededor de un 2 % de las embarazadas son susceptibles a contagiarse.
- No hay tratamiento probado durante el embarazo.
- El riesgo de mortalidad es bajo.
- El ser seropositivas no exenta el riesgo, por lo que se deberían estudiar todas las embarazadas.

Epidemiología

- Infección endémica, sin variación estacional.
- Es más prevalente en personas afro descendientes e hispanos y con bajo nivel socioeconómico y cultural.
- La transmisión se da por contacto cercano persona a persona.
- El virus se excreta por: secreciones orofaríngeas, orina, secreciones vaginales, semen, leche materna, lágrimas, sangre y trasplante de órganos.
- Cerca del 40% de los RN cuyas madres son seropositivas y que se alimentaron con leche materna por lo menos por 1 mes se infectan y secretan el virus por orina y saliva. Esta es la forma más común de transmisión.
- Múltiples estudios han confirmado que los niños que asisten a guarderías tienen alta tasa de infección comparado con los niños que se quedan en casa. La principal forma de transmisión en los niños que atienden a guardería es mediante la saliva de niño a niño.

Diagnóstico prenatal

- Madre con factores de riesgo o síntomas tipo influenza no atribuibles a otra enfermedad.
- Ecografía obstétrica alterada:
- Hidrops, RCIU, microcefalia, calcificaciones periventriculares, hepatoesplenomegalia, intestino ecogénico y oligoamnios.
- Detección de ADN viral por técnica de PCR en líquido amniótico por amniocentesis.
- Se propone esperar 6 semanas luego de la seroconversión para su realización y luego de las 21 semanas de EG dado que a partir de ese momento la sensibilidad es del 100%.
- La mejor forma de demostrar la primoinfección es pasar de IgG negativa a IgG positiva. Un gran aumento de los títulos de IgG representa una primoinfección.
- La IgM se desarrolla en la infección primaria y puede permanecer hasta 18 meses. También puede estar presente en la reinfección/reactivación.
- El test de avidez sirve para distinguir una infección primaria de una recurrente.

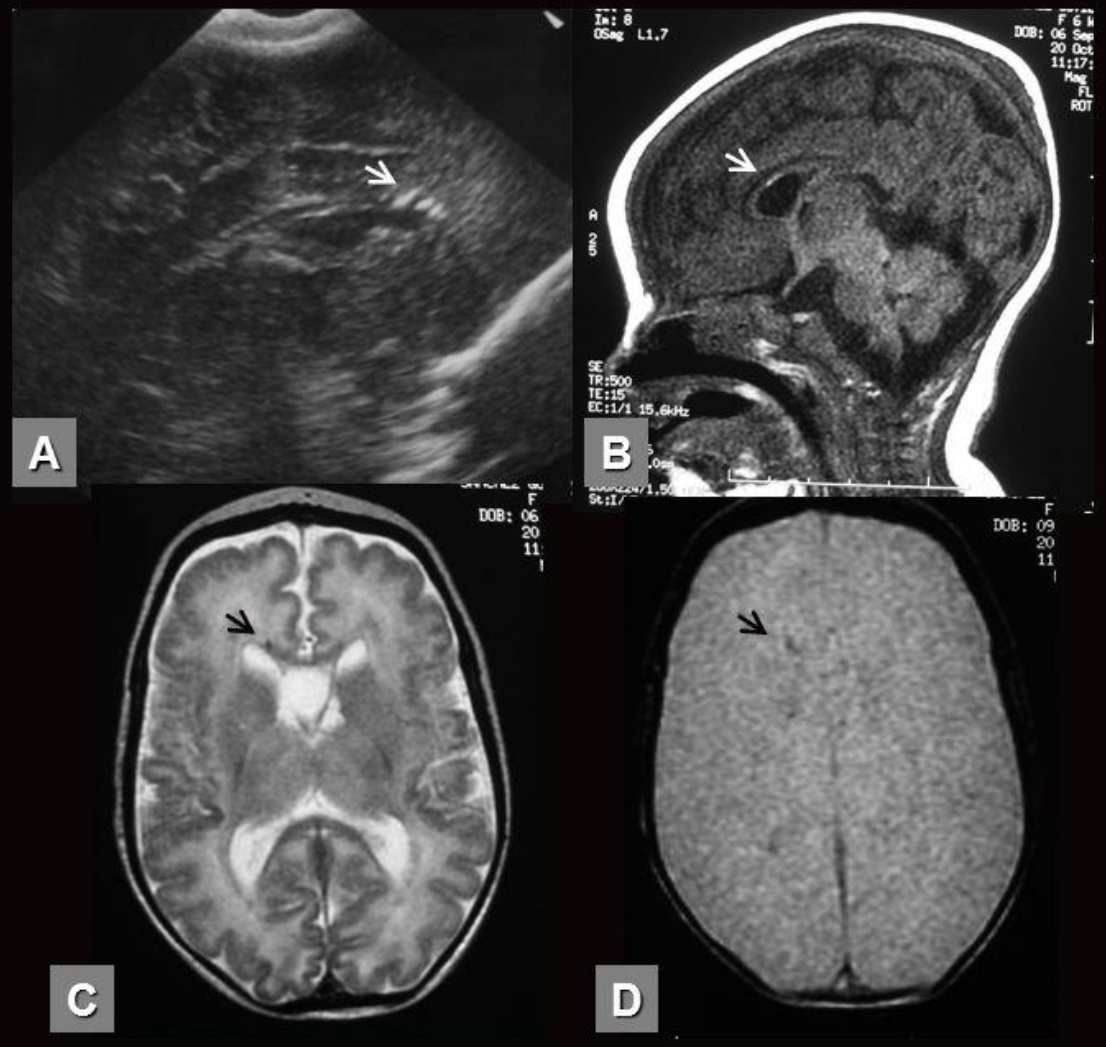


Figura 22 . Infección congénita por citomegalovirus. Pequeña calcificación en cuerpo-rodilla del cuerpo calloso (flechas).

A. Ecografía sagital. Pequeños focos hiperecogénicos correspondientes a calcificaciones.

B, C, D. RM cerebral con secuencias Sagital T1 (B), axial T2 (C) y eco de gradiente (D).

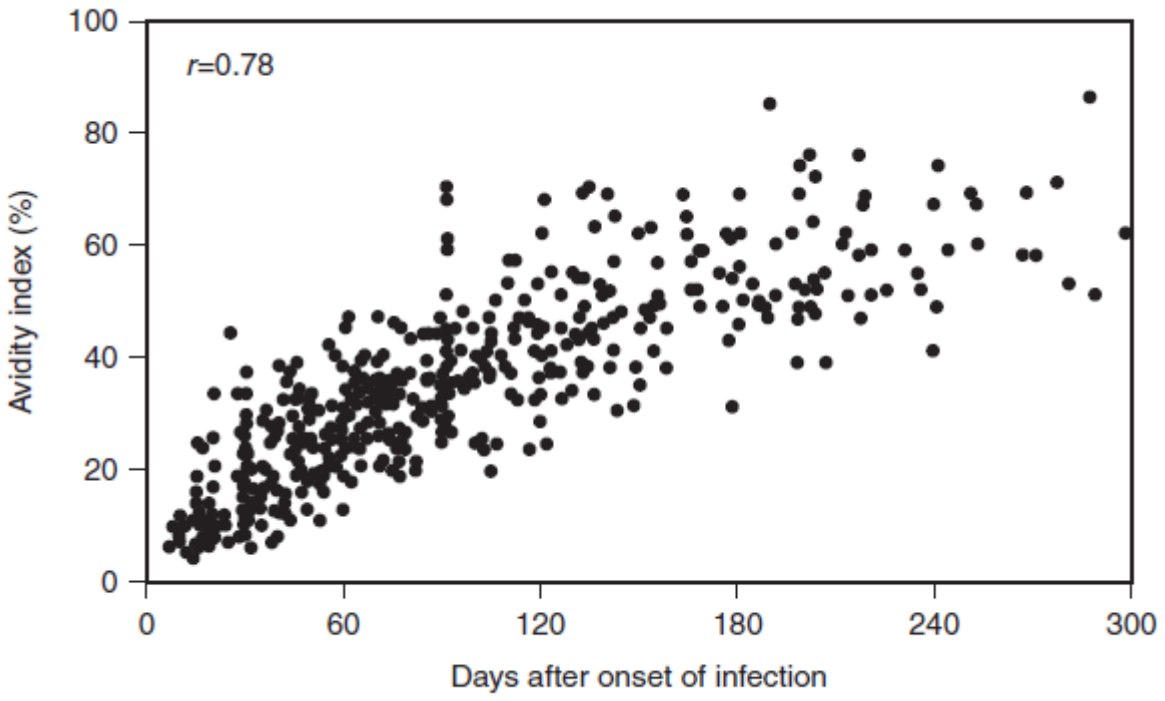


FIGURE 23–8 Kinetics of IgG avidity index. *(From Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. Clin Microbiol Rev 15:680-715, 2002.)*

Remington and Klein. Séptima edición.

Diagnóstico neonatal

- De los RN infectados el 10% son sintomáticos.
- **Clínica:**
- PEG
- Hepatoesplenomegalia.
- Petequias, equimosis
- Hepatitis.
- Colestasis obstructiva secundario a hematopoyesis extramedular.
- Microcefalia, comúnmente asociado a calcificaciones, más frecuentemente, periventriculares (secuela de encefalitis). Ventriculomegalia. Leucomalacia, atrofia.
- Alteraciones del SNC.
- Anomalías oculares u auditivas.

Diagnóstico neonatal

- **Anatomía patológica de la placenta:**
- La placenta funciona como barrera. Grado de daño se correlaciona con grado de daño en el RN.
- **Paraclínica:**
- Aumento de las transaminasas
- Aumento de la bilirrubina, a predominio de la directa.
- Trombocitopenia, anemia hemolítica.
- Detección de ADN viral por técnica de PCR antes de la 2 semanas de vida, dado que pasadas éstas la infección puede ser postnatal.
- La obtención de la muestra por orina y saliva son las más usadas y sensibles ya que contienen mayor cantidad de virus.
- La utilización de una gota de sangre de talón en papel filtro (tarjeta de Guthrie) está aún en estudio.
- Un recuento viral >1000 copias por 10^5 en sangre predice el desarrollo de secuelas, sin importar si el RN es sintomático o no.

FIGURE 23–4 Symptomatic congenital cytomegalovirus infection manifested by microcephaly and petechiae.

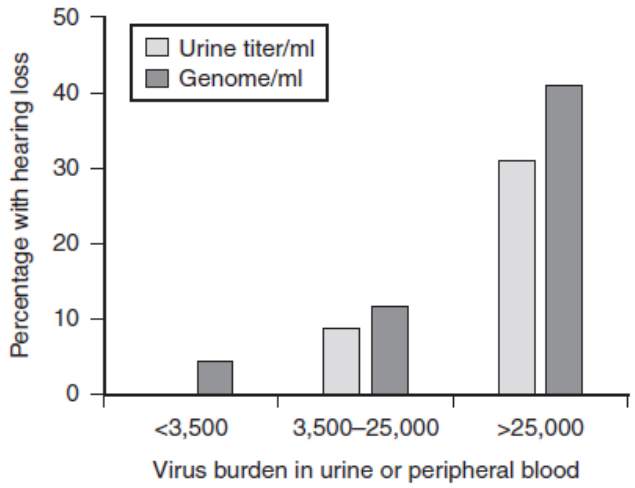


FIGURE 23–7 Hearing loss in infants with human cytomegalovirus congenital infection as a function of viral genome copy number in urine and blood. Note increasing incidence of hearing loss with increasing genome copy number. *(Primary data courtesy Dr. Suresh Boppana, University of Alabama, Birmingham.)*

TABLE 23–8 Clinical and Laboratory Findings in 106 Infants with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection in the Newborn Period

Clinical/Laboratory Abnormality	Positive/Total Examined (%)
Prematurity (<38 wk)	36/106 (34)
Small for gestational age	53/106 (50)
Petechiae	80/106 (76)
Jaundice	69/103 (67)
Hepatosplenomegaly	63/105 (60)
Purpura	14/105 (13)
Neurologic findings (one or more of the following)	72/106 (68)
Microcephaly	54/102 (53)
Lethargy/hypotonia	28/104 (27)
Poor suck	20/103 (19)
Seizures	7/105 (7)
Elevated alanine aminotransferase (>80 U/L)	46/58 (83)
Thrombocytopenia	
$<100 \times 10^3/mm^3$	62/81 (77)
$<50 \times 10^3/mm^3$	43/81 (53)
Conjugated hyperbilirubinemia	
Direct serum bilirubin >4 mg/dL	47/68 (69)
Hemolysis	37/72 (51)
Increased cerebrospinal fluid protein (>120 mg/dL)*	24/52 (46)

**Determinations in the 1st wk of life.*
From Boppana S, et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. Pediatr Infect Dis J 11:93-99, 1992.

Remington and Klein. Séptima edición.

Level 1: evidence from at least one properly randomised controlled trial.

Level 2: controlled trials without randomisation.

Level 2b: cohort or case-control analytical studies.

Level 2c: multiple time series or uncontrolled experiments (including data on new therapies that were not collected in a randomised fashion).

Level 3: evidence from opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.

Lancet Infectious Diseases 2017

Key findings and recommendations
Diagnosis

• If maternal primary cytomegalovirus infection is diagnosed or fetal infection is suspected, referral to a clinician with recommended.

• Cytomegalovirus serology tests (cytomegalovirus-specific IgG, IgM, and IgG avidity) should be offered when a pregnant woman develops an illness with influenza-like symptoms or when imaging findings are suggestive. Level 3 evidence.

• For cytomegalovirus-seronegative pregnant women, the diagnostic assessment of primary cytomegalovirus infection should include the detection of cytomegalovirus-specific IgG in serum. When the immune status before pregnancy is unknown, the diagnosis of maternal primary cytomegalovirus infection should be on the basis of the detection of both cytomegalovirus IgM and cytomegalovirus IgG antibodies of low-to-moderate avidity. Level 2b evidence.

• A confirmed diagnosis of fetal cytomegalovirus infection can be made after 20–21 weeks of gestation, and at least 6 weeks from the time of maternal infection, by testing amniotic fluid for cytomegalovirus using nucleic acid test assays such as real-time PCR. Level 2b.

• The diagnosis of congenital cytomegalovirus-infected neonates should include real-time PCR of saliva, urine, or both within the first 3 weeks of life, with saliva as the preferred sample. Level 2b.

• Consideration should be given to universal neonatal cytomegalovirus screening to enable early detection of congenital cytomegalovirus-infected infants allowing early intervention for sensorineural hearing loss and developmental delay where appropriate. However, universal screening of all pregnant women to assist in the diagnosis of primary cytomegalovirus infection is currently not recommended.

Definitions of congenital cytomegalovirus infection and disease
Moderately to severely symptomatic congenital cytomegalovirus disease

• Multiple manifestations attributable to congenital cytomegalovirus infection: thrombocytopenia, petechiae, hepatomegaly, splenomegaly, intrauterine growth restriction, hepatitis (raised transaminases or bilirubin), or
• Central nervous system involvement such as microcephaly, radiographic abnormalities consistent with cytomegalovirus central nervous system disease (ventriculomegaly, intracerebral calcifications, periventricular echogenicity, cortical or cerebellar malformations), abnormal cerebrospinal fluid indices for age, chorioretinitis, sensorineural hearing loss, or the detection of cytomegalovirus DNA in cerebrospinal fluid

Mildly symptomatic congenital cytomegalovirus disease
• Might occur with one or two isolated manifestations of congenital cytomegalovirus infection that are mild and transient (eg, mild hepatomegaly or a single measurement of low platelet count or raised levels of alanine aminotransferase). These might overlap with more severe manifestations. However, the difference is that they occur in isolation
Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection with isolated sensorineural hearing loss
• No apparent abnormalities to suggest congenital cytomegalovirus disease, but sensorineural hearing loss (≥21 decibels)
Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection
• No apparent abnormalities to suggest congenital cytomegalovirus disease, and normal hearing
Definitions as published by Kimberlin and colleagues,[6] with minor emendation from discussions of the International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group

Lancet Infectious Diseases 2017

Tratamiento

- Ganciclovir ha mostrado eficiencia en pacientes inmunodeprimidos infectados con CMV.
- Dosis 12mg/kg/día i/v por 6 semanas.
- Kimberlin y colaboradores mostraron que el 84% de los RN tratado por 6 semanas mantuvieron o mejoraron su audición con respecto al 59% de los no tratados.
- Al año el 21% de los tratados y el 68% de los no tratados tuvieron pérdida de su audición.
- La excreción en orina retorna a niveles pretratamiento a las 2 semanas de discontinuado el mismo.
- No se sabe si la mejoría en la audición se puede mantener a largo plazo o cuál es el impacto de dicha mejoría en los niños con alto riesgo de alteraciones en el desarrollo.
- Efectos adversos: Neutropenia y trombocitopenia.
- Se recomienda tratamiento a los pacientes sintomáticos.

Tratamiento

- El valganciclovir mostró eficacia en mejorar en preservar la audición en niños sintomáticos.
- Dosis 16mg/kg/dosis c/12hrs v/o.
- Se compara el tratamiento por 6 semanas y 6 meses. Los niños que recibieron tratamiento por 6 meses tuvieron mejores resultados en su audición al año.
- Mejorías en el neurodesarrollo se vieron con tratamiento más prolongado.
- Valganciclovir generó neutropenia pero con menos incidencia que el ganciclovir.
- Dados los efectos adversos se debe realizar hemograma semanal por 6 semanas, luego a la semana 8 y luego mensual hasta finalizar el tratamiento.
- Se debe realizar funcional y enzimograma hepático mensual.

Lancet Infectious Diseases 2017

Tratamiento

- Cytomegalovirus hyperimmunoglobulin treatment should not be routinely administered for fetal cytomegalovirus infection.
- Routine antiviral therapy to treat fetal cytomegalovirus infection during pregnancy is not recommended. Level 2c.
- Valganciclovir treatment for 6 months is only recommended for congenitally infected neonates with moderately to severely symptomatic disease. Level 1.
- Antiviral therapy should not be administered to neonates with asymptomatic congenital cytomegalovirus infections. Level 3.
- Antiviral therapy is not routinely recommended for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection with isolated sensorineural hearing loss, or for neonates with mildly symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Level 3.

Lancet Infectious Diseases 2017

Prevención

Hygiene precautions and behavioural interventions that could prevent cytomegalovirus infection in pregnant women, based on published findings

- Do not share food, drinks, or utensils used by young children
- Do not put a child's dummy/soother/pacifier in your mouth
- Avoid contact with saliva when kissing a child
- Thoroughly wash hands with soap and water for 15–20 seconds, especially after changing nappies/ diapers, feeding a young child, or wiping a young child's nose or saliva
- Other precautions that can be considered, but are likely to less frequently prevent infection, include clean toys, countertops, and other surfaces that come into contact with children's urine or saliva, and not sharing a toothbrush with a young child.

Prevention

- All pregnant women and health-care providers should be educated about congenital cytomegalovirus infection and preventive measures. Level 2b.
- Cytomegalovirus hyperimmunoglobulin should not be routinely administered to pregnant women with primary cytomegalovirus infection to prevent fetal cytomegalovirus infection. Level 2c.
- Routine antiviral therapy to prevent congenital cytomegalovirus infection during pregnancy is not recommended. Level 3.

Lancet Infectious Diseases 2017

Pronóstico

- Un predictor consistente de efectos adversos es una TAC o RNM alterada en el primer mes de vida. La presencia de calcificaciones está altamente relacionada con el déficit auditivo.
- La pérdida de la audición es la secuela más frecuente.
- Puede ser uni o bilateral, leve o profunda y puede desarrollarse o progresar luego del período neonatal.
- La frecuencia y severidad aumenta en los sintomáticos.
- La coriorretinitis se ha asociado con el aumento del riesgo de desorden cognitivo a largo plazo. También puede aparecer fuera del período neonatal.
- Discapacidad intelectual.
- Alteración del esmalte dental.

TABLE 39–26 Sequelae in Children after Congenital Cytomegalovirus Infection

Sequelae	Symptomatic Infection (%)	Asymptomatic Infection (%)
Sensorineural hearing loss	58	7.4
Bilateral hearing loss	37	2.7
Speech threshold, moderate to profound	27	1.7
Chorioretinitis	20.4	2.5
IQ <70	55	3.7
Microcephaly, seizures, or paresis/paralysis	51.9	2.7
Microcephaly	37.5	1.8
Seizures	23.1	0.9
Paresis/paralysis	12.5	0
Death	5.8	0.3

From Stagno S: Cytomegalovirus. In Remington JS et al, editors: *Infectious diseases of the fetus and newborn infant,* 5th ed, Philadelphia, 2001, Saunders, p 408.

TABLE 39–27 Clinical Findings in the First Month of Life in 24 Newborns with Symptomatic Cytomegalovirus Infection after Primary Maternal Infection

Finding	No. (%)
Jaundice	15 (62)
Petechiae	14 (58)
Hepatosplenomegaly	12 (50)
Intrauterine growth retardation	8 (33)
Preterm birth	6 (25)
Microcephaly	5 (21)
Hydranencephaly	1 (4)
Death	1 (4)

From Fowler K et al: The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status, *N Engl J Med* 326:663, 1992. Copyright © 1992 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Fanaroff and Martin´s. Novena edición.

TABLE 39–28 Sequelae in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection According to Type of Maternal Infection

Sequelae	Primary Infection*	Recurrent Infection*	*P* Value
Sensorineural hearing loss	15 (18/120)	5 (3/56)	.05
Bilateral hearing loss	8 (10/120)	0 (0/56)	.02
Speech threshold ≥60 dB	8 (9/120)	0 (0/56)	.03
IQ ≤70	13 (9/68)	0 (0/32)	.03
Chorioretinitis	6 (7/112)	2 (1/54)	.20
Other neurologic sequelae	6 (8/125)	2 (1/64)	.13
Microcephaly	5 (6/125)	2 (1/64)	.25
Seizures	5 (6/125)	0 (0/64)	.08
Paresis or paralysis	1 (1/125)	0 (0/64)	.66
Death	2 (3/125)	0 (0/64)	.29
Any sequelae	25 (31/125)	8 (5/64)	.003

*Percentage (number with sequelae/total number evaluated).
From Fowler K et al: The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status, *N Engl J Med* 326:663, 1992. Copyright © 1992 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Fanaroff and Martin´s. Novena edición.

¡Gracias!

Bibliografía

- Remignton and Klein. Wilson, Maldonado y Nizet. Infectious diseases of the fetus and newborn infants. Séptima edición. Filadelfia: ELSEVIER; 2011.
- Martin, Fanaroff and Walsh. Fanaroff and Martin´s Neonatal perinatal medicine deseases of fetus and infant. Volúmenes 1 y 2. Novena edición. Missouri: ELSEVIER; 2011.
- William D Rawlinson, Suresh B Boppana, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Lancet infec dis. 2017;17: 177-188.