

CASO CLÍNICO

MANIFESTACIONES MULTISISTÉMICAS EN LACTANTE MENOR CON INFECCIÓN ADQUIRIDA POR CITOMEGALOVIRUS: REPORTE DE CASO

MULTIORGAN INVOLVEMENT IN AN ACQUIRED CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN AN INFANT: CASE REPORT

James Giraldo, Ingara¹; Gil Artunduaga, Mónica Alexandra; ² Mejía Rivera, Luis Fernando ³ y Rojas Hernández, Juan Pablo ⁴

¹ Departamento de pediatría, Universidad Libre Seccional Cali, Grupo de Investigación en pediatría (GRINPED) COL 0142019, Cali, Colombia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6925-690X>. Correo: ingarajames@gmail.com.

² Departamento de pediatría, Universidad Libre Seccional Cali, Grupo de Investigación en pediatría (GRINPED) COL 0142019, Cali, Colombia. Universidad Libre. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3770-405>. Correo: monic.ar1229@outlook.com.

³ Fundación clínica infantil Club Noel, Grupo de investigación en pediatría (GRINPED) COL 0142019, Cali, Colombia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-00002-5457-788X>. Correo: luisfermejia67@gmail.com

⁴ Fundación Clínica Infantil Club Noel. Grupo de investigación en pediatría (GRINPED) COL 0142019, Cali, Colombia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4704-2171>. Correo: juanpa8506@hotmail.co.com

RESUMEN: La infección por citomegalovirus adquirida suele generar sintomatología leve y autolimitada. Sin embargo, en algunas ocasiones, puede presentar manifestaciones severas, este tipo de hallazgos ocurre frecuentemente en pacientes prematuros o inmunosuprimidos. El objetivo de este trabajo es describir las manifestaciones multisistémicas asociadas a la infección adquirida por citomegalovirus con compromiso gastrointestinal, hepático, neurológico, cardíaco y hematológico en un lactante menor. Para ello, se presenta el caso clínico de un paciente masculino de 3 meses de edad, quien nace a término, ingresa a la institución por presencia de fiebre y diarrea. Al ingreso se sospecha de sepsis gastrointestinal de origen bacteriano, esta evoluciona rápidamente a falla multiorgánica con compromiso hepático y hematológico. Posteriormente, se requirió soporte ventilatorio y vasopresor. Se identifica infección por citomegalovirus en líquido cefalorraquídeo, por lo que se precisó el inicio de tratamiento antiviral con Ganciclovir endovenoso. Durante la estancia hospitalaria persiste con episodios diarreicos, elevación de enzimas hepáticas, desarrollo de coagulación intravascular diseminada y trombocitopenia severa; persiste con deterioro clínico desarrollando miocardiopatía dilatada con disfunción sistólica severa y fallece a los 11 días de ingreso hospitalario. La principal conclusión de esta investigación es que el citomegalovirus tiene la capacidad de generar

manifestaciones severas y multisistémicas aun en infecciones adquiridas, por lo cual es necesario conocer estas presentaciones inusuales para sospechar esta infección más tempranamente y poder dar un tratamiento dirigido.

Palabras clave: Citomegalovirus, Insuficiencia multiorgánica, Lactante, Sepsis. **Fuente:** DeCS, BIREME.

Recibido: 30 Octubre 2021. Aceptado: 7 enero 2022. Publicado: 20 Abril 2022.

DOI: <https://doi.org/10.15517/RMUCRV1611.50858>

ABSTRACT: Acquired cytomegalovirus infection in most cases generates mild and self-limited symptoms. However, on some occasions it can present severe manifestations, findings that occur more frequently in premature or immunosuppressed patients. The objective of this research is to describe multiorgan involvement of an acquired cytomegalovirus infection with gastrointestinal, hepatic, neurological, cardiac and hematological involvement in a young infant. In order to achieve that, it's presented the clinical case of a 3-month-old male patient, who is born at term, is admitted to the institution due to the presence of fever and diarrhea. Upon admission it is suspected sepsis of bacterial origin that rapidly evolves to multiorgan failure with hepatic and hematological involvement, which required ventilatory and vasopressor support. Cytomegalovirus infection is identified in cerebrospinal fluid, which required of the initiation of antiviral treatment with intravenous Ganciclovir. During hospitalization, the patient persists with diarrheal episodes, with elevated liver enzymes, with development of disseminated intravascular coagulation, with severe thrombocytopenia. Patient with persistent clinical deterioration developing dilated cardiomyopathy with severe systolic dysfunction and dying 11 days after hospital admission. The main conclusion of this research is that cytomegalovirus has the ability to generate severe and multisystemic manifestations even in acquired infections, for which it is necessary to know these unusual presentations to suspect this infection early and to be able to give a targeted treatment.

Key words: Cytomegalovirus, Multiple organ failure, Infant, Sepsis. **Source:** DeCS, BIREME.

INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus (CMV), transmitida durante el embarazo y adquirida durante el parto o postnatal, puede ser de gran impacto para el recién nacido o lactante menor. La infección postnatal puede ser adquirida por el canal del parto, por transfusiones sanguíneas, o bien a través de la leche materna (1).

Las manifestaciones presentadas en la infección postnatal son muy variables: desde casos asintomáticos, cuadros virales inespecíficos o hasta manifestaciones severas en pacientes inmunosuprimidos o inmunocompetentes (2). El objetivo de esta investigación es describir un caso

de infección adquirida por CMV que presenta manifestaciones multisistémicas con compromiso gastrointestinal, hepático, neurológico, cardíaco y hematológico en un lactante menor.

CASO CLÍNICO

Menor de 3 meses, masculino, remitido de institución de salud externa de primer nivel de atención por cuadro clínico de 5 días de diarrea y fiebre no cuantificada. Antecedentes de gestación a término, con tres controles prenatales realizados por la madre, nace a través de parto, con peso adecuado, perímetro cefálico y talla para su edad gestacional, con lactancia materna exclusiva hasta el momento de su hospitalización. A la hora de



realizar el examen de físico paciente se encuentra en un estado regular (de manera general): mucosas secas con placas blanquecinas, retraso en el crecimiento pondoestatural.

Paciente remitido con coprológico con reacción leucocitaria abundante y hematíes en heces, urocultivo y coprocultivo negativos para microorganismos, sospecha de sepsis de origen bacteriano con foco gastrointestinal sin contar con reporte de hemocultivo aún.

Al ingresar a la institución, venía con manejo antibiótico de amplio espectro con Ampicilina y Cefotaxima, tratamiento que se modificó a Vancomicina 60 mg/kg/día y Cefepima 150 mg/kg/día. Se solicitan estudios incluidos en tabla 1. Panel gastrointestinal FilmArray negativo (estudio que detecta mediante reacción en cadena de polimerasa, los ácidos nucleicos de 22 patógenos gastrointestinales, incluidos virus, parásitos y bacterias). Se solicitaron cultivos y estudios adicionales al ingreso con reporte de serología para citomegalovirus IgM positivo en

1,12 U/ml (0-0,71) e IgG negativo. Ante este reporte, se decide confirmar estudio con carga viral sérica y en líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, esta segunda no se pudo realizar por inestabilidad clínica del paciente y solo fue posible procesar citoquímico (Leucocitos 0/mm³, glóbulos rojos 0/mm³, glucosa 59,3 mg/dl, proteínas 38,3 mg/dl), coloración de Gram (sin evidencia de microorganismos), cultivo de líquido cefalorraquídeo negativo a las 72 horas de incubación.

El paciente, al cuarto día de estancia hospitalaria, se mantiene con deterioro clínico, con persistencia de cuadros febriles de 38,2 grados centígrados, taquicárdico, edema generalizado y sin tolerancia a la vía enteral. Este día, se solicitan paraclínicos de control que reporta empeoramiento de la anemia por lo que requiere trasfusión de glóbulos rojos leuco-reducidos a 15 ml/kg. Paciente requiere implantación de catéter venoso central en cirugía posterior a este procedimiento, es trasladado a la unidad de cuidados intensivos para monitoreo.

Tabla No. 1. Progresión de paraclínicos

Estudio	Ingreso	Día 4	Día 7	Día 11
Hb	8,3 g/dL	6,2 g/dL	7,9 g/dL	10,10 g/dL
Leucocitos	24150/μL	24520/μL	7680/μL	9900 /μL
Neutrófilos	20210/μL	22440/μL	5940/μL	8660/μL
Linfocitos	1860/μL	1000/μL	680/μL	980/μL
Plaquetas	446000/μL	128 000/μL	9 000/μL	214000 /μL
TGO	119 U/L	169,3 U/L	239,2 U/L	204 U/L
TGP	20 U/L	20,7 U/L	22,5 U/L	18.1 U/L
PCR	35,2 mg/L		24,39 mg/L	64,99 mg/L
Procalcitonina	11,87 ng/mL			17,37 ng/mL
Bilirrubina total/ Directa/ Indirecta		0,61/0,59/0,02 mg/dL	0,32/0,31/0,01 mg/dL	0.71/0,62/0,09 mg/dL
TP/TPT			15,9/55,9 seg	16,4 /71,1 seg
INR			1,31	1,35

TGO: Transaminasa glutámico oxalacética, **TGP:** Transaminasa glutámico-pirúvica; **PCR:** proteína C reactiva; **TP:** tiempo de protrombina; **TPT:** Tiempo parcial de tromboplastina, **INR:** Índice internacional normalizado.



Al séptimo día de hospitalización en cuidados intensivos, el estado del paciente es el siguiente: deposiciones diarreicas abundantes, con compromiso hematológico; hemograma muestra pancitopenia, extendido de sangre periférica reporta microcitos +, hipocromía ++, esquistocitos +, algunas macroplaquetas, glóbulos blancos normales en número y morfología, Coombs directo negativo, reticulocitos 6,4% (0 - 2,8%), se solicita anticuerpos para Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) negativo. Paciente con deterioro de función hepática de predominio de transaminasa glutámico oxalacética (TGO), tiempos de coagulación prolongados y valores de bilirrubinas normales. Se decide trasfusión de plaquetas 10 ml/kg y una segunda trasfusión de glóbulos rojos leuco-reducidos. Este mismo día paciente con hemocultivo negativo a los 5 días de incubación, urocultivo y coprocultivo negativo a las 48 horas de incubación, sin claridad de etiología infecciosa por lo que se decide repetir estudios de líquido cefalorraquídeo. En este segundo estudio, se realiza panel meníngeo FilmArray, el cual confirma el diagnóstico de meningoencefalitis por CMV. De esta manera, se suspende el tratamiento antibiótico y se inicia manejo antiviral con Ganciclovir 12 mg/kg/día. Se solicitó valoración por oftalmología quien realiza valoración oftalmológica reportando fondo de ojo normal. Se solicitó ecografía transfontanelar, la cual no evidenció calcificaciones y se solicita resonancia magnética cerebral, pero ante la inestabilidad clínica del paciente no se logró realizar.

Al día noveno de hospitalización, persiste en el paciente el deterioro clínico con requerimiento de soporte ventilatorio invasivo e inotrópico. Se solicitó ecocardiograma que evidenció miocardiopatía dilatada del ventrículo izquierdo con disfunción sistólica severa, con fracción de eyección de 28%. El paciente, desde su ingreso, estaba en seguimiento en hematología, en donde se consideró que cursaba con coagulación intravascular diseminada, con anemia microangiopática trombótica, se solicita la actividad de la enzima ADAMST -13 valor que reporta normal en 88,7% (mayor a 66%), sin falla

renal asociada. Este día se solicitó control de extendido de sangre periférica y se evidenciaron neutrófilos con granulaciones tóxicas y vacuolas, eritroblastos, macroplaquetas y equinocitos. Se considera que estos hallazgos fueron secundarios al estado de sepsis del paciente.

En el paciente persiste la falla multiorgánica, con compromiso hepático, hematológico y cardíaco. El paciente fallece a los 11 días de ingreso hospitalario. Posterior al deceso sale reporte de carga viral para CMV que reporta 93572158 UI/ml (menos de 31,2) en sangre, lo que evidencia la alta carga viral de una infección adquirida por CMV.

DISCUSIÓN

Citomegalovirus forma parte de la familia *Herpesviridae*, subfamilia *Betaherpesvirinae*, género Citomegalovirus, es un virus con genoma de ADN de doble cadena (3). Su infección aguda puede darse por infección primaria o por reinfección. El compromiso del lactante menor puede ser prenatal, perinatal o postnatal. Otro aspecto importante de mencionar es que no es fácil determinar el momento en el que ocurre la infección. Sin embargo, los exámenes serológicos, sumados a las manifestaciones clínicas orientan el manejo clínico. La infección por CMV induce a una formación de IgM que puede persistir por 2 - 8 meses, los anticuerpos de IgA aparecen en el momento agudo y pueden ser detectados hasta 1 año después. Los anticuerpos IgG aparecen luego de la infección primaria y perduran durante toda la vida (3). La carga viral se ha utilizado para el diagnóstico en el paciente sintomático y para monitorización de la terapia antiviral. Esto hace que la carga viral se constituya como un marcador de resistencia antiviral, cuando este no disminuye con el tratamiento instaurado (4).

La infección postnatal ocurre por medio de la transmisión vertical (lactancia materna), así como por el contacto con las secreciones respiratorias. La lactancia materna, en una madre con infección aguda con CMV o por leche materna contaminada (bancos de leche), es una de las formas de transmisión. Esto afecta, principalmente, a



pacientes prematuros que no alcanzan a recibir una inmunidad materna de forma transplacentaria **(5)**. En pacientes nacidos a término, generalmente, esta transmisión no genera síntomas ni mayores secuelas.

Otra causa de infección postnatal son las transfusiones sanguíneas; este riesgo se ha eliminado con el uso de glóbulos rojos leucoreducidos. Se ha encontrado transmisión de la infección por fómites contaminados por CMV que se han logrado aislar en guarderías y en juguetes de pacientes enfermos **(3)**. La mayoría de infecciones adquiridas de manera postnatal son asintomáticas o con sintomatología leve. En pacientes inmunocompetentes, generalmente, genera un síndrome similar a mononucleosis infecciosa, o bien con signos y síntomas inespecíficos de un cuadro viral. En general, se ha considerado ser de curso benigno e autolimitado **(2)**. En algunos casos, especialmente en pacientes inmunosuprimidos, puede presentar expresiones severas, en donde se ha descrito hepatitis colestásica, enterocolitis hemorrágica, meningoencefalitis y sepsis secundaria a la infección por CMV **(1)**.

La mayoría de recién nacidos que nacen a término y adquieren esta infección no presentarán síntomas, puesto que reciben anticuerpos protectores de forma transplacentaria en el último trimestre del embarazo. Se han valorado síntomas relacionados a infecciones adquiridas por citomegalovirus, y se ha encontrado que las manifestaciones gastrointestinales son las más frecuentes (alrededor de 31,1%), especialmente la colitis como el hallazgo más común **(2, 6)**. Como diagnóstico de la infección por CMV se realizan frecuentemente biopsias intestinales, donde se evidencian cuerpos de inclusión típicos que, en varias ocasiones, pueden no ser visibles ante la vasta destrucción tisular que puede generar el virus **(7)**.

Es frecuente la asociación con hallazgos hepáticos, en este caso, se evidenció elevación principalmente de TGO, sin colestasis asociada. El compromiso

hepático por CMV es relativamente común en edades tempranas y se asocia con colestasis en el periodo neonatal **(8)**. La ictericia es una manifestación frecuente en pacientes con compromiso hepático asociada a colestasis, hallazgo que no fue evidente en el caso presentado. El virus se replica en hepatocitos y colangiocitos durante la infección aguda, se asocia hasta con 40% de las causas de colestasis en la etapa neonatal. Es frecuente la presencia de hepatomegalia con aumento de transaminasas que se elevan generalmente hasta tres veces su valor normal: con valores máximos de 200 UI/L en la segunda y tercera semana de la infección. Esto disminuye progresivamente hasta la quinta semana. El daño inmunológico en un paciente inmunocompetente es causado por la respuesta inmune primaria, pero en aquellos inmunodeprimidos el daño es secundario al efecto citopático del virus **(8)**.

Las expresiones neurológicas siguen en frecuencia a las gastrointestinales. Entre estas se describe meningitis, encefalitis, mielitis, parálisis nerviosa y mieloradiculopatía, que se han presentado en 19,3% de los pacientes con infección adquirida por CMV **(2)**. En pacientes inmunocompetentes con infección adquirida, los hallazgos neurológicos son menos frecuentes; en ocasiones, pueden presentar síndrome de Guillain-Barré, donde la infección primaria por CMV es la causante de 10 – 22% de los casos **(9)**. La mielitis transversa se ha reportado ocasionalmente en la literatura secundaria a esta infección **(10)**. Los pacientes inmunosuprimidos tienen mayor riesgo de complicaciones más severas como, por ejemplo, retinitis, la cual, eventualmente, puede causar pérdida de visión en pacientes con infección por VIH; lo anterior es poco probable en pacientes sin compromiso de su inmunidad **(11)**.

En este caso se presentó hallazgos hematológicos que contribuyeron al deterioro clínico del paciente. Principalmente la presencia de coagulación intravascular diseminada, que llevo a una trombocitopenia severa y anemia microangiopática trombótica. Los hallazgos



hematológicos son menos frecuentes presentes en 8,6% de los pacientes en una serie (2). Se describen principalmente trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, anemia hemolítica y pancitopenia. Se sugiere que la supresión hematopoyética de CMV puede ser causada por una inhibición del virus al crecimiento de las células hematopoyéticas y una disfunción de las células estromales o los efectos de citoquinas inhibitorias producidas por leucocitos infectados por CMV (2).

Por último, el compromiso cardiaco, evidenciado en pacientes con infección aguda por CMV se asocia a miocardiopatía dilatada con disfunción sistólica (12). Un estudio en adultos con diagnóstico de miocardiopatía dilatada demostró por biopsias miocárdicas la infección por CMV en 0,8% de los casos (13). El estándar de oro para su diagnóstico requeriría biopsia miocárdica, estudio que no se realizó en este caso.

CONCLUSIÓN

El caso clínico expuesto presentó manifestaciones multisistémicas con compromiso de órgano como: gastrointestinal, hepático, cardiaco, hematológico y del sistema nervioso central, sin lograr, en este caso, realizar un estudio de inmunidad completo por la rápida evolución clínica que presentó. CMV es de suma importancia en la edad perinatal e infancia temprana, así que no se debe desestimar la alta morbilidad y mortalidad que puede causarse por este virus, el cual generó una amplia gama de manifestaciones en este caso.

FINANCIAMIENTO

Los recursos utilizados para la elaboración de la presente investigación provienen de los autores.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Las personas autoras declaran que no existió ningún conflicto de intereses en la ejecución del presente artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Figueras-Aloy J, Botet-Mussons F, Álvarez-Domínguez E. Infecciones por citomegalovirus en el periodo neonatal. *An Pediatría Contin.* 2012;10(6):305-312.

2. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Viol J.* 2008 Mar 27;5(1):47.

3. Sanbonmatsu, S., Ruiz MP, Navarro Marí JM. Infección por citomegalovirus humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(Supl 1):15-2.

4. Pang XL, Fox JD, Fenton JM, Miller GG, Caliendo AM, Preiksaitis JK et al. Interlaboratory Comparison of Cytomegalovirus Viral Load Assays. *Am J Transplant.* 2009;9(2):258-268.

5. Bialas KM, Swamy GK, Permar SR. Perinatal Cytomegalovirus and Varicella Zoster Virus Infections. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):61-75.

6. Goelz R, Hamprecht K, Klingel K, Poets CF. Intestinal manifestations of postnatal and congenital cytomegalovirus infection in term and preterm infants. *J Clin Virol.* 2016;83:29-36.

7. Ramos E, Molina M, Sarría J, Larrauri J, Prieto G. Infección por citomegalovirus como causa de diarrea grave rebelde en un lactante inmunocompetente. *An Pediatría.* 2009;70(6):582-285.

8. Ozkan TB, Mistik R, Dikici B, Nazlioglu HO. Antiviral Therapy in Neonatal Cholestatic Cytomegalovirus Hepatitis. *BMC Gastroenterol.* 2007;7(1):9.

9. Orlikowski D, Porcher R, Sivadon-Tardy V, Quincampoix JC, Raphael JC, Durand MC, et al. Guillain-Barré Syndrome following Primary Cytomegalovirus Infection: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2011;52(7):837-844.

10. Karacostas D, Christodoulou C, Drevelengas A, Paschalidou M, Ioannide P, Constantinou A, et al. Cytomegalovirus-associated transverse myelitis in a non-immunocompromised patient. *Spinal Cord.* 2002;40(3):145-149.

11. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, Lyon A, Srivastava S, Gangaputra S. Course of Cytomegalovirus Retinitis in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: Five-Year Outcomes. *Ophthalmology.* 2010;117(11):2152-2161.

12. Pérez-Díaz P, Moreno-Reig Á, Frías-García R, Maseda-Uriza R, Piqueras Flores J. Afectación cardiopulmonar por Citomegalovirus en individuos inmunocompetentes. *Rev Colomb Cardiol.* 2019;26(2):112.e1-112.e4.

13. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D et al. High Prevalence of Viral Genomes and



Multiple Viral Infections in the Myocardium of Adults With “Idiopathic” Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 2005;111(7):887-893.

CORRESPONDENCIA: James Giraldo, Ingara. Correo electrónico: ingarajames@gmail.com

DECLARACIÓN DE CONTRIBUCIÓN DE AUTORES Y COLABORADORES

Autor	Labor
James Giraldo, Ingara	<ul style="list-style-type: none"> • Formó parte del proceso de coordinación del trabajo • Redacción del manuscrito • Revisión de la literatura
Gil Artunduaga, Mónica Alexandra	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración estadística de los datos • Revisión crítica del manuscrito final
Mejía Rivera, Luis Fernando	<ul style="list-style-type: none"> • Participó activamente en la discusión de los resultados • Redacción y revisión del manuscrito
Rojas Hernández, Juan Pablo	<ul style="list-style-type: none"> • Participó activamente en la discusión de los resultados • Redacción y revisión del manuscrito final

