

INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS EN NIÑOS CON FIEBRE Y ADENOPATIAS

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "WILLIAM SOLER"

Dr. Eric Martínez Torres*, Dra. Raquel Maciques Rodríguez**,
Dra. Natacha Moreno Perdomo***, Dra. Magaly Luna Gozá****
Dra. Marta Morono Guerrero*****
y Dra. Leonor Navea*****

Se estudiaron 41 pacientes de 0 a 14 años de edad atendidos en el Hospital Pediátrico Docente «William Soler» de noviembre de 1985 a febrero de 1986, que presentaron fiebre, adenopatias, leucograma con predominio linfocitario, eritrosedimentación normal y ausencia de anticuerpos heterófilos. Mediante estudio inmunoenzimático (ELISA) se encontró que 11 pacientes (26 %) tenían títulos elevados de IgG anticitomegalovirus. La alta incidencia se atribuye a que la ausencia de anticuerpos heterófilos, que fue uno de los criterios de selección, excluyó a los pacientes con virus de Epstein-Barr (EB virus). El sexo y la edad no fueron significativamente diferentes. Tampoco las características específicas de la fiebre y las adenopatias fueron de importancia clínica para el diagnóstico, así como la presencia o ausencia de visceromegalia. Resulta evidente que debe incorporarse en nuestros hospitales la búsqueda sistemática de citomegalovirus (CMV) en niños con el cuadro clínico descrito.

INTRODUCCION

El citomegalovirus es uno de los herpesvirus ampliamente difundido^{1 2} y capaz de producir diversos tipos de infecciones en el hombre, muerte intrauterina, malformaciones congénitas, síndrome postransfusional, síndrome de mononucleosis infecciosa, neumonía intersticial, déficit inmunológico y además es potencialmente oncogénico.^{3 4}

En 1962 y 1967 los doctores *Borbolla et al.*,⁵ así como *Duyos, Pelayo, Almanza y Cabrera*⁶ realizaron publicaciones acerca de la acción de este

* Especialista de II Grado en Pediatría. Asistente. Vicedirector Docente. Jefe del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina «Enrique Cabrera».

** Teniente de los Servicios Médicos de las FAR.

*** Residente de Oftalmología. Hospital «Pando Ferrer».

**** Residente de Cirugía. Hospital General Docente «Enrique Cabrera».

***** Especialista de I Grado en Pediatría. Jefe del Servicio de Miscelánea. Hospital «William Soler».

***** Especialista de I Grado en Microbiología. Laboratorio de la Defensa Civil. La Habana.

virus en los niños (especialmente los neonatos); estas investigaciones constituyen algunas de las primeras en nuestro país.

La citomegalovirus es una infección congénita o adquirida. La infección congénita tiene 3 formas: asintomática, la cual produce secuelas neurológicas, la forma atenuada, caracterizada por la presencia de hepatosplenomegalia, trombocitopenia, coriorretinitis y raras secuelas neurológicas, y la forma grave, frecuente en prematuros, en las que se encuentra ictero, hepatosplenomegalia, lesiones purpúricas y pequeliales, y manifestaciones neurológicas como somnolencia y convulsiones. Pueden dejar graves secuelas, entre las que se encuentran: espasticidad, retraso psicomotor, sordera neurosensorial y otras. Asociado con lo anterior podemos encontrar múltiples malformaciones congénitas en diferentes órganos y sistemas como son las cerebrales (hidrocefalia, microcefalia y aplasia cerebelosa), torácicas (comunicación interauricular e interventricular, estenosis mitral congénita, tetralogía de Fallot) y endocrinas (hipoplasia suprarrenal e hipotiroidismo).⁷

La infección adquirida se ve en recién nacidos, los cuales pueden presentar manifestaciones respiratorias como tos, taquipnea, sibilancias y a los rayos X se observa neumonitis e hiperventilación, o ser asintomática como sucede en la mayoría de los casos. En lactantes y niños mayores puede no dar síntomas o manifestarse por hepatomegalia, neumonía, síndrome de Guillain-Barré y síndrome de mononucleosis infecciosa caracterizado por fiebre, linfadenopatías, esplenomegalia y el cuadro humoral dado por la presencia de linfocitosis y linfocitos atípicos, aumento de las enzimas hepáticas, anticuerpos heterófilos negativos, aumento de los títulos de anticuerpos contra citomegalovirus y en el sedimento urinario cuerpos de inclusión.^{7 8}

El diagnóstico de certeza mediante aislamiento del virus ha sido engorroso y difícil. Se han utilizado estudios serológicos que han resultado de poca sensibilidad (fijación de complemento).¹ Con la introducción de modernos métodos de tipo inmunoenzimático, como la técnica de ELISA, se ha obtenido mayor confiabilidad en sus resultados.

Por su alta frecuencia en los países subdesarrollados⁵ y la importancia de su diagnóstico, nos hemos motivado a estudiar un grupo de pacientes ingresados en el Hospital Pediátrico Docente «William Soler», para contribuir al conocimiento de la infección por citomegalovirus en la edad pediátrica en general.

Fueron los objetivos: conocer la frecuencia de esta infección por síndrome febril y adénico, precisar la edad y el sexo predominantes en esta afección y determinar la existencia de características particulares en la fiebre y adenopatías capaces de aumentar la certeza del diagnóstico clínico.

MATERIAL Y METODO

Estudiamos a 41 pacientes de 0 a 14 años de edad en el período comprendido entre noviembre de 1985 y febrero de 1986, ambos inclusive, ingresados en el Hospital Pediátrico Docente «William Soler». La mayoría fueron niños hospitalizados en el Servicio de Miscelánea de este hospital con diagnóstico inicial de síndrome febril, adénico o ambos.

CRITERIOS DE SELECCION

Se seleccionaron niños que su cuadro clínico estaba dado por fiebre, adenopatías con visceromegalia o sin éstas y un cuadro humoral manifestado por predominio linfocitario, eritrosedimentación normal y ausencia de anticuerpos heterófilos (P. Bunnell negativo).

ESTUDIO CLINICO HUMORAL

Se confeccionó una encuesta que incluyó los siguientes aspectos:

- Datos de identidad general.
- Duración e intensidad de la fiebre.
- Localización, duración y características de las adenopatías.
- Presencia o no de visceromegalia.
- Existencia de otras manifestaciones clínicas asociadas.

Además incluimos datos de laboratorio con leucograma, eritrosedimentación, recuento de plaquetas, transaminasas, pruebas funcionales hepáticas y otras.

La muestra de suero de los pacientes estudiados fue sometida a la prueba de ELISA para investigar anticuerpos específicos contra CMV en el laboratorio de Microbiología de la Defensa Civil. La realización de esta prueba estuvo siempre bajo la supervisión directa de uno de los autores. A 2 pacientes se les tomaron 3 muestras, a otros 10 se les tomaron 2 muestras (con un intervalo mínimo de 14 días entre ambas) y al resto se le tomó una muestra.

Esta técnica consiste en la combinación de la inmunoglobulina G (IgG) presente en el suero de los pacientes afectados por citomegalovirus con los antígenos (Ag) citomegalovirus adheridos a la superficie de las bandas de polietileno⁹ (figura 1A).

La muestra residual del paciente es removida mediante lavado y se le añade fosfatasa alcalina conjugada con IgG antihumana (figura 1B). Los hoyuelos son lavados y se le agrega un sustrato incoloro, p-nitrofenol fosfato. Este sustrato es hidrolizado por la enzima; finalmente se obtiene el p-nitrofenol, que es un producto coloreado (figura 1C). La intensidad del color está directamente relacionada con la concentración de anticuerpos IgG anticitomegalovirus.

La interpretación de los resultados serológicos mediante estudio inmunoenzimático ELISA es como sigue:

Más de 100 UIE: fuertemente positivo.

De 50 a 100 UIE: positivo.

De 20 a 50 UIE: débil positivo.

De 10 a 20 UIE: dudoso positivo.

De 0 a 10 UIE: no detectable.

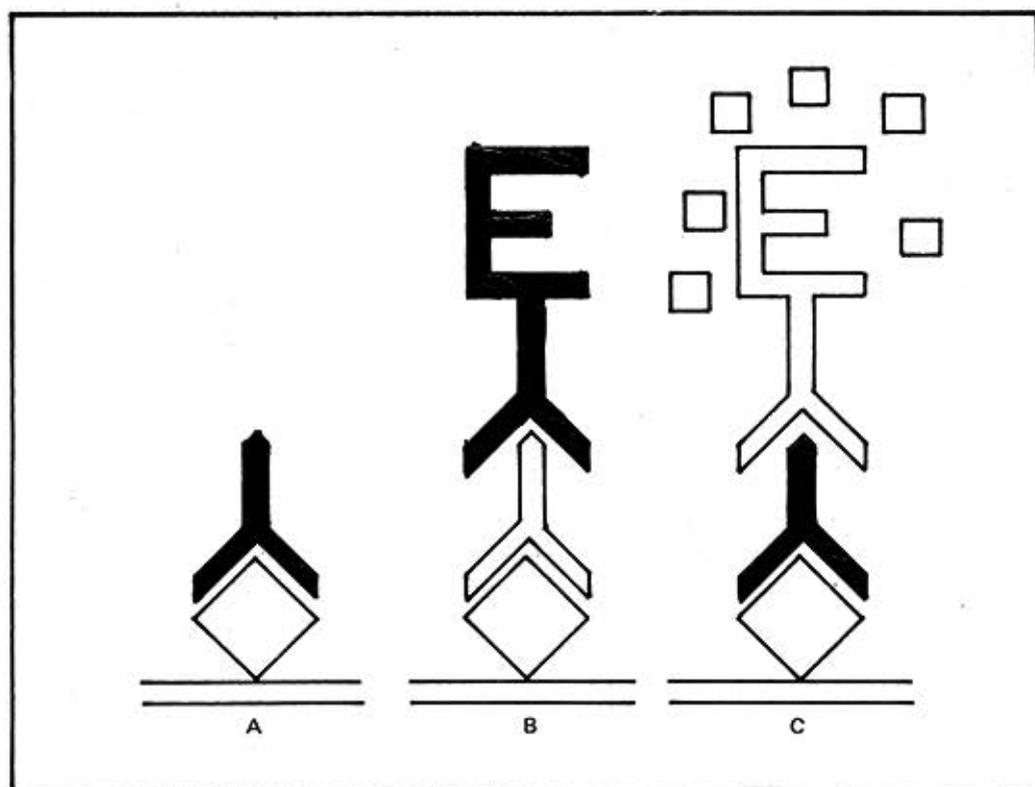


FIGURA 1. Esquema de la prueba de ELISA para anticuerpos contra citomegalovirus.

PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA

Los resultados clínico-humorales y serológicos se ordenaron en forma de tablas y gráficos y se les aplicó el método estadístico de chi-cuadrado.

De acuerdo con los resultados serológicos se crearon 2 grupos de pacientes: el grupo I, donde se incluyeron aquellos cuyos resultados fueron positivos (50 o más UIE) y el grupo II, formado por los que mostraron niveles inferiores a 50 UIE.

RESULTADOS Y DISCUSION

El 26 % de los pacientes estudiados (11 de 41) integró el grupo I, o sea, aquellos niños cuyos títulos de IgG hacían pensar en una infección por CMV. El criterio de selección utilizados por nosotros se semeja mucho al referido por algunos autores como «síndrome mono» o síndrome de mono-

nucleosis infecciosa.⁸ El CMV se acepta como la segunda causa de este síndrome, el cual hasta hace relativamente poco se consideraba como una entidad clínica. El alto porcentaje de positividad que encontramos puede explicarse por la rigidez de nuestra selección al exigir la ausencia de anticuerpos heterófilos como un criterio tan importante como el cuadro clínico.

De los 11 pacientes incluidos en el grupo I (altos niveles de IgG anti-CMV), 7 eran del sexo femenino (63,6%). En el grupo II, a la inversa predominaba el sexo masculino: 20 pacientes de 30, o sea, el 66,7%. Este aparente predominio del sexo femenino en la infección por CMV no fue estadísticamente significativo. Algunos autores plantean que no existe una real diferencia en cuanto al sexo,⁸ sin embargo, todos los pacientes incluidos en un estudio de un colegio norteamericano eran hembras¹⁰ por razones desconocidas.

En relación con la edad, pudimos apreciar que el mayor número de pacientes fueron de 1 año o más, para el 81,8% del grupo I (9 pacientes) y el 66,7% del grupo II (20 pacientes). Los pacientes menores de 1 año constituyeron el 18,2% del grupo I y el 33,3% del grupo II. A pesar de la diferencia encontrada entre ambos grupos de edades, pensamos que la citomegalovirus puede afectar indistintamente a uno u otro grupo. La literatura médica internacional establece cierta diferencia entre la edad de instalación de la mononucleosis por CMV (la cual se instala generalmente un poco más tarde) y la edad de instalación de la mononucleosis por EB virus, la cual lo hace en edad más temprana.⁸

En la tabla 1 puede apreciarse que 7 pacientes (63,6%) del grupo I y 18 (60%) del grupo II presentaron fiebre de una duración de menos o igual a 14 días y en 4 (36,4%) del grupo I y 12 (40%) del grupo II la duración de la fiebre fue de 15 días o más (figura 2). Esto indica que la fiebre de menor tiempo de duración fue la más frecuente, tanto en la infección por CMV como en los otros pacientes.

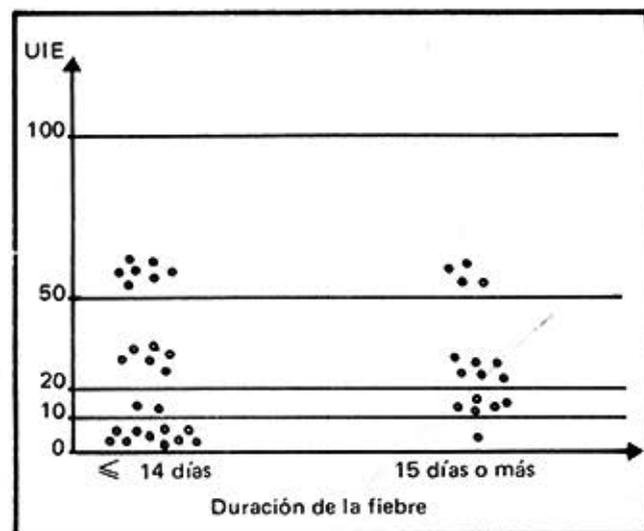


FIGURA 2. Duración de la fiebre.

Al analizar la intensidad de la fiebre encontramos que 9 pacientes (81,8 %) del grupo I presentaron fiebre de 38 °C o más, mientras que sólo 17 pacientes (56,7 %) del grupo II tuvieron temperaturas de 38 °C o más.

El análisis bioestadístico realizado (chi-cuadrado) no arrojó que esta diferencia fuera significativa. Por ello consideramos que el patrón febril es indistinguible en los pacientes infectados por CMV respecto a otras infecciones por herpesvirus como el EB virus. Futuros estudios con una muestra mayor, seguramente aclararán mejor este aspecto.

Lo anteriormente expresado también se aplica al síndrome adénico. Todos tuvieron un carácter hiperplástico, o sea, ninguno mostró signos de inflamación ni aspecto tumoral. En cuanto a su localización y duración (tabla 2 y figura 3), las cifras porcentuales hacen predominar las formas localizadas y de corta duración al momento de su diagnóstico (menos de 15 días), pero esta diferencia resultó más aparente que real al someterse al rigor del análisis estadístico.

TABLA 1. Duración de la fiebre

Fiebre	Grupo I		Grupo II	
	No.	%	No.	%
≤ 14 días	7	63,6	18	60
15 o más	4	36,4	12	40
Total	11	100	30	100

Fuente: Encuesta.

TABLA 2. Intensidad de la fiebre

Fiebre	Grupo I		Grupo II	
	No.	%	No.	%
38 °C	2	18,2	13	43,3
38 °C o más	9	81,8	17	56,7
Total	11	100	30	100

Fuente: Encuesta.

de l'étude immuno-enzymatique (ELISA), on a détecté des titres élevés d'IgG anti-cytomégalovirus chez 11 malades (26 %). La haute incidence est attribuée au fait que l'absence d'anticorps hétérophiles, qui a été l'un des critères de sélection, a exclu les sujets porteurs du virus d'Epstein-Barr. Le sexe et l'âge n'ont pas montré de différences significatives. Les caractéristiques spécifiques de la fièvre et les adénopathies n'ont pas joué un rôle d'importance clinique pour le diagnostic, ni la présence ni l'absence de viscéromégalie. Il est évident qu'il faut incorporer à nos hôpitaux, la recherche systématique de cytomégalovirus (CMV) chez des enfants présentant le tableau clinique décrit ci-dessus.

BIBLIOGRAFIA

1. *Starr, S. E.*: Citomegalovirus. *Clin Pediatr North* 2: 283, 292, 1979.
2. *Benenson, A. S.*: Infecciones víricas citomegálicas. *En: El control de las enfermedades transmisibles en el hombre* 13ra ed. Washington DC, Organización Panamericana de la Salud, 1983. Pp. 230-232.
3. *Rapp, F.; D. Robbinson*: Cytomegalovirus and human cancer. *In: Birth defects: Original Article Series* 20 (1): 175-192, 1984.
4. *Huang, E. S.*: Cytomegalovirus: Its Oncogenes and Kaposi's Sarcoma. *In: Schönfeld, H. et al.*: Antibiotics and Chemotherapy. Grenzsch, Vol, 32. Karger, Basel, 1984. Pp. 27-42.
5. *Borbolla, L. et al.*: Enfermedad de inclusión citomegálica: *Rev Cubana Ped.* 34: 6, 1962.
6. *Duyos, H. et al.*: Enfermedad de inclusión citomegálica: *Rev Cubana Ped* 41: 67-77, 1969.
7. *Cruz, M.*: Tratado de Pediatría. 5ta ed. Vol II Barcelona, Espax, 1983. P. 564.
8. *Evans, A. S.*: Infectious mononucleosis and related syndromes. *Am J Med Sci* 276 (3): 325-339, 1978.
9. *Labsystems Oy*: Citomegalovirus IgG EIA Test Kit. (Folleto.) Finland, Nov., 1984.
10. *Jordan, M. C. et al.*: Spontaneous cytomegalovirus mononucleosis. Clinical and laboratory observations in nine cases. *Ann Intern Med* 79: 153-160, 1973.

Recibido: 12 de enero de 1987. Aprobado: 25 de enero de 1987.

Dr. *Erick Martínez Torres*. Hospital Pediátrico Docente «William Soler». Avenida San Francisco y Perla, Altahabana, Ciudad de La Habana, Cuba.