

# Diagnóstico retrospectivo de infección congénita por citomegalovirus en un caso clínico infantil

J. López-Pisón<sup>a</sup>, R. Rubio-Rubio<sup>a</sup>, T. Ureña-Hornos<sup>a</sup>, M. Omeñaca-Teres<sup>b</sup>,  
A. Sans<sup>c</sup>, R. Cabrerizo de Diago<sup>a</sup>, J.L. Peña-Segura<sup>a</sup>

## RETROSPECTIVE DIAGNOSIS OF CONGENITAL INFECTION BY CYTOMEGALOVIRUS IN THE CASE OF ONE INFANT

**Summary.** Introduction. 10-15% of asymptomatic congenital infections by cytomegalovirus (CMV) in the neonatal period develop persistent problems with varying degrees of severity, fundamentally involving neurological disorders, neurosensory hypoacusis and hypovision, which appear from the age of 6-9 months onwards, when a diagnosis is no longer possible. The PCR (polymerase chain reaction) technique can detect DNA of CMV in blood samples on filter paper used for screening hypothyroidism and metabolic pathologies that were kept from the neonatal period. Case report. A child aged 3 years and 8 months with delayed intrauterine growth, autism, mental retardation, microcephalus and neurosensory hypoacusis; periventricular calcifications, leukoencephalopathy and bilateral malformation of the temporal lobe; and a diagnosis of congenital CMV confirmed by detection of DNA by PCR in the blood sample on filter paper saved from the neonatal period. Conclusions. The retrospective study of congenital infection by CMV should be considered when faced with severity and varying association of delayed intrauterine growth, microcephalus, neurosensory hypoacusis, chorioretinitis, mental retardation, autism or other behavioural disorders, intracranial calcifications, encephaloclastic alterations, leukoencephalopathy, cortical dysplasia and malformations of the temporal lobe and the hippocampus. Since the filter papers from neonatal screening are not kept for ever, perhaps the idea of doing so ought to be considered, given the possibilities they offer for retrospective studies. [REV NEUROL 2005; 40: 733-6]

**Key words.** Autism. Congenital cytomegalovirus. Leukoencephalopathy. Malformation of the hippocampus. Malformation of the temporal lobe. Mental retardation. Microcephalus. PCR.

## INTRODUCCIÓN

La infección congénita por citomegalovirus (CMV) es la infección viral más frecuente transmitida intrauterinamente que afecta al sistema nervioso central (SNC) [1,2].

El 90% de las infecciones congénitas por CMV son asintomáticas en el período neonatal, pero un 10-15% de ellas desarrollan problemas persistentes de gravedad variable, fundamentalmente afectación neurológica, hipoacusia neurosensorial e hipovisión secundaria a coriorretinitis. Estos problemas se manifiestan a partir de los 6-9 meses, cuando ya no es posible efectuar el diagnóstico. Recientemente, se ha comprobado la utilidad de la técnica de la PCR (del inglés *polymerase chain reaction*) en el diagnóstico de la infección congénita mediante la detección del ADN del CMV en las muestras de sangre de papel de filtro (*Guthrie cards*), guardadas desde el período neonatal para realizar la prueba del talón para el cribado neonatal de hipotiroidismo y enfermedades metabólicas como la fenilcetonuria [3-5].

Se presenta un niño de 3 años y 8 meses de edad con retraso del crecimiento intrauterino, autismo, retraso mental, microcefalia e hipoacusia neurosensorial, con calcificaciones periventriculares, leucoencefalopatía y malformación bilateral del lóbulo temporal (LT), con confirmación diagnóstica de CMV congénito mediante la detección del ADN por PCR en la sangre del papel de filtro de la prueba del talón.

## CASO CLÍNICO

Se trata de un niño de 3 años y 8 meses, tercer hijo de padres sanos y no consanguíneos. No existen antecedentes familiares de interés. El embarazo y el parto fueron normales y el peso al nacimiento fue de 2.200 g. Se encontraba en estudio desde los 19 meses por retraso psicomotor y microcefalia. No consiguió una sedestación estable hasta los 12 meses, gateo hasta los 17 y marcha autónoma hasta los 30 meses. Hasta la fecha, no ha presentado crisis epilépticas.

En el examen físico destaca un peso creciendo en el p3-10, talla en el p25-50 y perímetro cefálico por debajo de 3 DE. Mantiene un pobre contacto social y hay ausencia de lenguaje propositivo. Muestra frecuentes automatismos: ruidos guturales repetidos, bruxismo y movimientos estereotipados de las manos. No tiene respuesta clara a los estímulos auditivos. Tiene tres manchas acrómicas, en el hombro, el flanco y el omóplato derechos. El resto de la exploración neurológica y sistémica fue normal.

A los 19 meses se realizaron, con resultados normales, fondo de ojo, ecografía cardíaca y ecografía renal. Los electroencefalogramas (EEG) realizados son normales. Los PEAT evidencian una disfunción auditiva bilateral de posible origen endococlear. En la tomografía axial computarizada (TAC) craneal se aprecian calcificaciones periventriculares de distintos tamaños (Fig. 1). La resonancia magnética (RM) realizada a los 19 meses de edad muestra hiperintensidades difusas en secuencias T<sub>2</sub> afectando a la sustancia blanca (SB) periventricular, de predominio posterior (Fig. 2), y alteraciones en ambos lóbulos temporales, de predominio izquierdo: disminución de tamaño, con morfología anómala, superficie cortical algo ancha y lisa, adelgazamiento de la SB e imágenes quísticas en contacto con las astas temporales (Figs. 3 y 4).

La detección del ADN del CMV en la sangre de talón del papel de filtro guardado desde el nacimiento fue positiva.

## DISCUSIÓN

La infección congénita por CMV puede producir un amplio espectro de alteraciones del desarrollo del SNC. Se conocen los hallazgos de la TAC en las infecciones sintomáticas desde el período neonatal: calcificaciones, ventriculomegalia, alteraciones de la SB, displasias corticales y encefalopatías destructivas. En infecciones

Aceptado: 16.11.04.

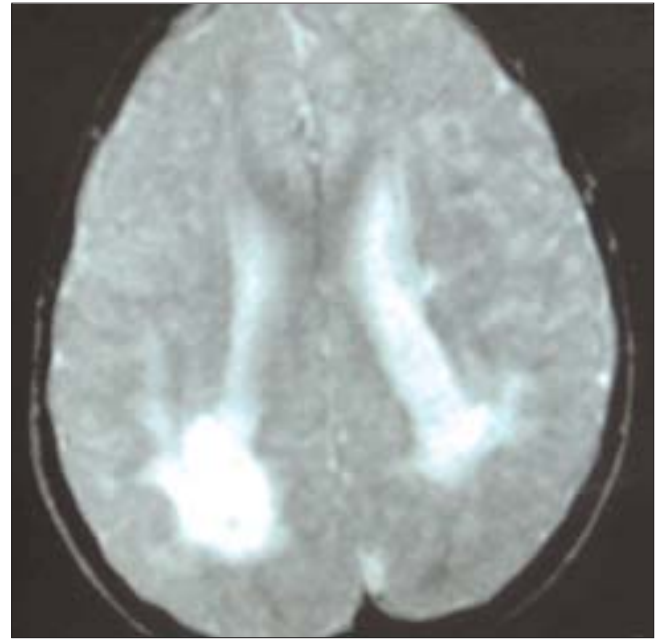
<sup>a</sup> Sección de Neuropediatría. <sup>b</sup> Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>c</sup> Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. J. López-Pisón. Servicio de Pediatría. Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo Isabel la Católica, 1-3. E-50009 Zaragoza. E-mail: jlopezpi@salud.aragon.es

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA



**Figura 1.** Tomografía axial computarizada craneal.



**Figura 2.** Resonancia magnética en secuencia T<sub>2</sub>: corte axial.

confirmadas asintomáticas durante el período neonatal, las alteraciones de la neuroimagen son menos frecuentes y más leves [6].

El diagnóstico se ha obtenido retrospectivamente mediante la detección del ADN del CMV en la sangre del papel de filtro del cribado neonatal en casos de displasias corticales [7,8] y en casos de afectación de la SB de causa no aclarada [6,9].

La leucoencefalopatía de la infección congénita por CMV plantea el diagnóstico diferencial con enfermedades neurodegenerativas [6,10].

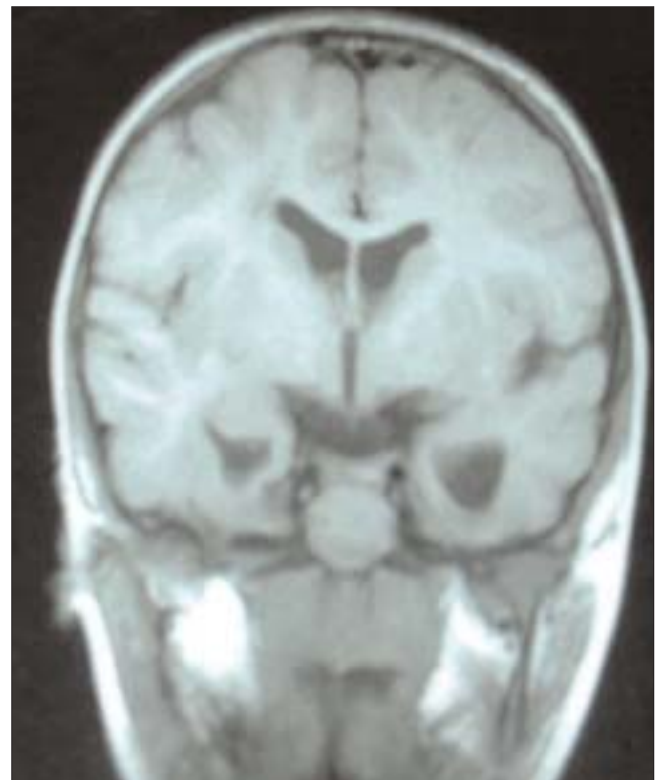
Van der Knaap et al describen patrones de RM de infección congénita por CMV confirmados mediante el estudio del papel de filtro de la prueba del talón en pacientes asintomáticos en el período neonatal [6]. Encuentran alteraciones multifocales o difusas de la SB, localizadas predominantemente en la SB profunda. Son más grandes en las regiones parietales y pueden asociarse con displasias corticales. Señalan como especialmente sugestivas las alteraciones de la parte anterior del LT, incluidos los quistes subcorticales.

Se han descrito casos de malformaciones del LT y bilaterales del hipocampo similares a las de nuestro caso y a las descritas por van der Knaap [6] en relación con diversos procesos patológicos, como la epilepsia temporal, algunos síndromes genéticos y otras malformaciones cerebrales congénitas, con clínica muy heterogénea que incluye con frecuencia autismo o epilepsia [11-15].

En los casos en los que se realizan RM sucesivas, o no se encuentran cambios o quedan mejor delineadas las alteraciones de la SB al progresar la mielinización, lo que confirma la naturaleza estática de la encefalopatía [6,9].

La confirmación de la infección congénita por CMV permite asegurar el carácter no progresivo de la leucoencefalopatía, a diferencia de las de origen metabólico, obviar estudios extensos y costosos y mejorar los resultados diagnósticos en el grupo global de leucoencefalopatías, de las que hasta un 50% puede quedar sin diagnóstico [6].

Van der Knaap et al no encuentran ninguna PCR positiva en los papeles de filtro almacenados por encima y por debajo de



**Figura 3.** Resonancia magnética en secuencia T<sub>1</sub>: corte coronal.

los casos con PCR positiva [6], comprobando así que no se había producido ningún caso de contaminación [3].

En los casos en los que en el recién nacido ya no tenía viremia, no es posible la confirmación diagnóstica. La otra limitación es que los papeles de filtro no se guardan indefinidamente (en nuestro medio, sólo 5 años), política que tal vez debería reconsiderarse por éstas y otras posibilidades de estudios retrospectivos.

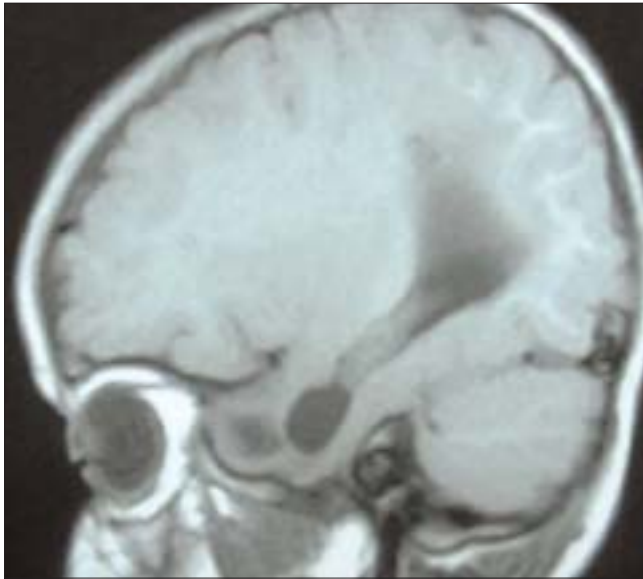


Figura 4. Resonancia magnética en secuencia T<sub>1</sub>: corte sagital.

Nuestro paciente planteó el diagnóstico de esclerosis tuberosa por la presencia de calcificaciones periventriculares en un niño con autismo y manchas hipocromas, pero la ausencia de epilepsia y la presencia de bajo peso al nacer, microcefalia e hipoacusia neurosensorial constituían datos atípicos. Las alteraciones de la SB y del LT son muy sugestivas de CMV congénito, y el estudio del papel de filtro almacenado desde el período neonatal ha permitido confirmar el diagnóstico.

Sin duda quedan muchos casos de CMV congénito sin diagnosticar. Recientemente, en nuestro medio se ha comunicado la neuroimagen de ocho casos compatibles, con retraso psicomotor, hipoacusia neurosensorial y microcefalia, los ocho con alteraciones de la SB y siete con displasias corticales [16]. El estudio retrospectivo de infección congénita por CMV debería plantearse ante la presencia de gravedad y asociación variables de retraso de crecimiento intrauterino, microcefalia, hipoacusia neurosensorial, coriorretinitis, retraso mental, problemas de conducta (especialmente trastornos dentro del espectro autista), calcificaciones intracraneales, alteraciones encefalocísticas, leucoencefalopatía, displasia cortical y malformaciones del LT y el hipocampo.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Volpe J. Neurology of the newborn. 3 ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995.
- Gaytant M, Steegers E, Semmekrot B, Merkus H, Galama J. Congenital cytomegalovirus infection: Review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 245-56.
- Johansson PJ, Jonsson M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Svanberg L, Guttenberg C. Retrospective diagnostics of congenital cytomegalovirus infection performed by polymerase chain reaction in blood stored on filter paper. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 465-8.
- Barbi M, Binda S, Primache V, Caroppo S, Didò P, Guidotti P, et al. Cytomegalovirus detection in Guthrie cards: a powerful tool for diagnosing congenital infection. *J Clin Virol* 2000; 17: 159-65.
- Binda S, Caroppo S, Dido P, Primache V, Veronesi L, Calvario A, et al. Modification of CMV DNA detection from dried blood spots for diagnosing congenital CMV infection. *J Clin Virol* 2004; 30: 276-9.
- Van der Knaap MS, Vermeulen G, Barkhof F, Hart AA, Loeber JG, Weel JF. Pattern of white matter abnormalities at MR imaging: Use of polymerase chain reaction testing of Guthrie cards to link pattern with congenital cytomegalovirus infection. *Radiology* 2004; 230: 529-36.
- Malm G, Gröndahl EH, Lewensohn-Fuchs I. Congenital Cytomegalovirus infection: a retrospective diagnosis in a child with pachygyria. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 407-8.
- Zucca C, Binda S, Borgatti R, Triulzi F, Radice L, Buttè C, et al. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection and cortical maldevelopment. *Neurology* 2003; 61: 710-2.
- Haginoya K, Ohura T, Kon K, Yagi T, Sawaishi Y, Ishii KK, et al. Abnormal white matter lesions with sensorineural hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection: retrospective diagnosis by PCR using Guthrie cards. *Brain Dev* 2002; 24: 710-4.
- Waternberg N, Vardi O, Lev D, Vinkler C, Lerman-Sagie T. Congenital cytomegalovirus infection presenting as an apparent neurodegenerative disorder. *Clin Pediatr (Phila)* 2002; 41: 519-22.
- Lehéricy S, Dormont D, Sémah F, Clémenceau S, Olivier G, Marsault C, et al. Developmental abnormalities of the medial temporal lobe in patients with temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 617-26.
- Baulac M, De Grissac N, Hasboun D, Oppenheim C, Adam C, Arzi-manoglou A, et al. Hippocampal developmental changes in patients with partial epilepsy: MRI and clinical aspects. *Ann Neurol* 1998; 44: 223-33.
- Sato N, Hatakeyama S, Shimizu N, Hikima A, Aoki J, Endo K. MR evaluation of the hippocampus in patients with congenital malformations of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 389-93.
- Thom M, Sisodiya SM, Lin WR, Mitchell T, Free SL, Stevens J, et al. Bilateral isolated hippocampal malformation in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2002; 58: 1683-6.
- Nunes S, Jacinto S, Vieira JP. Temporal lobe malformation in two children with microcephaly and psychomotor retardation. *Rev Neurol* 2004; 38 (Suppl): 34 [abstract].
- Nascimento-Osorio AE, García A, Poo P, Sans A, Muñoz MC, Campistol J. Infección congénita por citomegalovirus de debut tardío: hallazgos clínicos y de neuroimagen. *Rev Neurol* 2004; 39: 287.

#### DIAGNÓSTICO RETROSPECTIVO DE INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS EN UN CASO CLÍNICO INFANTIL

**Resumen.** Introducción. Un 10-15% de las infecciones congénitas por citomegalovirus (CMV) asintomáticas en el período neonatal desarrollan problemas persistentes de gravedad variable, fundamentalmente afectación neurológica, hipoacusia neurosensorial e hipovisión, que se manifiestan a partir de los 6-9 meses, cuando ya no es posible efectuar el diagnóstico. La técnica de la PCR (del inglés, polymerase chain reaction) puede detectar el ADN del CMV en las muestras de sangre del papel de filtro que se emplean para el cribaje de hipotiroidismo y metabulopatías, guardadas desde el período neonatal. Caso clínico. Se trata de un niño de 3 años y 8 meses de edad con retraso de crecimiento intrauterino, autismo, retraso mental, microcefalia e hipoacusia neurosensorial, con calcificaciones periventriculares, leucoencefalopatía y malformación bilateral del lóbulo temporal, con confirmación diagnóstica de CMV

#### DIAGNÓSTICO RETROSPECTIVO DE INFECÇÃO CONGÉNITA POR CITOMEGALOVÍRUS NUM CASO CLÍNICO INFANTIL

**Resumo.** Introdução. Cerca de 10-15% das infecções congénitas por citomegalovírus (CMV) assintomáticas no período neonatal desenvolvem problemas persistentes de gravidade variável, fundamentalmente afecção neurológica, hipoacúcia neurosensorial e hipovisão, manifestadas a partir dos 6-9 meses, quando já não é possível efectuar o diagnóstico. A técnica de PCR (do inglês, polymerase chain reaction) pode detectar ADN de CMV nas amostras de sangue de papel de filtro para a despistagem de hipotiroidismo e metabulopatias guardados desde o período neonatal. Caso clínico. Rapaz de 3 anos e 8 meses de idade com atraso de crescimento intra-uterino, autismo, atraso mental, microcefalia e hipoacúcia neurosensorial, com calcificações periventriculares, leucoencefalopatia e malformação bilateral do lóbulo temporal, com confirmação por diagnóstico de CMV congénito através da

congénito por detección del ADN mediante PCR en la sangre del papel de filtro guardado desde el período neonatal. Conclusiones. El estudio retrospectivo de infección congénita por CMV debería plantearse ante la presencia de gravedad y asociación variables de retraso de crecimiento intrauterino, microcefalia, hipoacusia neurosensorial, coriorretinitis, retraso mental, autismo u otros problemas de conducta, calcificaciones intracraneales, alteraciones encefalocísticas, leucoencefalopatía, displasia cortical y malformaciones del lóbulo temporal y el hipocampo. Dado que los papeles de filtro de cribaje neonatal no se guardan indefinidamente, se plantea la posibilidad de hacerlo, dadas las posibilidades de estudios retrospectivos que ofrecen. [REV NEUROL 2005; 40: 733-6]  
**Palabras clave.** Autismo. Citomegalovirus congénito. Leucoencefalopatía. Malformación del hipocampo. Malformación del lóbulo temporal. Microcefalia. PCR. Retraso mental.

detecção do ADN por PCR no sangue do papel de filtro guardado desde o período neonatal. Conclusões. O estudo retrospectivo de infecção congénita por CMV deveria ser considerado perante a presença de gravidade e associação variáveis de atraso de crescimento intra-uterino, microcefalia, hipoacusia neurosensorial, coriorretinite, atraso mental, autismo ou outros problemas de comportamento, calcificações intracranianas, alterações encefalocísticas, leucoencefalopatia, displasia cortical e malformações do lóbulo temporal e hipocampo. Dado que os papéis de filtro de despistagem neonatal não se guardam indefinidamente, há que considerar fazê-lo, dadas as possibilidades de estudos retrospectivos que têm. [REV NEUROL 2005; 40: 733-6]  
**Palavras chave.** Atraso mental. Autismo. Citomegalovírus congénito. Leucoencefalopatia. Malformação do hipocampo. Malformação do lóbulo temporal. Microcefalia. PCR.