

Déficit inmunológico en niños con retardo del desarrollo psicomotor por infección congénita por citomegalovirus

Noris-García E¹, Interían-Morales MT², Padrón-Gutiérrez D², Lanigan-Gutiérrez ME¹, Barbería-Torres D¹, Viguera-López R³

¹ Instituto Nacional de Nefrología, ²Hospital Pediátrico de San Miguel del Padrón ⁵ Instituto Nacional de Nefrología, ³ Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba.

Email: anoris@infomed.sld.cu

RESUMEN

El citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección congénita, provoca un gran espectro de manifestaciones clínicas, que incluyen secuelas neurológicas, que puede evidenciarse incluso hasta varios años después del nacimiento. Sin embargo, los efectos de la prolongada infección viral sobre el sistema inmune de estos pacientes ha sido poca estudiada. Determinar cuáles son las principales inmunodeficiencias asociadas a la infección congénita por CMV y sus síntomas más frecuentes. Se estudiaron 21 niños con retardo psicomotor por la infección congénita por CMV entre los 3 meses y 3 años de edad, pareado con un grupo control según edad y déficit neurológico; a los que se les realizó dosificación de inmunoglobulinas séricas, componente C3 y C4 del complemento, ultrasonido de timo y respuesta de hipersensibilidad retardada al preparado vacunal del toxoide tetánico. Para conocer la asociación entre la inmunodeficiencia y la infección congénita se aplicó un test de chi cuadrado. Las principales inmunodeficiencias encontradas en los pacientes fueron el déficit de IgG en el 5 % y de IgA en 38 %, hipoplasia tímica en el 57 % y déficit de la respuesta inmune celular en el 86 %. El síndrome febril sin focalización, seguido por las infecciones respiratorias y las enfermedades diarreicas agudas fueron la sintomatología más frecuente. La asociación entre la inmunodeficiencia celular y la infección congénita fue estadísticamente significativa. En estos pacientes merece una atención especial el diagnóstico de inmunodeficiencia con vista a instaurar una terapéutica adecuada que debe contribuir a mejorar su pronóstico o calidad de vida.

Palabras clave: infección congénita por CMV, inmunodeficiencia y retardo del desarrollo psicomotor

INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus (CMV) es una de las más frecuentes que ocurren en el ser humano, con una alta distribución mundial, aunque con mayor prevalencia en los países subdesarrollados. El CMV es la causa más frecuente de infección congénita en el mundo.

La infección en las mujeres embarazadas por este agente condiciona el nacimiento de niños con un amplio espectro de manifestaciones clínicas que incluyen enfermos graves que en muchos casos mueren en edades tempranas o nacen muertos. Recién nacidos infectados congénitamente que aparentemente son niños sanos, pero que posteriormente desarrollan secuelas neurológicas tardías, como la sordera neurosensorial. Y por último niños sanos en los que no se les manifiesta la enfermedad.¹

El 90 % de estos niños son asintomáticos al nacer pero el 15 % sufren posteriormente retardo en el desarrollo sicomotor. No obstante, hasta un 15 por ciento de ellos desarrolla una o más anomalías neurológicas —como retraso mental, problemas de aprendizaje, convulsiones o pérdida auditiva o de visión —por lo general durante los primeros uno o dos años de vida.

La manifestación clínica más grave de la infección congénita por el CMV es la afectación del sistema nervioso central (SNC), que produce microcefalia, calcificaciones periventriculares, convulsiones, tetraplejía espástica e hidrocefalia.

En este sentido la comunidad científica dirige grandes esfuerzos en diseñar estrategia que permitan disminuir la transmisión materno-fetal del CMV o profundizar en la fisiopatogenia de la infección con el fin de pronosticar la afectación del SNC. Con estos fines que se han diseñado diferentes intervenciones que incluyen programas educativos, identificación de factores de riesgos en mujeres embarazadas candidatas a recibir tratamiento con drogas antivirales o tratamiento con gammaglobulinas hiperinmune, diseño de nuevas vacunas, estudios de

caracterización serológica del virus para identificar las variantes más patogénicas.^{2,3} Estas acciones no han sido implementadas por la ausencia de un real conocimiento de la repercusión de la infección congénita por CMV que permita determinar el costo-beneficio o costo-efectividad de estas intervenciones.

Sin embargo, pocos estudios tienen en cuenta que el CMV es un importante agente inmunosupresor, lo que incrementan la eficiencia de su infección, diseminación reactivación y persistencia en el hospedero aún con un sistema inmune intacto. Esto involucra al sistema inmune tanto específico e inespecífico, pero principalmente la inmunidad celular.

Entre estas funciones se encuentran

- A. Síntesis de proteínas que imitan a las moléculas clásicas y no clásicas del complejo mayor de histocompatibilidad.
- B. Afecta la migración y activación leucocitaria y la síntesis de citocinas.
- C. Afecta la susceptibilidad de las células a la apoptosis.

Los niños con infección congénita son crónicamente infectados y secretan el virus por un tiempo variable. Si bien recientemente Strickler y cols⁴ describieron un caso de deficiencia de adhesión leucocitaria tipo1 en un niño con retardo del desarrollo sicomotor por CMV, la mayoría de los estudios reportados en la literatura son basados en los efectos del virus sobre el sistema inmune en la infección aguda o en pacientes con inmunosupresión.⁵ No obstante, no se conoce mucho sobre los efectos de la prolongada replicación viral en estos niños. Poder identificar la presencia de inmunodeficiencia tanto humoral o celular asociada en estos pacientes e instaurar una terapéutica adecuada, puede redundar en un mejor control de la infección viral, por lo que fue el objetivo que nos trazamos en este trabajo.

OBJETIVOS

Determinar cuáles son las principales inmunodeficiencias asociadas a la infección congénita por CMV y sus síntomas más frecuentes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron 21 niños con retardo psicomotor por la infección congénita por CMV entre los 3 meses y 3 años de edad, pareado con un grupo control según edad y déficit neurológico; procedentes del Hospital Pediátrico de San Miguel del Padrón. A los dos grupos se les realizó dosificación de inmunoglobulinas séricas de las clases IgG, IgA, IgM y componente C3 y C4 del complemento utilizando un método turbidimétrico cuantitativo. Se les determinó el área tímica mediante ultrasonografía, se consideró como hipoplasia un área menor de 1000 mm². La inmunidad celular fue estudiada midiendo la respuesta de hipersensibilidad retardada (DTH) frente al preparado vacunal del toxoide tetánico. Se consideró positivo una induración ≥ 5 mm. En 10 pacientes CMV positivo fue posible estudiar los marcadores de subpoblaciones linfocitarias CD3, CD4, CD8, CD19. Para conocer la asociación entre la inmunodeficiencia y la infección congénita se aplicó un test de chi cuadrado utilizando el paquete estadístico Statistica versión 8.

RESULTADOS

En todos los pacientes observamos niveles normales de IgM, y de los componentes C₃ y C₄ del complemento. Encontramos déficit de IgG en el 5 % y de IgA en 38 % de los pacientes CMV+. El 57 %, de los pacientes CMV+ presentaron hipoplasia tímica. Observamos un déficit significativo de la respuesta inmune celular en el 86 % de los pacientes demostrados por DTH frente a toxoide tetánico ($p= 0.0042$). Disminución significativa de la subpoblación CD4⁺ en los pacientes estudiados. El síndrome febril sin focalización, seguido por las infecciones respiratorias y las enfermedades diarreicas agudas fueron la sintomatología más frecuente.

CONCLUSIONES

En estos pacientes merece una atención especial el diagnóstico de inmunodeficiencia con vista a instaurar una terapéutica adecuada que debe contribuir a disminuir sus comorbilidades de tipo infecciosas y por ende mejorar sus indicadores de salud.

RECOMENDACIONES

En estos pacientes amerita realizar un examen más exhaustivo de su sistema inmunológico empleando tecnología de avanzada con el objetivo de diagnosticar otras posibles inmunodeficiencias asociadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Emery VC, Lazzarotto T. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate. F1000Res. 2017 Feb 14;6:138. doi: 10.12688/f1000research.10276.1. (doi: [10.12688/f1000research.10276.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.10276.1))
2. Delforge ML, Costa E, Brancart F, Goldman D, Montesinos I, Zaytouni S, et al. Presence of Cytomegalovirus in urine and blood of pregnant women with primary infection might be associated with fetal infection. J Clin Virol. 2017; 90:14-17. doi: 10.1016/j.jcv.2017.03.004.
3. [Buxmann, H](#); [Hamprecht, K](#); [Meyer-Wittkopf, M](#); [Frieze, K](#). Primary Human Cytomegalovirus (HCMV) Infection in Pregnancy. Dtsch Arztebl Int 2017; 114(4): 45-52; DOI: 10.3238/arztebl.2017.0045
4. Strickler A, Gallo S, King A, Rosenzweig SD. Leucocyte adhesion deficiency type 1 with developmental delay secondary to CMV infection and filiation questions. BMJ Case Rep. 2015 Apr 9; 2015. pii: bcr2014208973. doi: 10.1136/bcr-2014-208973.
5. Vora SB, Englund JA. Cytomegalovirus in immunocompromised children. Curr Opin Infect Dis. 2015; 28(4):323-9. doi: 10.1097/QCO.000000000000174.