

Expertos Invitados

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC propone escribir sin ataduras a renombrados médicos del mundo.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los artículos de Expertos Invitados aseguran documentación de calidad, en temas de importancia estratégica.

Virus de la Coriomeningitis Linfocitaria: Un Teratógeno para el Hombre, de Origen Zoonótico



Dra. Leslie L. Barton
Columnista Experta de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica.

Función que desempeña:
Profesora de Pediatría. Directora del Programa de Residencia Pediátrica. The University of Arizona College of Medicine, Arizona Health Sciences Center.

Otro trabajo de su autoría:
Barton LL, Mets MB. «Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: Decade of rediscovery», *Clinical Infectious Disease* 33:370, 2001

Introducción

El virus de la coriomeningitis linfocitaria (VCML) es un arnavirus que afecta a los roedores y ha sido causa de enfermedad humana esporádica y epidémica. La infección puede ser sintomática o asintomática, y se la ha documentado en neonatos, niños y adultos. A pesar de que el virus se aisló inicialmente en 1933 de una mujer con encefalitis,¹ no fue sino hasta 1955 que, en Inglaterra, se reconoció la presentación congénita en un recién nacido.² Tuvieron que transcurrir 37 años más antes que el diagnóstico de esta entidad fuera efectuado en los Estados Unidos. Aunque la enfermedad no es de comunicación obligatoria, es de conocimiento de la autora que esta forma de presentación ya ha sido diagnosticada aproximadamente en 50 niños en todo el mundo.³ En los Estados Unidos, se informaron casos de infectados en forma congénita en todas las regiones del país (este, oeste, medio oeste, norte y sur). Los errores de diagnóstico iniciales fueron frecuentes a causa de la confusión con los otros miembros mejor conocidos del grupo TORCH de patógenos, que incluye agentes de la toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y herpes simplex.

La infección adquirida por VCML

Un tipo de ratones (*Mus musculus*) crónicamente infectados, así como hámsters sirios (*Mesocricetus aureus*) infectados y, tal vez, macacos son las principales

especies de importancia epidemiológica para la infección por VCML en el ser humano.⁴ Ratones salvajes infectados en el útero con VCML durante la viremia materna no consiguen desarrollar una respuesta inmunológica efectiva. Permanecen asintomáticos y liberan el virus por saliva, secreciones nasales, semen, leche, orina y heces. Hámsters infectados manifiestan viremia y viruria con efectos variables sobre su propia salud. Los cobayos en general mueren cuando son infectados por el virus, después de haber excretado grandes cantidades del agente infeccioso a través de la orina. Las ratas se infectan pero no padecen viremias crónicas; su relación con la transmisión a seres humanos continúa mal definida.

La infección humana posterior al parto acontece luego de la inhalación del virus desde el aire respirado o a través del contacto directo con fómites contaminados. A continuación de la replicación localizada del virus y la diseminación al sistema reticuloendotelial, sobreviene la viremia. La forma asintomática ocurre en alrededor de un tercio de los individuos, mientras que la mitad de los restantes desarrolla una enfermedad del sistema nervioso central (SNC). A pesar de que la infección clásica por VCML es bifásica, con sintomatología generalizada similar a la influenza, y seguida por anomalías del SNC, los síntomas neurológicos pueden presentarse sin pródromos o directamente no tener lugar. La meningitis aséptica y la meningoencefalitis han sido las manifestaciones más frecuentemente identificadas del SNC.⁵ Los síndromes neurológicos adicionales de la infección por VCML adquirida incluyen mielitis transversa, compromiso del octavo par craneano, síndrome de Guillain-Barré e hidrocefalia transitoria o permanente.⁶ Además, la faringitis, neumonitis, miocarditis, parotiditis y dermatitis están bien documentadas.⁷ Los casos fatales han sido raros.

Los hallazgos de laboratorio más concluyentes en la forma adquirida de esta afección son los que se



Información adicional en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía completa, abstract,
full text, aprobación y patrocinio.

identifican en la fórmula del líquido cefalorraquídeo (LCR). No son infrecuentes pleocitosis mononuclear que oscilen entre 30 y 8 000 células con concentración de glucosa normal o disminuida y proteínas moderadamente elevadas. Se informó un caso de pleocitosis eosinofílica del LCR. También se pueden presentar leucopenia, trombocitopenia y niveles levemente elevados de enzimas hepáticas, especialmente durante la fase inicial de la infección. La descripción de infiltrados pulmonares no se produce a menudo. Debido a las manifestaciones proteiformes y a las anomalías de laboratorio inespecíficas de la infección adquirida, la clasificación nosológica correcta final está basada en la detección de anticuerpos tipo inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) en muestras de sueros de individuos que cursan la infección en agudo y en convalecientes. Aunque el aislamiento del virus es posible, en la práctica no se realiza. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar el ARN del VCML ha sido empleada solamente en estudios de investigación.

Infección congénita por el VCML

La infección transplacentaria por el VCML indudablemente acontece durante el período de viremia materna, a pesar de que el contagio durante el parto no pudo excluirse con certeza en el neonato del primer caso informado en la literatura.² De los aproximadamente 50 niños con diagnóstico de infección congénita debida a este virus, hubo dos grupos de gemelos.^{3,8} Desgraciadamente, no están disponibles ni la historia clínica completa, ni los datos clínicos y de laboratorio de todos esos niños y sus madres. Se pueden intentar varias generalizaciones, sin embargo. La enfermedad materna sintomática ocurrió en primer lugar durante el primero y segundo trimestre, y estuvo presente en cerca de dos tercios de las mujeres embarazadas. La mitad de ellas admitió la exposición a los roedores durante el embarazo. Las viviendas donde las madres residían eran casas en fincas, casas rodantes, departamentos ruinosos en el centro superpoblado de grandes ciudades y residencias privadas.

La coriorretinitis ha sido la más frecuente manifestación detectada en niños infectados sintomáticos.^{3,9} Alrededor del 90% de los niños han tenido coriorretinitis con o sin cicatrización; y también fueron observados atrofia óptica, nistagmus, esotropía, microftalmus y cataratas.

Se describieron hidrocefalia o calcificaciones intracraneales periventriculares en aproximadamente el 90% de los niños enfermos, lo que la convirtió en la segunda entidad más común.^{3,10} Tanto la microcefalia como la macrocefalia han sido identificadas con anterioridad. Las secuelas neurológicas incluyeron parálisis cerebral, retardo mental, convulsiones y disminución de la agudeza visual. Es interesante hacer

notar que los déficit auditivos fueron infrecuentes.

Raramente se registraron los signos y síntomas sistémicos de la infección neonatal, aunque la información disponible es incompleta. La hepatoesplenomegalia se documentó en solamente dos de los cincuenta niños; uno de ellos tenía hiperbilirrubinemia, y trombocitopenia el otro.

La patogenia de la infección congénita por VCML puede involucrar la injuria mediada por células T y B. El examen patológico de dos niños infectados por esta vía reveló infiltración linfocítica, edema perivascular, neuronólisis y cerebromalacia.¹¹ La infección intracraneal por el agente viral en los ratones adultos ha llevado a la localización del virus en las células del epéndimo. Esto puede explicar la estenosis del acueducto y la hidrocefalia que se verifica en seres humanos.

Diagnóstico diferencial de la infección congénita por VCML

Diversas claves clínicas, además del registro de la historia de contacto con roedores, es de importante valor para ayudar al diagnóstico de la infección congénita. Por ejemplo, los niños con síndrome de rubéola congénita sintomática o citomegalovirus congénito en general presentan también, inicialmente o a continuación, compromiso del octavo par craneano, un hallazgo raro en esta entidad. Los neonatos con infección por citomegalovirus sintomático también presentan con frecuencia hepatoesplenomegalia, que no fue común en pacientes con el virus de la coriomeningitis. Más aún, la rubéola congénita ha sido asociada a retinopatía distintiva «sal y pimienta», cataratas y enfermedad cardíaca. Nosotros, así como otros autores anteriormente, hemos encontrado que el diagnóstico diferencial más difícil está entre la toxoplasmosis congénita y la infección por VCML. Una característica diferencial es la distribución de las calcificaciones intracraneales: en la primera tienden a ser difusas, mientras que en la segunda tienden a ser periventriculares, como en la infección congénita por citomegalovirus. Un informe reciente de hidropesía fetal no inmunológica en asociación con infección por VCML congénita asegura que este agente debería ser una consideración importante cuando la entidad es diagnosticada en conjunto con el más frecuente parvovirus humano B19.

La infección congénita por VCML es identificada en general, tal como la enfermedad adquirida, por mediciones serológicas, empleando anticuerpos marcados con inmunofluorescencia. El aislamiento del virus hasta la actualidad no ha sido exitoso. El examen con anticuerpo marcado con inmunofluorescencia, que mide tanto IgM como IgG, está disponible en el comercio y es mucho más sensible que la fijación del complemento y el examen de anticuerpos neutralizantes.^{12,13} Se efectúa un ensayo por inmunoabsorción ligada a una enzima (ELISA), que mide tanto IgM como IgG, en los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Más recientemente, las técnicas



Información adicional en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía completa, abstract,
full text, aprobación y patrocinio.

de PCR han sido utilizadas para detectar ARN de VCML en un niño infectado, abriendo las posibilidades para el diagnóstico previo y posterior al nacimiento.

El tratamiento antiviral específico de la forma congénita, tanto como de la forma adquirida, no ha sido intentado todavía. La ribavirina se empleó exitosamente frente a otros arenavirus y es motivo de consideración.¹⁴

Conclusiones

En resumen, la infección por VCML es una afección teratogénica subdiagnosticada. No hay un tratamiento aprobado de ninguna de sus dos formas de presentación, congénita o adquirida. Además, la prevención de las secuelas de la infección intrauterina solamente puede lograrse a través de la prevención de la infección en las mujeres embarazadas. Esta no es una infección limitada

geográficamente; ha sido hallada en roedores y seres humanos en Inglaterra, Alemania, Lituania, Francia, España, tanto como en las Américas. Las embarazadas deben ser instruidas para que eviten el manipuleo de basura donde habitan roedores o de los roedores domésticos luego de una limpieza general. Si debieran ser manipulados (como, por ejemplo, en el laboratorio) sería indispensable indicar exámenes serológicos centinelas de colonias y uso de guantes y máscaras. La educación del público por los médicos, veterinarios y los dueños de comercio de animales es imperativa. Ha llegado el momento de llevar a cabo investigaciones prospectivas, multiinstitucionales y, tal vez, multinacionales, del alcance y la extensión de la infección congénita por VCML.

Dra. Leslie L. Barton

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003

Bibliografía

1. Jahrling PB, Peters CJ. Lymphocytic choriomeningitis virus: a neglected pathogenesis of man. Arch Pathol Lab Med 1992; 116:486-8.
2. Komrower GM, Williams BL, Stone PB. Lymphocytic Choriomeningitis in the newborn: probable transplacental infection. Lancet 1955; 1:697-8.
3. Barton LL, Mets MB. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: decade of rediscovery. Clin Infect Dis 2001; 33:370-4
4. Peters CJ. Personal communication.
5. Meyer HM Jr, Johnson RT, Crawford IP, Dascomb HE, Rogers NG. Central nervous system syndromes of "viral" etiology: a study of 713 cases. Am J Med 1960; 29:334- 47.
6. Tindall GT, Gladstone LA. Hydrocephalus as a sequel to lymphocytic choriomeningitis. Neurology 1957; 7:516-8.
7. Lewis JM, Utz JP. Orchitis, parotitis and meningoencephalitis due to lymphocytic choriomeningitis virus. N Engl J Med 1961; 265:776-80.
8. Barton LL, Budd SC, Morfitt WS, et al. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection in twins. Pediatr Infect Dis J 1993; 12:528-31.
9. Mets MB, Barton LL, Khan AS, Ksiazek TG. Lymphocytic choriomeningitis virus: an underdiagnosed cause of congenital chorioretinitis. Am J Ophthalmol 2000; 130:209- 15.
10. Larsen PD, Chartrand SA, Tomashek KY, Hauser LG, Ksiazek TG. Hydrocephalus complicating lymphocytic choriomeningitis virus infection. Pediatr Infect Dis J 1993; 12:528-31.
11. Sheinbergas MM, Pmashekas RS, Pikelite RL, et al. Clinical and pathomorphological data on hydrocephalus caused by prenatal infection with lymphocytic choriomeningitis virus. Zh Nevropatol Psikhiatr 1977; 77:1004-7.
12. Lewis VJ, Walter PD, Thacker WL, Winkler WG. Comparison of three tests for the serological diagnosis of lymphocytic choriomeningitis virus infection. J Clin Microbiol 1975; 2:193-7.
13. Lehmann-Grube F, Kallay M, Ibscher B, Schwartz R. Serologic diagnosis of human infections with lymphocytic choriomeningitis virus: comparative evaluation of seven methods. J Med Virol 1979; 4:125-36.
14. Gessner A, Lothar H. Homologous interference of lymphocytic choriomeningitis virus involves a ribavirin-susceptible block in virus replication. J Virol 1989; 63:1827-32.