

## **Lactante menor con fiebre persistente y visceromegalia**

Cecilia Ridaura-Sanz,\* Mercedes Macías\*\*

Recepción versión modificada 21/04/98; aceptación 06/05/98

Cuando ingresó por primera vez al Instituto, era un recién nacido de sexo masculino y 10 días de edad, producto del segundo embarazo y en control prenatal a partir del quinto mes. Había nacido por parto eutócico, atendido en medio hospitalario con peso de 3,180 gramos, se ignora Apgar.

Madre de 24 años de edad con antecedente de crisis convulsivas atribuidas a una probable cisticercosis cerebral. Durante el embarazo padeció infección de vías urinarias en el sexto mes de gestación, tratada con ampicilina.

Su padecimiento actual lo inicia el cuarto día de vida extrauterina, con lesiones maculopapulares en región malar, las cuales se generalizan en las siguientes veinticuatro horas. Después se agrega fiebre de 39°C, evacuaciones disminuidas de consistencia y lesiones gingivales blanquecinas. A su ingreso se encuentra peso de 3,360 gramos, talla de 49 centímetros y perímetro cefálico de 34 centímetros. Descamación fina de las cuatro extremidades respetando palmas y plantas, úlcera en paladar blando con bordes blanquecinos, faringe hiperémica, mucosa nasal edematosa y tórax bien ventilado. En abdomen peristalsis normal, borde hepático a 3-3-3 centímetros por debajo del borde costal y ausencia de esplenomegalia. Reflejos primarios normales (Cuadro I).

Evoluciona con fiebre intermitente de 38.5 a 39°C, remisión de la úlcera en paladar y de las lesiones dérmicas, manejándose únicamente con antitérmicos. Debido a la mejoría de las condiciones clínicas se da de alta dos semanas después de su ingreso.

Aparentemente asintomático durante un mes, al cabo del cual reinicia con fiebre de 39°C, lesiones pápulo eritematosas en cara, irritabilidad, rechazo al alimento y evacuaciones disminuidas de consistencia. Es atendido por médico particular quien detecta visceromegalia abdominal, palidez de piel y mucosas por lo que ingresa nuevamente al hospital a la edad de un mes y 25 días.

Se encuentra con peso de 3,375 gramos, temperatura de 38°C, palidez generalizada, discreta cianosis peribucal y acrocianosis. Irritable, placa eritematosa en puente nasal, mucosas orales bien hidratadas y lesiones blanquecinas en paladar. Fondo de ojo normal. Campos pulmonares limpios y bien ventilados; ruidos cardíacos normales. Hepatomegalia a 4-4-4 centímetros y esplenomegalia a 3 centímetros por debajo del borde costal. Resto negativo (Cuadro I).

Un gammagrama hepático mostró aumento de tamaño homogéneo de hígado y bazo. Radiografía de tórax con cardiomegalia, empastamiento del

\*Departamento de Patología

\*\* Servicio de Infectología.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Cecilia Ridaura-Sanz Instituto Nacional de Pediatría Av. Insurgentes Sur 3700-C col. Insurgentes Cuicuilco C.P. 04530

hilio y prominencia de arteria pulmonar. Radiografías de huesos largos con bandas de radiotransparencia, ensanchamiento de las metafisis y desmineralización. Un ecocardiograma en 2d y modo M resultó normal.

Cuadro I. Resultados de exámenes de laboratorio

	Primer ingreso	Reingreso	Control
<b>Biometría hemática</b>			
- Hemoglobina	19.6g/L	10.9g/L	7.4g/L
- Hematócrito	60%	33%	24%
- Leucocitos	7,7x10 <sup>9</sup> /L	10x10 <sup>9</sup> /L	6,6x10 <sup>9</sup> /L
- Linfocitos	36%		30%
- Monocitos	3%		
- Segmentados	61%		70%
- Plaquetas	300x10 <sup>9</sup> /L		40x10 <sup>9</sup> /L
<b>TP</b>			48%
<b>Pruebas funcionales hepáticas</b>			
- CPK		20	
- DHL		1,075	1500 UI/L
- F. Alc		133	125 UI/L
- TGP		51	340 UI/L
- TGO		165	790 UI/L
- BD			6.2mg/d
- BI			1.4mg/d
- Albúmina			1.8mg/d
- Globulinas			2.7mg/d
- Fosfatasa ácida			29mg/d
- Amonio			0.7mg/d
<b>Cultivos</b>			
- LCR			Negativo
- Sangre	S. epidermidis		Negativo
<b>Electrólitos</b>			
	Normales		
<b>IgM para</b>			
- Citomegalovirus	Negativo	Negativo	Positivo
- Herpes	Negativo	Negativo	
- Sarampión		Negativo	
- Hepatitis		Negativo	
- VIH		Negativo	
<b>Líquido cefalorraquídeo</b>			
- Proteínas		Xantocrómico	
- Glucosa		104 mgs%	
- PMN		42.5 mgs%	
		2%	

Las determinaciones de anticuerpos (IgM) contra citomegalovirus, herpes, sarampión, HIV y hepatitis resultaron negativas, así como las reacciones serológicas para sífilis (RPR) brucelosis y toxoplasmosis. Los estudios serológicos en el suero materno también resultaron negativos para HIV, brucelosis y sífilis.

La evolución del paciente fue tórpida con persistencia de la fiebre, aumento de la esplenomegalia a 7 centímetros, lesiones violáceas periorbitarias, equimosis en sitios de venopunción, ictericia y dificultad respiratoria progresiva. Una nueva radiografía de tórax mostró infiltrado reticulonodular.

Se realizó estudio de médula ósea en donde se observó celularidad y megacariocitos normales, relación E/L y E/G conservadas, serie mieloide con vacuolizaciones tóxicas y algunas células con hemofagocitosis.

A la tercera semana de internamiento el paciente presenta petequias periorbitarias, distensión abdominal progresiva, ascitis, aumento de la ictericia y crisis convulsivas tonicoclónicas generalizadas con periodos de apnea, por lo que se intuba.

Se trata con digoxina, furosemide, vitamina K y plasma fresco. Una nueva determinación de IgM contra CMV resultó positiva, por lo que se inició manejo con ganciclovir.

Al cuadro se agregó hiponatremia con sodio de 119mEq, acidosis persistente e hipoxemia. A pesar de estar con ventilación controlada, oliguria y paro cardiorespiratorio.

### Comentario clínico

Ante un recién nacido con hepatoesplenomegalia y fiebre de evolución subaguda, debemos considerar dos grupos de entidades: neoplásicas e infecciosas. Entre las primeras, dada la edad de inicio, se piensa en leucemia congénita o en tumores abdominales como el neuroblastoma y el hepatoblastoma, pero se descartan por los estudios de biometría hemática, médula ósea y gamagrafía hepática.

Por lo que respecta a las causas infecciosas hay que considerar aquellas enfermedades que se expresan casi desde el nacimiento y que tienen una evolución insidiosa con afección multiorgánica. Dentro de este grupo se encuentran las infecciones intrauterinas y los agentes que deben considerarse son los causantes de toxoplasmosis, sífilis, rubéola, citomegalovirus y herpes. La mayoría de estas infecciones se descartan con base en la serología negativa, tanto en el niño como en la madre. Sin embargo, las manifestaciones clínicas, radiológicas y la IgM positiva contra CMV, obligan a

considerar como primera posibilidad una enfermedad por citomegalovirus congénita. Esta enfermedad se presenta en el 1% de los recién nacidos, de los cuales sólo el 10% muestra alguna manifestación clínica. El involucramiento del hígado, al igual que la participación esplénica, son probablemente los hallazgos más constantes en la infección sintomática por citomegalovirus, con elevación discreta de las transaminasas e hiperbilirrubinemia, con patrón colangítico, debida a la infección de los conductos biliares por el virus. La ictericia puede tener fluctuaciones considerables y presentarse durante los primeros días de edad o durante los primeros tres meses, como en este caso. En este paciente llama la atención la presencia de ascitis, que es excepcional en niños con infección congénita por CMV así como el hallazgo de megacariocitos normales en la médula ósea, ya que lo esperado sería la disminución de esta serie por afección directa del virus que causa trombocitopenia y petequias, que son manifestaciones frecuentes en estos pacientes.

La neumonitis con la que cursó este paciente, si bien se presenta en menos del 1% de los casos podría explicar la dificultad respiratoria progresiva y la muerte.

La corioretinitis y la afección del sistema nervioso central son característicos de la infección congénita por citomegalovirus, pero su ausencia no la descarta. En este caso el fondo de ojo fué normal, pero no contamos con una TAC cerebral que nos permitiera excluir la presencia de microcalcificaciones.

Las manifestaciones clínicas señaladas, aunadas a una IgM positiva contra CMV, apoyan este diagnóstico, no obstante, debemos tener en cuenta que: 1.- Esta prueba fue realizada después de transfusión de plasma fresco, lo cual podría dar falsos positivos y 2.- La prueba en sí tiene una especificidad baja, que varía del 30 al 89%. Por lo tanto hubiera sido importante determinar por cultivo la presencia del virus en orina, que suele ser positiva en el 50% de los casos, en la médula ósea, o en la biopsia del hígado o del pulmón. Recientemente se ha documentado la utilidad de la reacción en cadena de polimerasa (PCR) para CMV en orina y suero con una especificidad mayor al 90%, así como la detección de Ag en tejidos que hace el diagnóstico aún en ausencia de un cultivo viral positivo.

Otra posibilidad diagnóstica es la tuberculosis congénita, entidad poco frecuente, ya que solo existen alrededor de 300 casos reportados en la literatura. Puede adquirirse por diseminación hematogena (transplacentaria), a través de la vena umbilical induciendo un complejo hepático primario; por aspiración de líquido amniótico infectado in útero, que resulta en infección pulmonar primaria, o ingestión del líquido amniótico infectado a través del canal del parto con afección gastro intestinal primaria. La infección tuberculosa congénita puede presentar manifestaciones clínicas poco después del parto, sin embargo, la mayoría presenta síntomas entre la segunda y la tercera semana de vida. Las manifestaciones clínicas varían en relación con el sitio y la severidad de las lesiones, en donde la hepatoesplenomegalia, la fiebre y la dificultad respiratoria, son los hallazgos más frecuentes en esta entidad. La ictericia con elevación de las transaminasas, la distensión abdominal, la ascitis y el exantema, que presentó este paciente, son manifestaciones poco frecuentes y se instalan en fases avanzadas de la enfermedad.

La radiografía de tórax es útil para apoyar el diagnóstico y en el caso que nos ocupa es compatible con esta entidad por el empastamiento mediastinal y el infiltrado retículo nodular, que se hizo aparente en el segundo ingreso. En la revisión de Hageman y col., 20 de 26 pacientes tenían alteración en la radiografía de tórax, mostrando en 16 de ellos un patrón miliar y en los 4 restantes cambios radiológicos inespecíficos. Las manifestaciones hematológicas que presentó este niño, tales como hemofagocitosis secundaria, anemia y plaquetopenia pueden presentarse en cualquiera de las infecciones congénitas particularmente de etiología viral. En la tuberculosis congénita son raras, se presentan en las etapas tardías del padecimiento y son datos de mal pronóstico por su elevada mortalidad.

Desafortunadamente en este paciente no se realizaron estudios como BAAR en lavado gástrico, aspirado endotraqueal, biopsia de hígado, cultivo de médula ósea, PPD (que aunque casi siempre es negativa al inicio, puede hacerse positiva entre las 6 y las 8 semanas), que hubieran sido de gran utilidad para establecer el diagnóstico. Por otro lado el examen histológico de la placenta probablemente hubiera sido de ayuda para la iden-

tificación del proceso fímico. Actualmente se cuenta con técnicas de diagnóstico rápido como las sondas de DNA, la reacción de polimerasa en cadena, con las que se obtienen resultados en 72 hrs; sin embargo, aún no se cuenta con estudios suficientes de especificidad y sensibilidad en niños.

En casos de sospecha de esta patología es necesario el estudio intencionado y exhaustivo de la madre, fuente obligada de contagio, ya que frecuentemente es asintomática, principalmente en casos de tuberculosis extrapulmonar.

### Comentario anatomopatológico

La autopsia se realizó en un lactante desnutrido, icterico, con petequias y equimosis en sitios de venopunción, con abdomen globoso por presencia de ascitis y acentuada hepatomegalia y esplenomegalia. Las serosas pleural, pericárdica y peritoneal presentaban lesiones blanquecinas de aspecto miliar distribuidas en la superficie parietal y en las vísceras torácicas y abdominales (Figura 1). Los pulmones se encontraron aumentados de peso, con pequeños nódulos blanquecinos mal delimitados, de 1 a 3 mm, (Figura 2) distribuidos en todo el parénquima.

Los ganglios linfáticos peribronquiales, mesentéricos y retroperitoneales tenían áreas de necrosis de color amarillento de aspecto caseoso. (Figura 3). El mismo tipo de lesiones se encontraron en ambas suprarrenales, en el hígado y en el bazo (Figura 4).

Al examen microscópico las lesiones descritas estaban constituidas por denso infiltrado de células grandes de tipo histiocítico/macrofágico con citoplasma abundante granular. Esta infiltración histiocítica era muy extensa en los pulmones, ocupando los alvéolos (Figuras 5 y 6) y en el espacio subaracnoideo. En otros órganos había, además, áreas de necrosis coagulativa con muy escasa respuesta inflamatoria.

Ocasionalmente se encontraron granulomas epitelioides mal organizados. La médula ósea presentaba disminución importante de todas las series con escasa maduración y focos de necrosis similar a la descrita. La tinción de Ziehl Neelsen mostró gran cantidad de bacilos ácido-alcohol resistentes en el interior de los macrófagos y libres en las áreas de

necrosis. (Figura 7). El cultivo postmortem fue positivo para *M. tuberculosis hominis*.

Con los hallazgos mencionados se estableció el diagnóstico de: tuberculosis neonatal generalizada con lesiones en pulmones, hígado, bazo, ganglios linfáticos, suprarrenales, páncreas, tiroides, hipófisis, piel, pleura, peritoneo, sistema nervioso central, próstata, epidídimo y testículos.

Después del diagnóstico de autopsia se estudió a la madre encontrándose una lesión tuberculosa cavitada en lóbulo pulmonar superior derecho, con esputo positivo para BAAR, por lo que fué tratada con triple antifímico obteniéndose buena respuesta.

La tuberculosis congénita se presenta generalmente en hijos de madres con enfermedad silenciosa, como en nuestro caso, y curiosamente los hijos de madres con tuberculosis activa sintomática pocas veces se infectan "in utero". La falta de síntomas en la madre durante el embarazo y el puerperio inmediato es uno de los factores que dificultan el diagnóstico en vida.

En el presente caso, la distribución miliar y generalizada de las lesiones, la ausencia de complejo primario en el hígado y la documentación de tuberculosis pulmonar activa y bacilífera en la madre, hace suponer que la infección del niño pudo ocurrir "in utero", por infección amniótica durante una fase de diseminación hematogena de la tuberculosis pulmonar materna o en el neonato inmediato por vía aerógena. Distinguir entre tuberculosis congénita o neonatal solo puede hacerse cuando se cuenta con el exámen histológico del endometrio, la placenta y sus membranas que demuestren lesiones fímicas en caso de tuberculosis congénita y su ausencia en el caso de adquisición postnatal. La diferencia entre uno y otro tipo no parece ser muy importante, ya que ambas ocurren en un huésped inmunológicamente inmaduro, con poca respuesta celular, lo que se manifiesta por la gran cantidad de bacilos intactos en el interior de los macrófagos, la escasa respuesta tisular y la ausencia de granulomas.

La tuberculosis en el recién nacido es una enfermedad con elevada mortalidad y pocas veces diagnosticada en vida. Esto podría explicar, en parte, que haya tan pocos casos informados aún en países endémicos ya que la gran mayoría de ellos solamente son detectados en el estudio postmortem (si hay pocas autopsias, estos casos



Figura 1. Aspecto del bloque de los órganos toracoabdominales en donde se aprecia acentuada hepatomegalia, esplenomegalia y múltiples gránulos blanquecinos distribuidos en la serosa visceral.



Figura 2. Corte sagital de ambos pulmones que muestran en el parénquima nódulos bien delimitados de 0.1 a 0.5 cms. Además hay adenomegalia mediastinal con necrosis de aspecto caseoso.

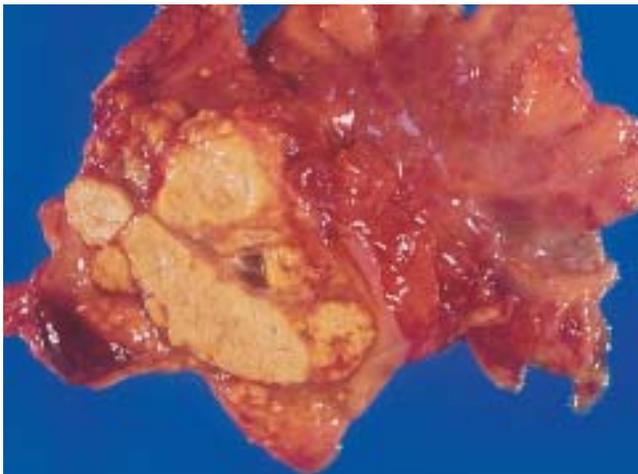


Figura 3. Necrosis caseosa extensa en ganglios mesentéricos.



Figura 4. Superficies de corte del hígado y del bazo que muestran nódulos blanquecinos similares a los descritos en pulmón.

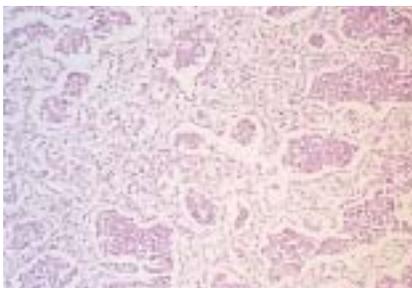


Figura 5. Micrografía de un corte histológico de pulmón que muestra los alveolos ocupados por células grandes redondas de abundante citoplasma (H.E 10x).

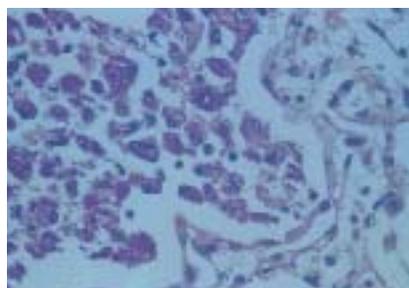


Figura 6. Células en el interior de los alveolos que muestran características morfológicas de células histiocíticas/macrofágicas con material granular en el citoplasma (HE 40x)

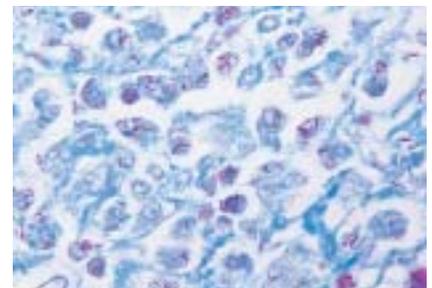


Figura 7. Macrófagos pulmonares con numerosos bacilos ácido-alcohol resistentes fagocitados. (Z.N. 40x)

se pierden). Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y similares a otras infecciones congénitas. Es importante hacer referencia a las lesiones cutáneas que estuvieron siempre presentes en este caso y que pocas veces se mencionan en la literatura. Además de los exámenes de laboratorio y de imagen ya mencionados para documentar la etiología tuberculosa, hay que recordar la utilidad del examen histiológico del tejido a través de una biopsia de piel, si hay lesiones cutáneas, de médula ósea, en caso de alteraciones hematológicas o de hígado, cuando hay hepatomegalia y datos de disfunción hepática.

### Lecturas recomendadas

**Hageman L, Shulman S, Schreiber M, Luck S, Yogev R.** Congenital tuberculosis. Critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures, *Pediatrics* 1980 66:980-4.

**Schaaf HS, Smith J, Donal PR, Stockalnd B.** Tuberculosis presenting in the neonatal period. *Clin Pediatr* 1989 28:474-5

**Asesi F, Otero MC, Perez-Tamarit D, Serrano E, Llanes S, Santos M.** Congenital tuberculosis, still a problem. *Pediatr Infect Dis J* 1990 9:223-4.

**Safiye Gogus, Hsmet Ulner, Zuhakcoren y col.** Neonatal tuberculosis *Pediatr Pathol* 1993;13:299-304.