

“Blueberry muffin”: Manifestación atípica de una infección congénita frecuente

Blueberry muffin baby: an atypical manifestation of a common congenital infection

Samantha Pérez-Cavazos¹, Erika del Carmen Ochoa-Correa², Edgar Pérez-Barragán³ y Adrián Hinojosa-Ramos²

¹Departamento de Epidemiología Hospitalaria e Infectología / Hospital Christus Muguerza Betania, Puebla, México.

²Departamento de Pediatría / Servicio de Neonatología; Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

³Departamento de Infectología, Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, México.

Ningún autor reporta algún tipo de conflicto de interés con este artículo.

Sin fuente de financiamiento externo.

Recibido: 8 de septiembre de 2022 / Aceptado: 17 de enero de 2023

Resumen

El síndrome “blueberry muffin” es una dermatosis maculopapular eritemato-violácea como resultado de una hematopoyesis extramedular. Se ha asociado con infecciones del espectro TORCH y causas no infecciosas. Presentamos el caso de un recién nacido pretérmino, quien desde el control prenatal presentó una ecografía con signos sugerentes de infección congénita por citomegalovirus (microcefalia, ventriculomegalia y calcificaciones intracerebrales). Al examen físico presentaba una dermatosis macular violácea compatible con síndrome “blueberry muffin”. Se detectó carga viral de citomegalovirus en orina (81,200 copias/ml) e inició tratamiento con ganciclovir, con desenlace fatal. La infección congénita por CMV debe considerarse ante el síndrome “blueberry muffin”; el adecuado abordaje diagnóstico debe ser oportuno y debe incluir antecedentes maternos y perinatales, así como estudios serológicos para infecciones por TORCH con el fin del inicio precoz de tratamiento para evitar complicaciones y secuelas.

Palabras clave: TORCH; citomegalovirus congénito; síndrome de blueberry muffin; niños; pediátrico

Abstract

Blueberry muffin syndrome is characterized by an erythematous-violaceous maculopapular dermatosis due to extramedullary hematopoiesis. This entity has been associated with TORCH spectrum infections and noninfectious causes. We present the case of a preterm newborn, who since the prenatal control gave an ultrasound with data suggestive of congenital infection by cytomegalovirus (microcephaly, ventriculomegaly, intracerebral calcifications). On physical examination, he presented a violaceous macular dermatosis compatible with blueberry muffin syndrome. Cytomegalovirus viral load was detected in urine (81,200 copies/ml), with fatal outcome. Congenital cytomegalovirus infection should be considered in the presence of a blueberry muffin syndrome; an adequate diagnostic approach that includes maternal and perinatal history is essential, as well as serology studies for diseases of the TORCH spectrum in order to start early with treatment and avoid major comorbidities.

Keywords: TORCH spectrum; congenital cytomegalovirus; blueberry muffin syndrome; children; pediatric

Introducción

La infección congénita por citomegalovirus (CMV) es considerada la infección viral congénita más común, con una prevalencia estimada al nacimiento de 0,2 a 0,6% en países desarrollados, mientras que en países de Latinoamérica, Asia y África la prevalencia aumenta entre 0,6 y 6,1%¹.

El 90% de los pacientes con esta infección congénita no presentan manifestaciones clínicas al nacimiento, mientras que el 10% restante tendrán una presentación sintomática, que va desde manifestaciones clínicas aisladas hasta la enfermedad diseminada con compromiso del sistema nervioso central.

La infección congénita por CMV es la segunda causa más frecuente de sordera neurosensorial, sólo por debajo de las causas genéticas² y

Correspondencia a:

Adrián Hinojosa
a.hinojosa.94@gmail.com

se estima que las discapacidades debidas a este virus, son mucho más frecuentes que otras afecciones como síndrome de Down, espina bífida o síndrome alcohólico fetal.

Las lesiones cutáneas representan una pequeña proporción (< 5%) de las anomalías en la infección sintomática y de todas ellas, una de las más infrecuentes se conoce como síndrome “blueberry muffin”³, manifestación inespecífica de una hematopoyesis extramedular en los recién nacidos, caracterizada por una dermatosis maculopapular eritemato-violácea. Tal síndrome puede ser resultado de infecciones congénitas del espectro TORCH, tales como: rubéola, CMV, sífilis o toxoplasmosis. Algunas causas no infecciosas son discrasias sanguíneas como la incompatibilidad Rh o ABO, transfusión feto-fetal, enfermedades genéticas como la esferocitosis hereditaria, neoplasias como mastocitosis, histiocitosis de células de Langerhans, neuroblastoma, rhabdomioma o leucemia, vasculitis o enfermedades neurológicas como el síndrome de Aicardi-Goutières^{4,5}.

A continuación, se presenta el caso de un neonato con una infección congénita por CMV con manifestaciones cutáneas de tipo “blueberry muffin”.

Caso clínico

Recién nacido (RN) de sexo masculino, producto de segunda gestación, hijo de una madre de 30 años, dueña de casa, sana, sin consumo de alcohol, tabaco o drogas. Tenía antecedentes gineco-obstétricos de dos gestaciones y dos cesáreas, inicio de vida sexual activa a los 18 años y tres compañeros sexuales. A las 10 semanas de gestación recibió la notificación del embarazo y a la semana siguiente, presentó un cuadro gripal inespecífico con rinorrea, congestión nasal y odinofagia de tres días de duración, para lo cual no recibió tratamiento. Durante la semana 12

se realizó la primera ecografía, que mostró la presencia de un feto único vivo con adecuada implantación, sin anomalías aparentes. A las 24 semanas de gestación se realizó un ultrasonido anatómico, el cual detectó restricción del crecimiento intrauterino, ventriculomegalia, calcificaciones intracerebrales, microcefalia, cardiomegalia y coartación aórtica, además de placentomegalia y oligohidramnios. Ante los hallazgos obtenidos en el ultrasonido se solicitó una serología por quimioluminiscencia para CMV por sospecha de infección materna que informó: IgG 474 UI/ml (> 8,0 UI/ml = reactivo), IgM 0,75 UI/ml (< 0,9 UI/ml = no reactivo). No se realizó estudio de avididad por falta de disponibilidad y la paciente rechazó procedimiento de amniocentesis en búsqueda de detección de CMV fetal. Ante los resultados serológicos obtenidos se decidió no administrar tratamiento antiviral a la madre.

El RN nació vía cesárea a las 35+2 semanas de gestación debido a inicio de trabajo de parto y signos de sufrimiento fetal. Al momento del nacimiento presentó hipotonía, cianosis generalizada y dificultad respiratoria por lo cual se realizó intubación orotraqueal. A la exploración física se observaron lesiones maculares azul-violáceas difusas en cara (Figura 1), extremidades (Figura 2) tórax y abdomen (Figura 3), implantación de cabello anterior alta androgénica, frente con pliegues cutáneos, fisuras palpebrales rectas, pabellones auriculares de implantación baja, hepatoesplenomegalia (Figura 3) y bolsa escrotal vacía con testículos en canal inguinal.

El paciente ingresó a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, en ventilación mecánica y con apoyo de aminas vasoactivas, para abordaje diagnóstico y terapéutico. Dentro de los hallazgos en los estudios complementarios se observó una hipertensión pulmonar severa, dilatación de cavidades derechas y coartación aórtica en la ecocardiografía; en el ultrasonido cerebral transfontanelar se



Figura 1. Lesiones maculares azul-violáceas difusas en cara. Lesiones en costra en zona del mentón. Microcefalia.



Figura 2. Lesiones equimóticas y máculas violáceas en extremidad inferior derecha.

documentó una dilatación de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo, aumento de ecogenicidad periventricular, migración cortical y leptomeninges engrosadas. Los exámenes de laboratorio analíticos mostraron la presencia de plaquetopenia (27,700 céls/mm³), hiperbilirrubinemia (11,9 mg/dl), hipoalbuminemia (1,3 g/dl), aumento de transaminasas (AST 645 UI/L, ALT 116 UI/L) y deshidrogenasa láctica (4851 UI/L). Debido al estado crítico del paciente, el estudio de imágenes con resonancia magnética, fondo de ojo y tamizaje auditivo (emisiones otoacústicas) no pudieron ser realizados. Se decidió iniciar manejo con ganciclovir intravenoso (12 mg/kg/día, fraccionado cada 12 h).

Durante su segundo día de vida extrauterina, el RN inició signos de colapso cardiogénico con deterioro progresivo del estado clínico, con mayor requerimiento de aminas vasopresoras y de parámetros ventilatorios, sin respuesta favorable. Presentó un paro cardiorrespiratorio, y a pesar de los esfuerzos en las maniobras de reanimación cardiaca, ocurrió el deceso. Posterior a su fallecimiento, se informó una carga viral de CMV en orina de 81,200 copias/ml (límite de detección 10 copias/ml), mediante RPC cuantitativa en tiempo real (LightCycler 2.0®).

Discusión

La manifestación dermatológica conocida como “blueberry muffin” fue descrita por primera vez durante la epidemia de rubéola congénita en E. U. A. en 1960. Se caracteriza por la presencia de un exantema generalizado con lesiones redondeadas maculo-papulo-nodulares de coloración variable rojo-purpúrica, generalmente con diámetro menor a 8 mm, que se localizan especialmente en cara, tronco y extremidades⁶. Esta manifestación representa una hematopoyesis extramedular que también es

posible observar en patologías no infecciosas como vasculopatías, alteraciones hematológicas, neoplasias como la leucemia mieloide aguda; y de carácter infeccioso, siendo las más comunes las infecciones congénitas del espectro TORCH^{7,8}. Esta producción de células sanguíneas se presenta de forma fisiológica durante la vida intrauterina, desde el periodo embrionario hasta el quinto mes de gestación y se realiza predominantemente en hígado, bazo y ganglios linfáticos, con menor síntesis en sitios como el timo, riñón, y dermis. Hasta el momento, se desconoce el mecanismo por el cual este proceso se llega a extender. Típicamente se ha asociado a anemia crónica como un mecanismo de compensación⁹. El caso presentado representa la infección congénita más común a nivel global, sin embargo, las manifestaciones cutáneas se presentan en menos de 5% de los pacientes, y el síndrome “blueberry muffin” representa la dermatosis menos frecuente de todas las lesiones posiblemente observadas^{10,11}.

El diagnóstico diferencial ante la presencia de un exantema “blueberry muffin” corresponde a un amplio espectro de enfermedades. Es imperativo interrogar de manera intencionada los antecedentes maternos y los síntomas sugerentes de una enfermedad infecciosa con mecanismo de transmisión transplacentaria, tales como fiebre, gastroenteritis, úlceras genitales, para orientarse a las infecciones TORCH. Sin estos antecedentes el diagnóstico pudiera dirigirse a descartar neoplasias como: neuroblastoma, leucemia mieloide aguda e histiocitosis de células de Langerhans; vasculopatías congénitas como los hemangiomas congénitos múltiples, linfangio-endoteliomatosis multifocal, y el síndrome del nevo gomo azul. Otras enfermedades reumáticas congénitas como el lupus eritematoso neonatal, el cual se presenta de manera frecuente con lesiones vasculares, pueden también simular esta manifestación¹².

La infección por CMV en adultos inmunocompetentes cursa frecuentemente de forma asintomática, pero ocasionalmente puede causar síntomas inespecíficos con malestar general, fiebre, mialgias y artralgias. En el caso presentado, la madre del paciente refirió que durante las primeras semanas de embarazo cursó con un cuadro gripal autolimitado. Se debe sospechar de una infección por CMV en una mujer gestante con un cuadro febril inespecífico, linfocitosis y/o el hallazgo de anomalías fetales en el ultrasonido¹³. Los factores de riesgo para la adquisición de CMV durante la gestación son: edad temprana (< 20 años), nivel socioeconómico bajo, ser trabajador en el área de la salud, inicio de vida sexual precoz y embarazadas que han proporcionado cuidados a niños pequeños infectados hasta un año antes del parto¹⁴. En este caso clínico, la madre no tenía algún antecedente que pudiera considerarse como factor de riesgo.

La transmisión intrauterina del CMV puede ocurrir en madres sin inmunidad preexistente que adquirieron



Figura 3. Hepatoesplenomegalia. Lesiones maculares azul-violetáceas en extremidades, tórax y abdomen.

la infección por CMV por primera vez durante el embarazo (infección primaria) o en mujeres con anticuerpos preexistentes contra el CMV, ya sea por reactivación de una infección materna previa o por la adquisición de una cepa viral diferente. El riesgo de transmisión vertical de CMV se incrementa a mayor edad gestacional (36% en el primer trimestre, 40% en segundo trimestre y 65% en tercer trimestre), sin embargo, el riesgo de efectos adversos fetales aumenta significativamente si la infección fetal ocurre durante la primera mitad del embarazo¹⁵. En nuestro caso clínico inferimos que la infección pudo ocurrir durante el primer trimestre de embarazo debido al cuadro clínico de sintomatología inespecífica al inicio de la gestación.

El tratamiento de la infección congénita por CMV es limitado, y las recomendaciones actuales en neonatos es el uso de ganciclovir vía intravenosa, por un periodo de seis semanas, con el objetivo de evitar o limitar las complicaciones neurológicas y auditivas que estos pacientes pueden presentar. En lactantes o niños mayores se puede utilizar valganciclovir vía oral teniendo resultados similares en la reducción de la carga viral al compararlo con ganciclovir¹⁶. En nuestro caso, el RN recibió terapia intravenosa con ganciclovir 12 mg/kg/día fraccionado en dos dosis cada 12 h, el tratamiento se inició desde el

momento del diagnóstico, sin embargo, el efecto sobre la reducción de la carga viral no se pudo corroborar debido a la mala evolución clínica del paciente.

Durante la revisión de la literatura médica reciente (últimos cinco años) podemos constatar que la presentación del exantema “blueberry muffin” en CMV congénito no es tan frecuente y solo se encuentran algunos casos reportados en Europa, África y E. U. A., sin embargo, en nuestro medio (América Latina) no existen publicaciones que hayan asociado esta anomalía cutánea con la infección congénita por CMV^{15,17,18}, de ahí la importancia de comunicar este caso.

Conclusión

Si bien la infección congénita por CMV es la enfermedad más frecuente del espectro TORCH, su asociación con el síndrome “blueberry muffin” suele ser poco común, por lo que ante la presencia de esta dermatosis en el RN no debemos descartar las demás posibilidades diagnósticas infecciosas o no infecciosas. Se destaca la importancia de la sospecha clínica, basada en los antecedentes maternos y prenatales, además del diagnóstico virológico en el RN, ya que muchos casos pueden pasar desapercibidos, retrasando el tratamiento y aumentando la morbi-mortalidad.

Referencias bibliográficas

- 1.- Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, Procaccianti M, Perrone S, Daccò V, et al. Congenital cytomegalovirus infection: Update on diagnosis and treatment. *Microorganisms* 2020; 8: 1-17. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101516>.
- 2.- Fowler K B, Boppana S B. Congenital cytomegalovirus infection. *Sem Perinatol* 2018; 42: 149-54. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.02.002>.
- 3.- Kabani N, Ross S A. Congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 2020; 221: S9-S14. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz446>.
- 4.- Gaffin J M, Gallagher P G. Picture of the Month-Quiz Case. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 1102. <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.11.1102>.
- 5.- Brisman S, Gonzalez M, Morel K D. Blueberry muffin rash as the presenting sign of Aicardi-Goutières syndrome. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 432-5. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.00947.x>.
- 6.- Kaleta K, Kłosowicz A, Juško N, Kapińska-Mrowiecka M. Blueberry muffin baby syndrome. A critical primary sign of systemic disease. *Postepy Dermatol Allergol* 2022; 39: 418-20. <https://doi.org/10.5114/ada.2022.115895>.
- 7.- Fortuny L R, Cabler S S, Hunstad D A, Yarbrough M L. Blueberry muffin rash, bilateral cataracts, and thrombocytopenia in a neonate. *Clin Chem* 2021; 67: 472-5. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa310>.
- 8.- Benmiloud S, Elhaddou G, Alaoui Z, Hida M, Bouharrour A. Blueberry muffin syndrome. *Pan Afr Med J* 2012; 13: 23. <https://doi.org/10.11604/pamj.2012.13.23.1790>.
- 9.- Rosada J, Bindi M, Pinelli M, Pandolfo C, Cassetti G, Castiglioni M. Hematopoiesis extramedular: ¿mecanismo compensador o síndrome clínico? Descripción de un caso y revisión bibliográfica. *An Med Interna (Madrid)* 2007; 24: 77-80.
- 10.- Martins S, Rocha G, Silva G, Calistru A, Pissarra S, Guimarães H. Blueberry muffin baby. A rare presentation of congenital cytomegalovirus infection. *Acta Med Port* 2011; 24 (Suppl 3): 703-8.
- 11.- Shah V H, Rambhia K D, Mukhi J I, Singh R P. Blueberry muffin baby with cytomegalovirus hepatitis. *Indian Dermatology Online J* 2019; 10: 327-9. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_291_18
- 12.- Mehta V, Balachandran C, Lonikar V. Blueberry muffin baby: A pictorial differential diagnosis. *Dermatol Online J* 2008; 14: 8. <https://doi.org/10.5070/d353q852nc>.
- 13.- Chuang N, Ramos H, Zelada R, López M, Villavicencio L, Peret L, et al. Cribado de infección por citomegalovirus congénito en recién nacidos de alto riesgo. *Rev Chilena Infectol* 2021; 38: 45-53. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182021000100045>.
- 14.- Romero H, Ruiz G, Contreras M. Infección congénita por citomegalovirus. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía* 2013; 22: 237-247. <https://doi.org/10.31260/repertmedcir.v22.n4.2013.751>.
- 15.- Monzón E, Tejada G, Oliva A. Citomegalovirus y gestación. Reporte de un caso en gestación gemelar. *Rev Peru Ginecol Obstet* 2019; 65: 87-92. <https://doi.org/10.31403/rpgo.v65i2157>.
- 16.- Mack I, Burckhardt M, Heininger U, Prüfer F, Schulzke S, Wellmann S. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in children of seropositive women. *Front Pediatr* 2017; 5: 1-8. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00134>
- 17.- Lacunza R, Zumalave I. Cardiomiopatía por citomegalovirus en el feto. Reporte de un caso. *Rev Peru Ginecol Obstet* 2019; 65: 367-71. <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2197>
- 18.- Yalaupari P, Arrellano J, Mancilla J, González E, Huerta J, Reyes, U et al. Coinfección congénita por sífilis y citomegalovirus. Reporte de caso neonatal. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2021; 38: 65-9.