

La infección intrauterina por Virus Zika causa malformaciones cerebrales y microcefalia: ¿La punta del iceberg?

Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg?

TRADUCCIÓN: MARIANA DEGANI*

Un inesperado incremento en el diagnóstico de microcefalia pediátrica y fetal ha sido reportado por la prensa brasileña recientemente. Los casos han sido diagnosticados en nueve estados brasileños por el momento. El 28 de noviembre del 2015, sólo en el estado de Pernambuco, se reportaron 646 casos. Aunque ha sido declarado el estado de emergencia sanitaria nacional, no hay información sobre las imágenes y los hallazgos clínicos de los casos afectados. Las autoridades están considerando distintas teorías detrás del "brote de microcefalia", incluida una posible asociación con la aparición de la enfermedad de virus Zika dentro de la región, cuyo primer caso fue detectado en mayo de 2015¹.

La enfermedad del Virus Zika es una entidad transmitida por un mosquito, estrechamente relacionada con la fiebre amarilla, el dengue, el virus de la encefalitis japonesa y el virus del Nilo Occidental². Fue identificada por primera vez en 1947 en el valle de Zika en Uganda y causa una enfermedad leve con fiebre, eritema y artralgia. Curiosamente, la

transmisión vertical al feto no ha sido reportada con anterioridad, aunque han sido descriptos dos casos de transmisión perinatal, que se presume ocurrieron en el momento del parto y causaron una enfermedad leve en los recién nacidos³.

Hemos examinado recientemente dos mujeres embarazadas provenientes del estado de Paraíba con diagnóstico de microcefalia fetal consideradas parte del "brote de microcefalia" que sufren síntomas relacionados con infección por Virus Zika. Aunque ambas pacientes tuvieron resultados sanguíneos negativos para virus Zika, la amniocentesis y PCR posteriores⁴, realizada luego del diagnóstico de microcefalia por ultrasonido fetal y analizada en la Fundación Oswaldo Cruz, Río de Janeiro, Brasil, fue positiva para virus Zika en ambos pacientes, probablemente representando los primeros diagnósticos de la transmisión intrauterina del virus. El análisis de secuenciación identificó en ambos casos un genotipo de origen asiático.

Caso 1

Se realizó un examen de ultrasonido fetal en la semanas 30.1 de gestación. La circunferencia cefálica (CC) era de 246 mm (2.6 SD por debajo de lo esperado) y el peso 1179 gs (percentil 21). La circunferencia abdominal (CA), longitud del fémur (LF) y Doppler transcraneal fueron normales para la edad gestacional como lo fue el tamaño de los ventrículos laterales. Las anomalías estaban limitadas al

* Docente SAUMB.

e-mail: mariana_degani@hotmail.com

Recibido: enero 2016; corregido y aceptado: marzo 2016

cerebro e incluían atrofia cerebral con calcificaciones gruesas que afectaban la sustancia blanca de los lóbulos frontales, incluyendo el lóbulo caudado, arterias lentículo-estriadas y el cerebelo. Se observaron también disgenesia de cuerpo calloso y vermis y agrandamiento de la cisterna magna (Figura 1).

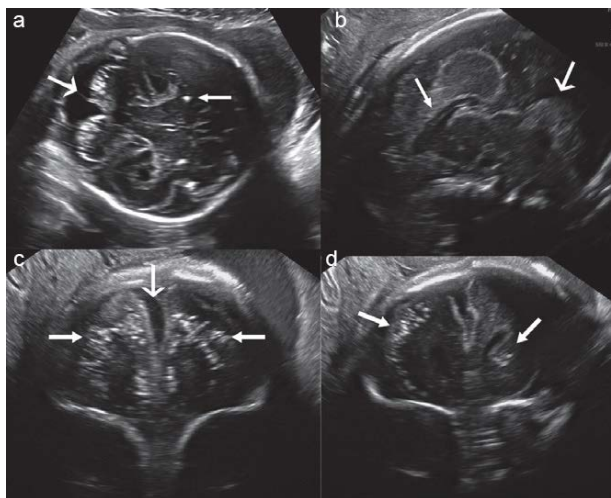


Figura 1 Caso 1: (a) la imagen de ultrasonido transabdominal axial muestra calcificaciones cerebrales con falla de visualización normal del vermis (flecha grande). También están presentes las calcificaciones en el parénquima cerebral (flecha pequeña). (b) la imagen sagital transvaginal muestra disgenesia del cuerpo calloso (flecha pequeña) y vermis (flecha grande). (c) el plano coronal muestra una amplia fisura interhemisférica (flecha grande) debido a una atrofia cerebral y calcificaciones bilaterales gruesas en el parénquima (flechas pequeñas). (d) Las calcificaciones son visibles en esta vista coronal posterior e involucran el núcleo caudado (flechas).

Caso 2

El examen de ultrasonido fetal se realizó a las 29.2 semanas de gestación. La CC fue de 229 mm (3.1 SD por debajo de lo esperado) y el peso fetal estimado fue de 1018 gs (percentil 19). La CA fue por debajo del percentil 3 pero la LF fue normal. Los hemisferios cerebrales se observaron marcadamente asimétricos con severa ventriculomegalia unilateral, desplazamiento de la línea media, adelgazamiento del parénquima en la dilatación lateral, falta de visualización del cuerpo calloso y desaparición del tálamo casi completa. El puente de Varolio y el tronco encefálico eran finos y continuos con una pequeña masa no homogénea en la posición de los ganglios de la base. Las calcificaciones cerebrales fueron más sutiles que en el Caso 1 y ubicadas alrededor de los ventrículos laterales y cuarto ventrículo. Presentaba

cataratas en ambos ojos y calcificaciones intraoculares, y uno de los ojos era más pequeño que el otro (Figura 2).

En el ínterin, en el estado de Paraíba, seis niños fueron diagnosticados con virus Zika, los mismos nacieron de madres que aparentemente tuvieron síntomas durante el embarazo, todos ellos con CC neonatal por debajo del percentil 10. Los neurosonogramas fetales mostraron dos casos con alteración del cerebelo y tres con calcificaciones cerebrales. Uno de ellos sufría artrogriposis grave.

Las infecciones intrauterinas que afectan al cerebro son relativamente raras; el citomegalovirus (CMV), toxoplasmosis, virus de herpes, sífilis y rubéola son los vectores más conocidos de enfermedad fetal. Entre los flavivirus sólo ha habido informes aislados de vinculación al virus de la encefalitis del Nilo Occidental con alteraciones del cerebro fetal⁵.

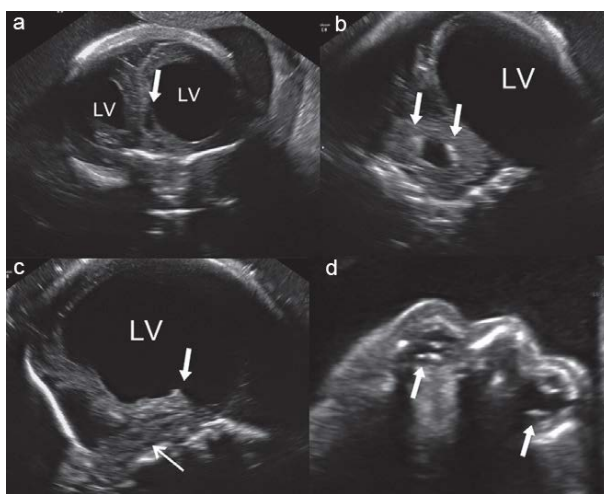


Figura 2 Caso 2: (a) Plano coronal anterior que muestra severa ventriculomegalia asimétrica con formación quística (flecha). (b) Plano coronal muestra un cuerno posterior del ventrículo lateral (VL) en plano coronal dilatado. Se observan calcificaciones en el cuarto ventrículo (flechas). (c) el tálamo está ausente (flecha) y el tronco encefálico y puente de Varolio son delgados y difíciles de visualizar (vista sagital). (d) Plano axial muestra calcificaciones en ambos ojos (flechas). Tenga en cuenta que el ojo proximal es muy pequeño y carece de referencias anatómicas normales.

En estos casos, la presencia de calcificaciones fue sugestiva de una infección intrauterina pero el daño severo del cerebelo, tronco encefálico y talamos raramente está asociado a esta causa. Ambos casos mostraron similitudes con infección por CMV pero con un patrón más severo y destructivo, y carecían

de los nódulos característicos para pensar en toxoplasmosis. Curiosamente, los casos de infección por el virus del Nilo Occidental fetal tiene características similares⁵.

Es difícil explicar por qué no ha habido casos reportados de infección fetal por el virus Zika hasta ahora, esto puede ser debido al sub-registro de casos, la pronta adquisición de inmunidad en áreas endémicas o debido a la rareza de la enfermedad. Debido a que han sido reportados cambios genómicos del virus⁶, la posibilidad de una nueva y más virulenta cepa, debe ser considerada.

Hasta que un mayor número de casos haya sido diagnosticado e histopatológicamente comprobado, la posibilidad de otras etiologías no puede descartarse. Al igual que con otras infecciones intrauterinas, es posible que los casos reportados de microcefalia representen sólo los niños con afectación más grave y los recién nacidos con enfermedad leve en lo que se comprometa no sólo el cerebro sino también otros órganos, aún no hayan sido diagnosticados.

Si los pacientes diagnosticados en otros estados se demuestran seropositivos para el virus Zika, representaría una grave amenaza para la salud que debería ser controlada de manera inmediata. Las autoridades brasileñas reaccionaron rápidamente al declarar un estado de emergencia sanitaria nacional. Como no se conoce ningún tratamiento médico para esta enfermedad, serán necesarias medidas eficaces para erradicar el mosquito y prevenir la propagación de la enfermedad a otros estados brasileños y al otro lado de la frontera⁷.

A. S. Oliveira Melo†, G. Malinger*‡, R. Ximenes§, P. O. Szejnfeld¶, S. Alves Sampaio** and A. M. Bispo de Filippis** †Instituto de Pesquisa Professor Joaquim Amorim Neto (IPESQ), Instituto de Saúde de Elpidio de Almeida (ISEA), Campinas Grande, Brazil; ‡Division of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, Lis Maternity Hospital, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; §Fetal Medicine Foundation Latinamerica – FMFLA, Centrus – Fetal Medicine, Campinas, Brazil; ¶FIDI - Fundacao Instituto de Ensino e Pesquisa em Diagnostico por Imagem, Departamento de Diagnostico por Imagem -DDI- UNIFESP, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; **Laboratorio de Flavivirus, Instituto O

swaldo Cruz – FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil
*Correspondence. (e-mail: gmalinge@gmail.com)
DOI: 10.1002/uog.15831

Bibliografía

1. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 1885–1886.
2. Ios S, Mallet HP, Leparac Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Medecine et maladies infectieuses* 2014; 44: 302 – 307.
3. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lorveau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 2014; 19.
4. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, Stanfield SM, Duffy MR. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008; 8: 1232–1239.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Intrauterine West Nile virus infection--New York, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 1135 – 1136.
6. Faye O, Freire CC, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JV, Diallo M, Zannotto PM, Sall AA. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8: e2636.
7. Goenaga S, Kenney JL, Duggal NK, Delorey M, Ebel GD, Zhang B, Levis SC, Enria DA, Brault AC. Potential for Co-Infection of a Mosquito-Specific Flavivirus, Nhumirim Virus, to Block West Nile Virus Transmission in Mosquitoes. *Viruses* 2015; 7: 5801–5812.