



Caso clínico neonatal

Dra. Griselda Berberian

Servicio de Infectología y Epidemiología Hospital de Pediatría JP
Garrahan

24/5/2019

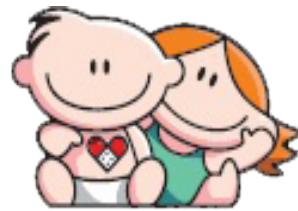
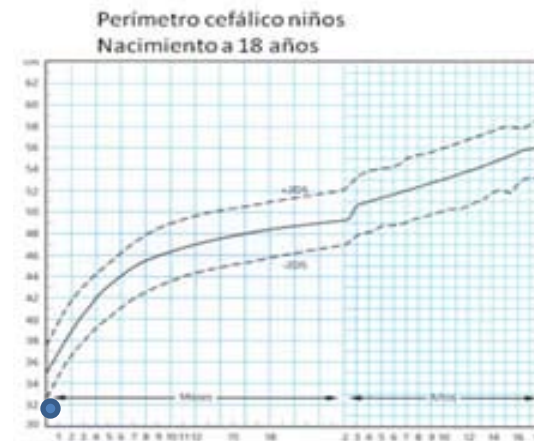


CASO CLINICO

- Recién nacida de 22 días de vida
- Derivada al servicio de Infectología para estudio por **microcefalia**
- Además presenta cardiopatía congénita (CIV+ductus) e hipoplasia RD



- RNTPAEG
- G1 de un embarazo controlado con serologías negativas y sin patología materna referida
- Niega drogas y alcohol
- PN: 3200 g
- Talla: 49 cm
- **PC: 31 cm (<3 DS)**
- Procedente de Tortuguitas , pcia de Bs As



¿En que causas pensaría?

- A. Metabólica
- B. Genética
- C. Infecciosa
- D. Tóxica
- E. B y C son correctas



¿En que causas pensaría?

- A. Metabólica
- B. Genética
- C. Infecciosa
- D. Tóxica
- E. B y C son correctas**



Causas de microcefalia

TABLA 1.- Etiología de las microcefalias congénitas (modificado de DeSilva M et al22)

1. Causas genéticas

Aberraciones cromosómicas numéricas, anillos, síndromes de microdelección y/o duplicación

Trisomía 13, 18, 21, etc.

Trisomía parcial 2q31.2-37.3 y monosomía 9p24.3

Cromosoma 13 en anillo

Microcefalia monogénica

Microcefalia autosómica recesiva (MCPH1-23)

Síndrome de Nijmegen breakage

Microcefalia autosómica dominante

Microcefalia ligada al cromosoma X

Síndrome de Aicardi-Goutieres

Síndrome de Cockayne

Síndrome de Cornelia de Lange

Síndrome de Rubinstein-Taybi

Síndrome de Feingold

Síndrome de Rett (congénito)

Síndrome de Mowat-Wilson

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Síndrome de Seckel)

Síndrome de ligasa IV

Mutación del gen *ATRX*

Mutación del gen *ARX*

Mutación en *POBP1*

Mutación del gen *ASNS*

Síndrome de Borjeson-Forssman-Lehmann

Deleción *TASP1*

Mutación del gen *PCDH12* protocaderina

Mutación *NDE1*

Mutación *COPB2*

Trastornos del Imprinting

Síndrome de Angelman

2. Causas metabólicas (de etiología genética)

Trastornos de la biosíntesis de colesterol

Mitocondriopatía (ej.: deficiencia de piruvato dehidrogenasa)

Trastornos congénitos de la glicosilación

Déficit de 3-fosfoglicerato deshidrogenasa (déficit de serina)

3. Factores exógenos

Infección intraútero: toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes simple, virus varicela zóster, sífilis, HIV, virus Zika, virus de la coriomeningitis linfocítica

Teratógenos: alcohol, cocaína, drogas antiepilépticas, intoxicación por plomo/ mercurio, radiación

Incidente disruptivo: ACV, muerte de mellizo intraútero, desprendimiento de placenta

Enfermedad materna: hiperfenilalaninemia, anorexia nerviosa materna, diabetes

Insuficiencia placentaria extrema

Cardiopatía congénita

4. Craniosinostosis



¿Qué signos y síntomas se asocian a etiología infecciosa?

- A. Microcefalia severa
- B. Compromiso ocular
- C. Hipoacusia
- D. Hepatoesplenomegalia
- E. Todas son correctas



¿Qué signos y síntomas se asocian a etiología infecciosa?

- A. Microcefalia severa
- B. Compromiso ocular
- C. Hipoacusia
- D. Hepatoesplenomegalia
- E. Todas son correctas**



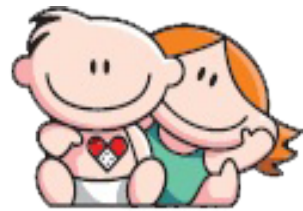
¿Qué signos y síntomas se asocian a una etiología infecciosa?

- Microcefalia severa
- Retraso de crecimiento intra-uterino (RCIU)
- Hydrops fetalis
- Compromiso ocular
- Hipoacusia
- Hepatoesplenomegalia
- Ictericia prolongada
- Cardiopatía congénita (ductus persistente/CIV)
- Hepatoesplenomegalia
- Ictericia prolongada
- Exantemas característicos



¿En que diagnósticos infectológicos pensaría en orden de frecuencia?

- A. CMV, toxoplasmosis, rubeola, Zika
- B. Sífilis, toxoplasmosis, chagas
- C. CMV, toxoplasmosis, Zika
- D. CMV, toxoplasmosis, rubeola
- E. CMV , rubeola, Zika



¿En que diagnósticos infectológicos pensaría en orden de frecuencia?

- A. **CMV, toxoplasmosis, rubeola, Zika**
- B. Sífilis, toxoplasmosis, chagas
- C. CMV, toxoplasmosis, Zika
- D. CMV, toxoplasmosis, rubeola
- E. CMV , rubeola, Zika

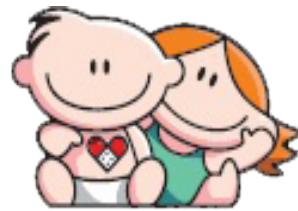


Tabla 2. Manifestaciones clínicas en el recién nacido según agente etiológico

	<i>Toxoplasma gondii</i>	Virus rubéola	Citomegalovirus	Virus herpes simplex	<i>Treponema pallidum</i>	Virus varicela-zoster	Sepsis bacteriana
RCIU	+	+	+	-	-	+	-
Erupción, petequias, púrpura	+	+	+	+	+	+	+
Ictericia	+	-	+	-	-	-	+
Hepato/esplenomegalia	+	+	+	+	+	+	+
Microcefalia	+	+	+	+	-	+	-
Hidrocefalia	+	+	+	-	-	-	-
Calcificaciones intracraneales	+	-	+	+	-	+	-
Corioretinitis	+	+	+	+	-	+	-
Cataratas	+	+	-	+	-	-	-
Hipoacusia	+	+	+	+	-	-	-
Cardiopatía congénita	-	+	-	-	-	-	-

RCIU: retraso en el crecimiento intrauterino. Ref. 5.



T

Toxoplasmosis



TBC

O

Sífilis

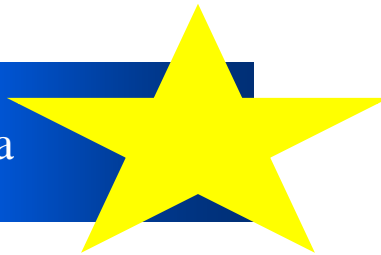


Enterovirus
Parvovirus B19
C. trachomatis
Paludismo

ETM: **ZIKA**

R

Rubeola



C

CMV



Chagas



H

Herpes simplex/VZV



Hepatitis A,B,C
HIV
HPV



¿Cómo estudiarlos ?

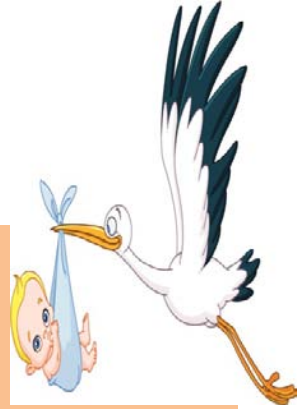


MADRE

- Antecedentes:
- Serologías embarazo
 - VDRL
 - TOXO
 - CHAGAS
 - HIV
 - HVB
- Otras: CMV,HVC, Rubeola,ETM

NIÑO

- Examen físico
- Fondo de ojo
- Evaluación auditiva
- Ecografía / TAC / RMN cerebral



Serologías pareadas



Estudios madre/ niño

	MADRE	BEBE
VDRL	+	
TOXOPLASMOSIS ✨	+ IgG/ IgM	+ IgG/ IgM
CHAGAS	+	
HIV	+	
HVB	+	
HVC	+	
CMV ✨	+ IgG/ IgM	+ PCR en orina
RUBEOLA ✨	+ IgG/ IgM	+ IgM
ETM: DEN –ZIKA-CHIK ✨	+ IgG/ IgM/ PCR Sangre y orina	+ IgG/ IgM/ PCR Sangre y orina
HERPES	Con clínica compatible: PCR de muestra biológica	Con clínica compatible: PCR de muestra biológica



¿Le pediría estudios para Zika?

- A. NO
- B. SI
- C. SOLO SI VIENE DE BRASIL
- D. SOLO SI TIENE COMPROMISO OCULAR,
AUDITIVO Y ARTROGRIPOSIS ASOCIADA

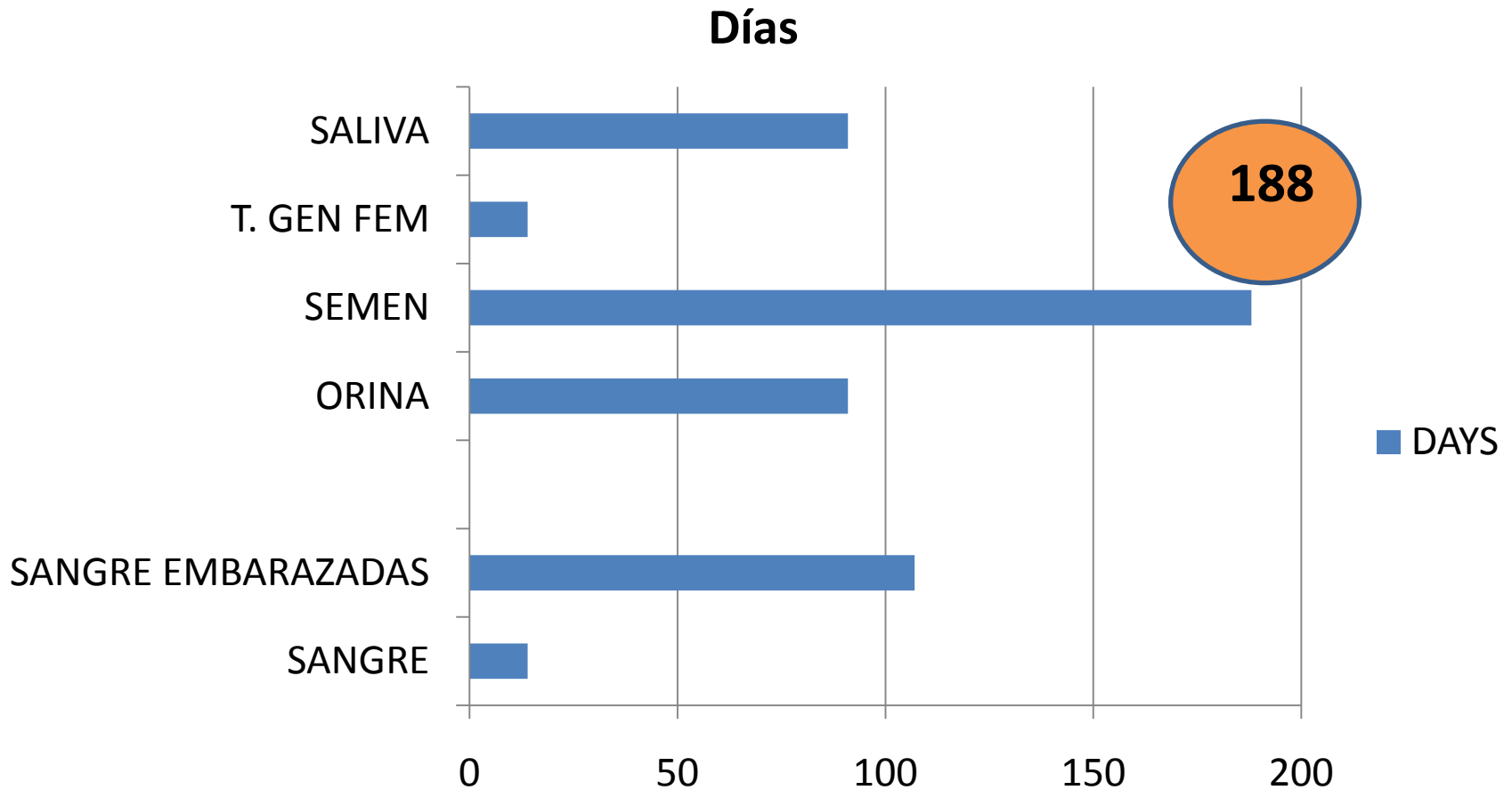


¿Le pediría estudios para Zika?

- A. NO
- B. SI**
- C. SOLO SI VIENE DE BRASIL
- D. SOLO SI TIENE COMPROMISO OCULAR,
AUDITIVO Y ARTROGRIPOSIS ASOCIADA



Tiempo de eliminación Viral



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 12, 2018

VOL. 378 NO. 15

Zika Virus Shedding in Semen of Symptomatic Infected Men

Paul S. Mead, M.D., M.P.H., Nisha K. Duggal, Ph.D., Sarah A. Hook, M.A., Mark Delorey, Ph.D.,
Marc Fischer, M.D., M.P.H., Dana Olzenak McGuire, Ph.D., Heidi Becksted, M.P.H., Ryan J. Max, M.P.H.,
Michael Anishchenko, Ph.D., Amy M. Schwartz, M.P.H., Wen-Pin Tzeng, Ph.D., Christina A. Nelson, M.D., M.P.H.,
Erin M. McDonald, Ph.D., John T. Brooks, M.D., M.P.H., Aaron C. Brault, Ph.D., and Alison F. Hinckley, Ph.D.

RESULTS

A total of 1327 semen samples from 184 men and 1038 urine samples from 183 men were obtained 14 to 304 days after illness onset. ZIKV RNA was detected in the urine of 7 men (4%) and in the semen of 60 (33%), including in semen samples from 22 of 36 men (61%) who were tested within 30 days after illness onset. ZIKV RNA shedding in semen decreased substantially during the 3 months after illness onset but continued for 281 days in 1 man (1%). Factors that were independently associated with prolonged RNA shedding included older age, less frequent ejaculation, and the presence of certain symptoms at the time of initial illness. Infectious ZIKV was isolated from 3 of 78 semen samples with detectable ZIKV RNA, all obtained within 30 days after illness onset and all with at least $7.0 \log_{10}$ ZIKV RNA copies per milliliter of semen.

CONCLUSIONS

ZIKV RNA was commonly present in the semen of men with symptomatic ZIKV infection and persisted in some men for more than 6 months. In contrast, shedding of infectious ZIKV appeared to be much less common and was limited to the first few weeks after illness onset. (Funded by the Centers for Disease Control and Prevention.)



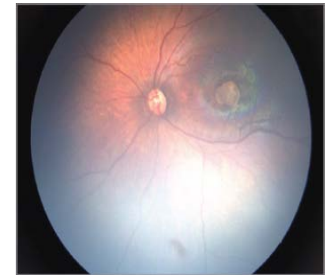
Síndrome de Zika Congénito: SZC

- **SNC: MICROCEFALIA**

Patología neuroimágenes



- **OCULAR: pigmento moteado focal, atrofia retiniana, coriorretinitis, hipoplasia de nervio óptico, hemorragia retiniana, microftalmia**



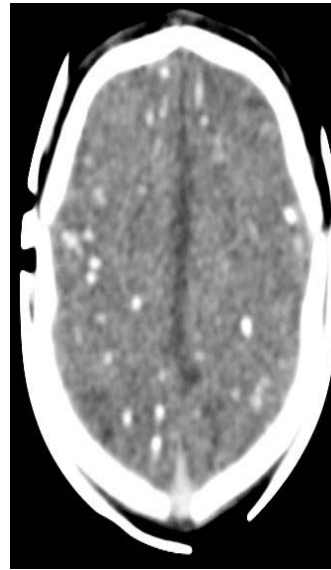
- **OSTEOARTICULAR: artrogriposis**

- **AUDITIVO: sordera neurosensorial**



Neuroimágenes

1. **Calcificaciones subcorticales**
2. Atrofia cerebral
3. Hidranencefalia
4. Hemorragia cerebral
5. Lisencefalia
6. Paquigiria
7. Ausencia de cuerpo calloso
8. Displasia cerebral
9. Anomalías de la sustancia blanca
10. SECUENCIA DE DISRUPCION CEREBRAL



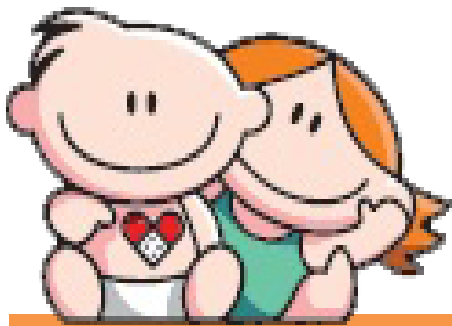
LEVE



MODERADO

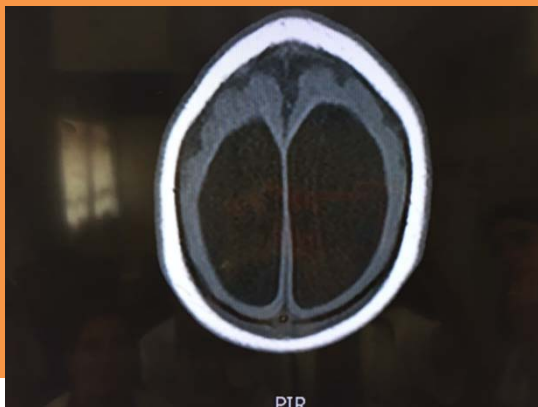


SEVERO



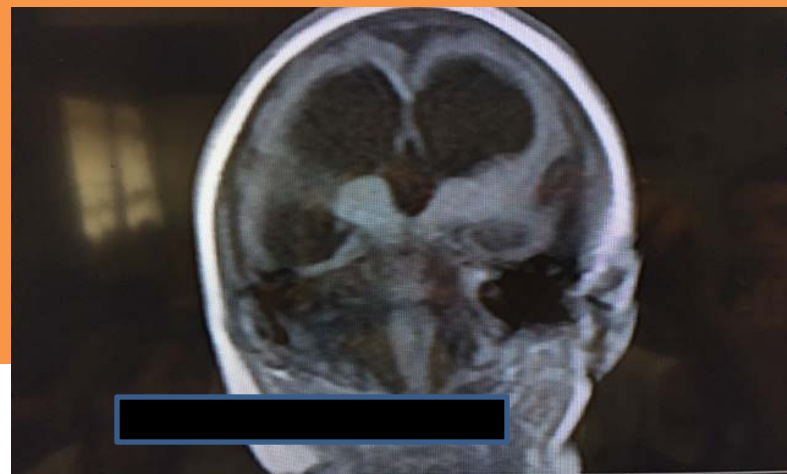
Síndrome de Zika Congénito

- Niño de 2 años de edad
- Consulta por daño neurológico severo a estudiar etiología
- Antecedente de rash en 2 trimestre
- Procedente de Venezuela



2017

IgG positivo ZIKAV



EMERGENTES Y REEMERGENTES LAS AMERICAS- ARGENTINA

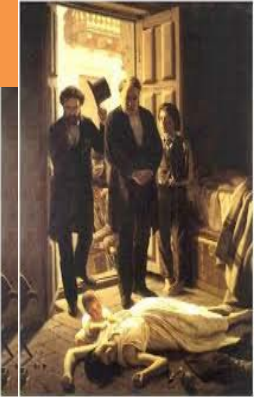
FIEBRE AMARILLA

Año 1871
2008-9

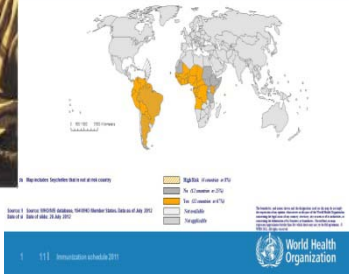
P
A
R
A
G
U
A
Y

B
R
A
S
I
L

1



Countries/Territories Using Yellow Fever Vaccine in National Immunization Schedule



DENGUE

Dic 1990

2009-2010
2015-2016

2

B
R
A
S
I
L

CHIKUNGUNYA

DIC 2013
Febrero 2016

C
A
R
I
B
E

3

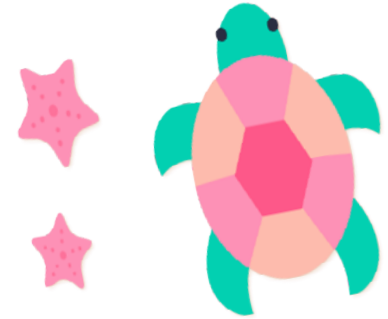
ZIKA

MAYO 2015
Marzo 2016

4

B
R
A
S
I
L

EMERGENTES Y REEMERGENTES LAS AMERICAS- ARGENTINA



Fiebre amarilla

Chikungunya

América

Dengue

Zika

Argentina

2008-
2009

2009-2010
2015-2016

2016

EPIDEMIOLOGIA ARGENTINA: ZIKA 2016-2018



	TOTAL País	PROCEDENCIA	SZC	PROCEDENCIA SZC autóctono	SZC IMP
2016	26	Córdoba 1 Tucuman 25	1	Tucumán	
2017	201	Salta: 150 Chaco: 44 Formosa: 6 Santa Fé: 1	1 2	Santa Fé Salta	
2018	57 284 casos	Salta: 56 PBA: 1 (La matanza)	1	Salta	3

Desde la emergencia en Argentina del virus Zika en 2016 se notificaron **8 casos** de SZC, de los cuales 5 fueron autóctonos correspondientes a las provincias de Salta (3), Tucumán (1) y Santa Fé (1)



ETM: ENVIO DE MUESTRA AL LABORATORIO

Dengue-Chikungunya

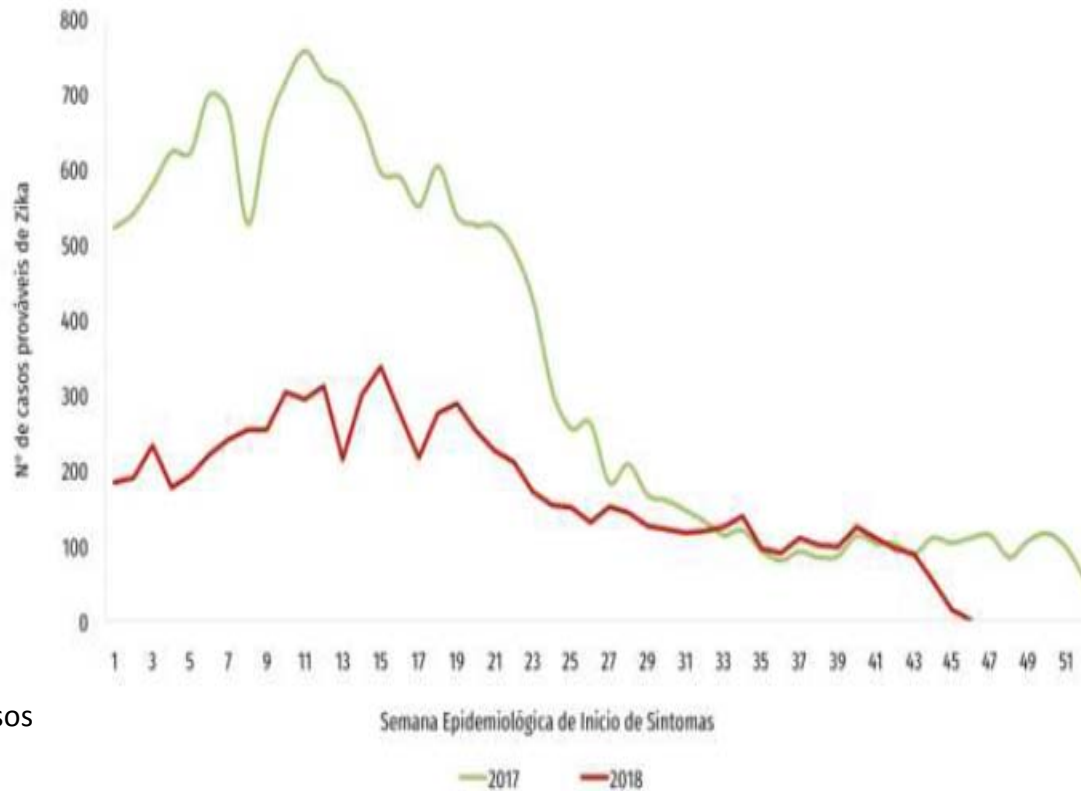


Zika



BRASIL: EPIDEMIOLOGIA DZC 2017- 2018

Gráfico 3. Casos probables notificados de enfermedad por el virus Zika según SE de inicio de síntomas hasta SE 46. Brasil, 2017- 2018.



2018: 8.000 casos

Descenso del numero de casos...

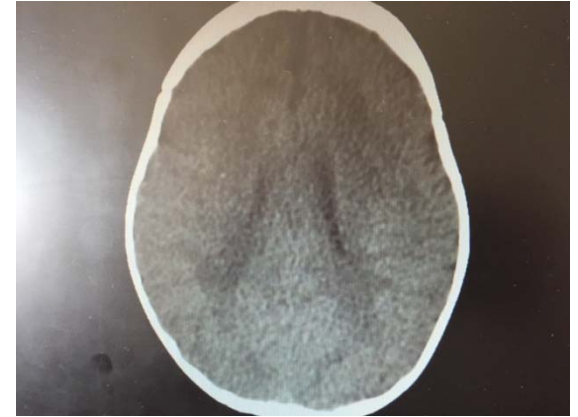


Siguiendo con la paciente.....

Evaluación oftalmológica: NORMAL

Evaluación auditiva: NORMAL

TAC cerebral: calcificaciones aisladas



Serologías negativas maternas para VIH VDRL CHAGAS
TOXOPLASMOSIS, HVB, HVC, ZIKA.

Rubeola, Herpes y CMV IgG positiva

Serologías de Malena : IgM negativa para
rubeola, herpes, Zika y CMV.



¿Con estos resultados, descartan microcefalia de causa infecciosa?

- A. SI
- B. No
- C. No sé

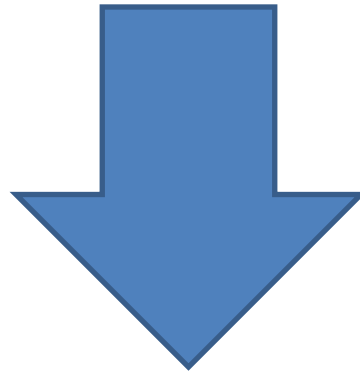


¿Con estos resultados, descartan microcefalia de causa infecciosa?

- A. SI
- B. No**
- C. No sé



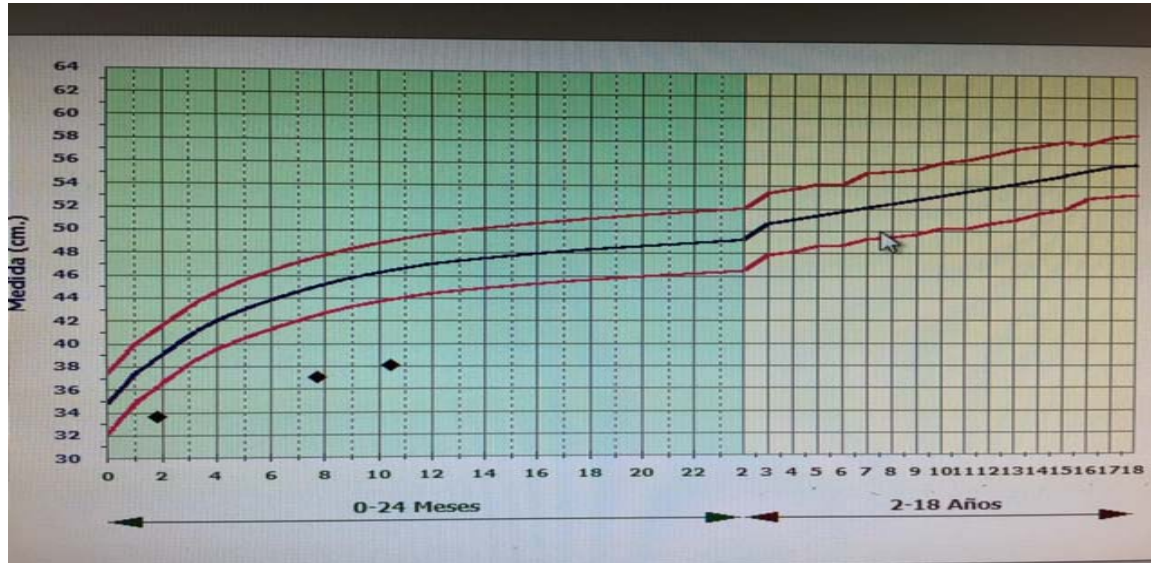
Tiene viruria positiva para CMV con tarjeta neonatal positiva para CMV confirmando el diagnóstico de infección congénita por Citomegalovirus



INICIA TRATAMIENTO ANTIVIRAL



Evolución

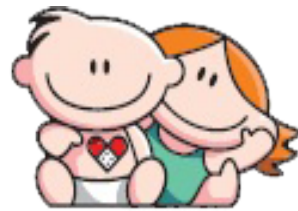


- Valganciclovir: 6 m
- Cateterismo por DAP
- Estudio cromosómico normal
- Estudio genético MLPA 22q11.2 pendiente



Microcefalia

- Frecuencia: 2-12/10.000 RNV **6-10% causa infecciosa**
Brasil: 4,2-8,2/100 RNV 2012-2015 Brasil
- Puede ser congénita (primaria) o adquirida (secundaria).
- La primaria es generalmente por alteración en la neurogénesis, o bien por muerte de la neurona progenitora.
- La secundaria es por alteraciones en la maduración neuronal.
- Pronóstico: discapacidad intelectual, retraso de desarrollo, epilepsia, parálisis cerebral y trastornos oftalmológicos/ auditivos.



Causas de microcefalia

INFECCIOSAS: Infecciones intrauterinas

No infecciosas: **GENETICA**, metabólica, tóxicos, hipoxia.....

En el 50% no se llegaba al diagnóstico



PRUEBAS GENETICAS: hibridización comparativa matriz genómica (Array- CGH), secuenciación del exoma (**15-52%**)



Causas de microcefalia

TABLA 1.– Etiología de las microcefalias congénitas (modificado de DeSilva M et al22)

1. Causas genéticas

Aberraciones cromosómicas numéricas, anillos, síndromes de microdelección y/o duplicación

Trisomía 13, 18, 21, etc.

Trisomía parcial 2q31.2-37.3 y monosomía 9p24.3

Cromosoma 13 en anillo

Microcefalia monogénica

Microcefalia autosómica recesiva (MCPH1-23)

Síndrome de Nijmegen breakage

Microcefalia autosómica dominante

Microcefalia ligada al cromosoma X

Síndrome de Aicardi-Goutieres

Síndrome de Cockayne

Síndrome de Cornelia de Lange

Síndrome de Rubinstein-Taybi

Síndrome de Feingold

Síndrome de Rett (congénito)

Síndrome de Mowat-Wilson

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Síndrome de Seckel)

Síndrome de ligasa IV

Mutación del gen *ATRX*

Mutación del gen *ARX*

Mutación en *POBP1*

Mutación del gen *ASNS*

Síndrome de Borjeson-Forssman-Lehmann

Delección *TASP1*

Mutación del gen *PCDH12* protocaderina

Mutación *NDE1*

Mutación *COPB2*

Trastornos del *Imprinting*

Síndrome de Angelman

2. Causas metabólicas (de etiología genética)

Trastornos de la biosíntesis de colesterol

Mitocondriopatía (ej.: deficiencia de piruvato dehidrogenasa)

Trastornos congénitos de la glicosilación

Déficit de 3-fosfoglicerato deshidrogenasa (déficit de serina)

3. Factores exógenos

Infección intraútero: toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes simple, virus varicela zóster, sífilis, HIV, virus Zika, virus de la coriomeningitis linfocítica

Teratógenos: alcohol, cocaína, drogas antiepilépticas, intoxicación por plomo/ mercurio, radiación

Incidente disruptivo: ACV, muerte de mellizo intraútero, desprendimiento de placenta

Enfermedad materna: hiperfenilalaninemia, anorexia nerviosa materna, diabetes

Insuficiencia placentaria extrema

Cardiopatía congénita

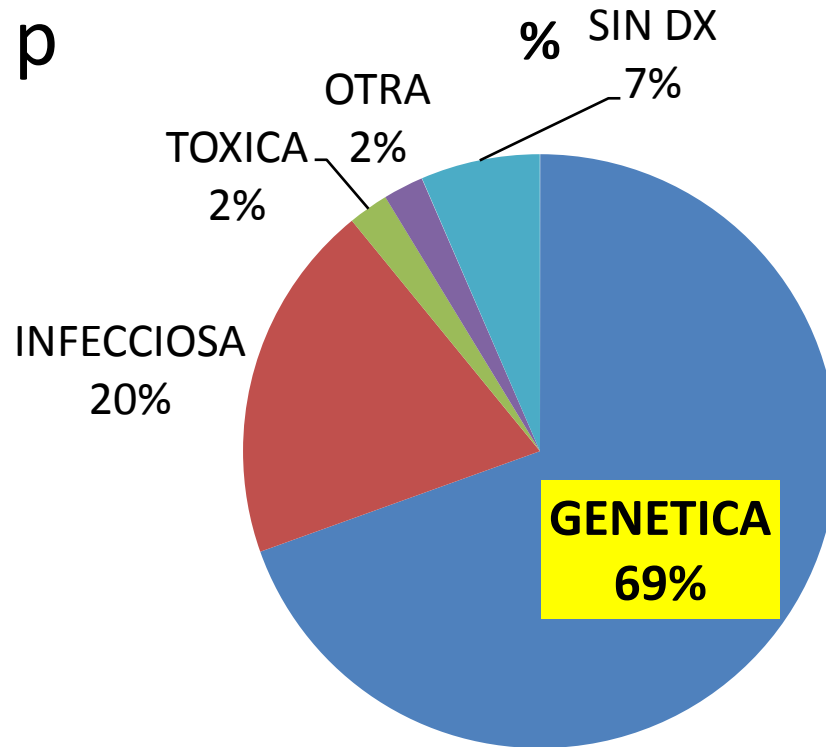
4. Craniosinostosis

>50%
causa
genética



Causas de microcefalia en Argentina

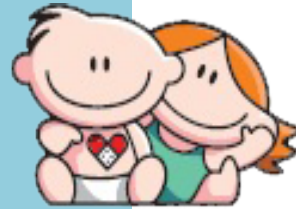
- N: 205 p



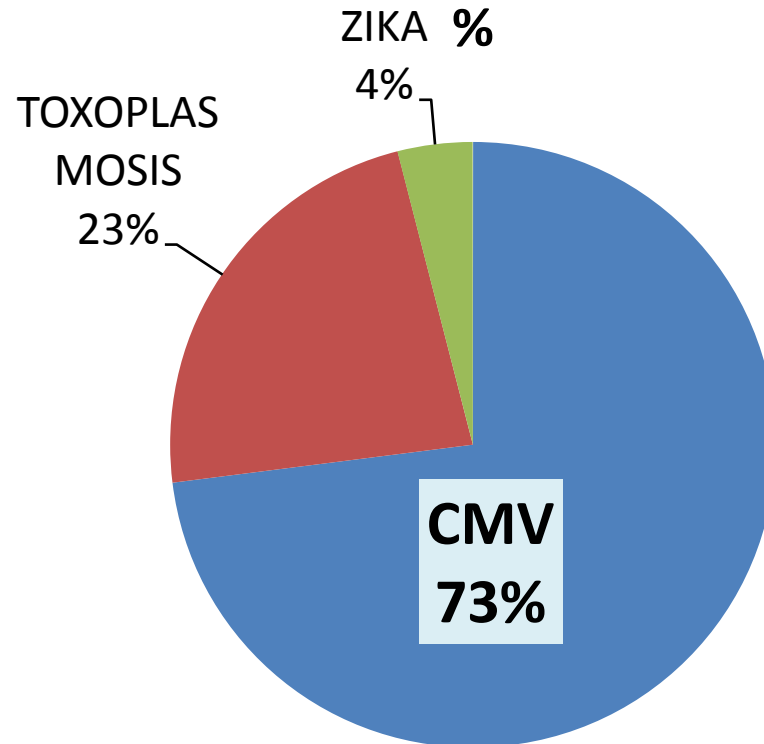
Congreso Sociedad Argentina de Neurología 2012



Causas de microcefalia :derivados a Infectología HPG 2017-2019



N: 55 p (22 infecciones)



Datos no publicados

Infecciones congénitas y frecuencia/ RNV

	ALTOS RECURSOS	BAJOS Y MEDIANOS RECURSOS	
CMV	0,7 /100	1-5	X 5
TOXOPLASMOSIS	1,5/1000	3,4/1000	X 2
RUBEOLA.....			



Los últimos casos endémicos de rubéola y síndrome de rubéola congénita se registraron en el año **2009**.

Desde la eliminación, hasta diciembre de 2018 se detectaron 4 casos confirmados, los últimos dos en el año 2014 en la ciudad de Buenos Aires.



Lunes 13 de Mayo de 2019



Se confirmó un caso de rubéola en la provincia de Córdoba en un hombre de 27 años que había vuelto de China

La confirmación de un caso de rubéola importado, en la provincia de Córdoba, por la Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación despertó nuevamente preocupación frente al regreso de enfermedades erradicadas e instó a los equipos de salud del país a intensificar la vigilancia epidemiológica. Argentina había logrado eliminar la circulación del virus de la rubéola gracias a las acciones sistemáticas de vacunación. El caso de un hombre de 27 años, extranjero, que había regresado de viaje a comienzos de abril de China



Conclusiones



- La microcefalia es poco frecuente
- Requiere del estudio multidisciplinario
- La causa genética es la mas frecuente
- CMV es el primer agente etiológico de causa infecciosa
- **La rubeola es la única Inmunoprevenible**





TRABAJAR EN EQUIPO

Muchas gracias

