

Hidranencefalia en un recién nacido por toxoplasmosis congénita

BEATRIZ GAETE M.¹, ALBERTO ESTAY N.², TOMÁS MESA L.³

1. Pediatra, Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Neonatólogo, Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.
3. Neurólogo infantil, Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

ABSTRACT

Hydroanencephalia in a newborn due to congenital toxoplasmosis

A case is described of a full-term newborn with hydroanencephalia due to congenital toxoplasmosis. Prenatal diagnosis had been made. The infection was supposedly acquired in the early stages of the pregnancy, the mother presented positive serology for active infection. The newborn presented elevated specific IgM. Fetal and newborn MRI was compatible with hydranencephalia. The newborn presented macrocephalia, cataracts, abnormal archaic reflexes, hypotonia, thermoregulation abnormalities, and altered spinal fluid. Due to the severity and rarity of this clinical picture, and an absence of a national detection program, the possibility of offering mothers the possibility of detecting this illness is highlighted.

(**Key words:** Hydroanencephalia, fetal infections, congenital toxoplasmosis).

Rev Chil Pediatr 2011; 82 (5): 419-425

RESUMEN

Se presenta el caso de un recién nacido de término con hidranencefalia por toxoplasmosis congénita con diagnóstico prenatal, el cual habría adquirido su infección en forma precoz durante el embarazo. Destaca madre con serología positiva para infección activa. Recién Nacido (RN) con IgM específica elevada. Resonancia Magnética fetal y del neonato compatible con hidranencefalia. RN con macrocefalia, catarata, reflejos arcaicos anormales, hipotonía, alteración del la termorregulación y LCR alterado. Frente a la gravedad y lo inusual del cuadro clínico y considerando la ausencia de un programa nacional de tamizaje se destaca la importancia de ofrecer a la madre embarazada la posibilidad de detección precoz y prevención de esta enfermedad frente a las severas complicaciones neurológicas de esta infección congénita.

(**Palabras clave:** Hidroanencefalia, infecciones fetales, toxoplasmosis congénita).

Rev Chil Pediatr 2011; 82 (5): 419-425

Trabajo recibido el 05 de mayo de 2011, devuelto para corregir el 04 de julio de 2011, segunda versión el 20 de septiembre de 2011, aceptado para publicación el 22 de septiembre de 2011.

Correspondencia a:
Tomás Mesa L.
E-mail: tmesa@med.puc.cl

Introducción

La toxoplasmosis es una zoonosis de distribución mundial producida por el parásito *Toxoplasma gondii*, (TG) infecta a aves y otros mamíferos, siendo su huésped definitivo el gato y otros felinos.

El ser humano puede adquirir la infección por la ingestión de los ooquistes presentes en las carnes mal cocidas, por la manipulación e ingestión de los quistes presentes en las fecas de felinos, transfusión de sangre, trasplante de órganos o en forma vertical por transmisión transplacentaria¹. La mayoría de las veces, (80-90%), se presenta en forma asintomática o como una enfermedad oligosintomática e inespecífica. Sin embargo, la infección congénita adquirida vía transplacentaria, es capaz de producir distintas manifestaciones, cuya compromiso clínico va depender del momento de transmisión de TG. Puede presentarse como un aborto, mortineonato o una infección que puede ser desde asintomática a presentar diversos grados de gravedad².

La incidencia en los años setenta era de 1 por cada 1 000 a 4 000 recién nacidos (RN)³. Actualmente, la incidencia de infección primaria a nivel mundial durante el embarazo se estima en 0,1 a 1%. En Chile, entre los años 1982 y 1994, se observó una serología positiva de

un 37% en una muestra estudiada en población sana menor de 30 años⁴. Con una incidencia de infección congénita estimada en 1/1 000 RN vivos³.

Se presenta un caso clínico de toxoplasmosis congénita, con el objeto de ilustrar la gravedad del cuadro clínico y especialmente sensibilizarse a una situación que no debería suceder en los tiempos actuales.

Caso clínico

Recién nacido de término de sexo masculino, hijo de padres sanos no consanguíneos y madre de 28 años de edad con antecedente de aborto previo 6 años atrás por huevo anembrionado. Embarazo controlado con ecografías seriadas, a las 34 + 5 semana de gestación se pesquiza hidrocefalia marcada y se inició estudio de TORCH con serología materna positiva para infección activa. No se ofreció tratamiento antiparasitario en esa oportunidad. A las 34 semanas de gestación, resonancia magnética fetal demostró hidranencefalia con troncoencéfalo conservado, cerebelo pequeño y algunas estructuras diencefálicas presentes (figura 1a y b).

La madre decidió controlarse en red de salud de la Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC) e inicia tratamiento antiparasita-

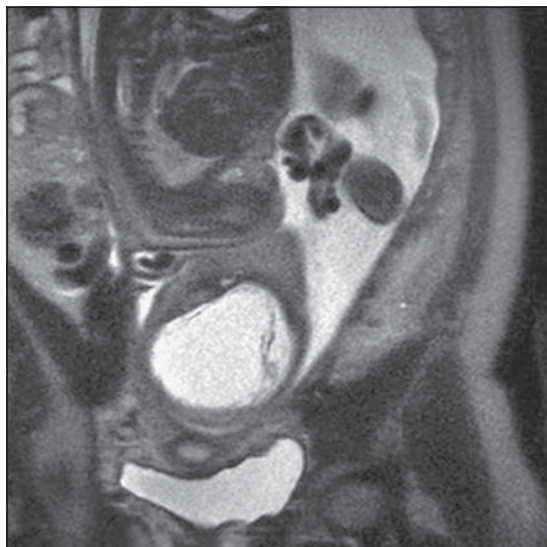


Figura 1a.



Figura 1b.

rio durante el tercer trimestre de gestación.

Paciente nació por cesárea programada a las 40 semanas debido a macrocefalia, Apgar 8-9 con peso de nacimiento 4 070 gramos, talla 52 centímetros y perímetro craneano PC: 39 centímetros (> + 2 DS). En buenas condiciones se hospitalizó para estudio.

RN con IgM específica e IgG 4 351 UI/ml, siendo el límite de corte en 8 UI/ml, lo que confirmó infección reciente por *T. gondii*. Se inició tratamiento antiparasitario con pirimetamina 1 mg/kg/día y sulfadiazina 100 mg/kg/día. Además recibió leucovorina para protección medular. Durante el tratamiento se observa alza leve de transaminasas que se mantuvieron estables, sin mayor compromiso hepático ni medular. TAC cerebral sin contraste mostró hidrocefalia triventricular acentuada y marcada atrofia del parénquima cerebral. Líquido céfalo-raquídeo por punción ventricular, mostró proteínas 974 mg/dl, pandy +++, glucorraquia 26 mg/dl, glóbulos blancos 8, predominio monomorfos y glóbulos rojos 30. En este contexto recibió además prednisona 1 mg/kg/día como antiinflamatorio. Por proteinorraquia elevada se difirió instalación de derivación ventricular.

Se diagnosticó catarata corticonuclear densa bilateral que impidió visualización de polo posterior, no pudiéndose descartar coriorretinitis.

Durante la hospitalización se realizó electroencefalograma caracterizado por actividad de base de bajo voltaje compuesto por potenciales rápidos simétricos sobre ambas convexidades, no observándose actividad epileptiforme ni patrón de crisis. El paciente no presentó episodios convulsivos durante la estadía hospitalaria (figura 2).

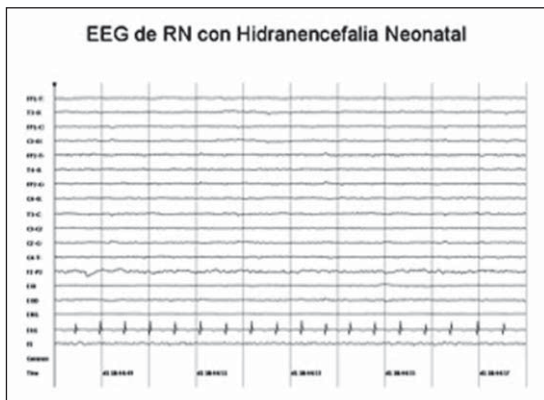


Figura 2. EEG.

me ni patrón de crisis. El paciente no presentó episodios convulsivos durante la estadía hospitalaria (figura 2).

Al examen neurológico destacaba un RN con menor cantidad de movimientos gráciles, especialmente en extremidades inferiores que se encontraban en extensión, irritable, reactivo a estímulos, llanto agudo, fontanelas amplias, abombadas, suturas separadas mayor a 1 cm, succión débil, hipotonía generalizada leve, reflejos osteotendíneos presentes, clonus aquileano bilateral agotable, respuesta plantar extensora bilateral, reflejos espinal, marcha, acomodación ausentes, reflejo de Moro incompleto simétrico, reflejo plantar y palmar presentes y PC: 39 centímetros al cuarto día de vida (figura 3).

Paciente evolucionó en su primera semana de vida con PC estable, sin signos sugerentes de hipertensión endocraneana, pero con alteración de la termorregulación y mala succión, siendo necesario alimentar por sonda orogástrica y luego por sonda nasoyeyunal. Se recurrió a técnicas de neurorehabilitación ya que la presencia de troncoencéfalo permite este tipo de adiestramiento para mejorar mecanismos de succión.

A los 10 días de vida se observó mayor irritabilidad y aumento del PC: 0,8 cm en 5 días, sin compromiso hemodinámico, solicitándose nueva evaluación neurológica, neuroquirúrgica y RMN cerebral, para precisar y corroborar el diagnóstico de hidranencefalia y así definir el pronóstico y medidas terapéuticas razonables. RMN cerebro mostró hidranencefalia (figura 4) y mediante secuencia TOF (time of flight)



Figura 3.

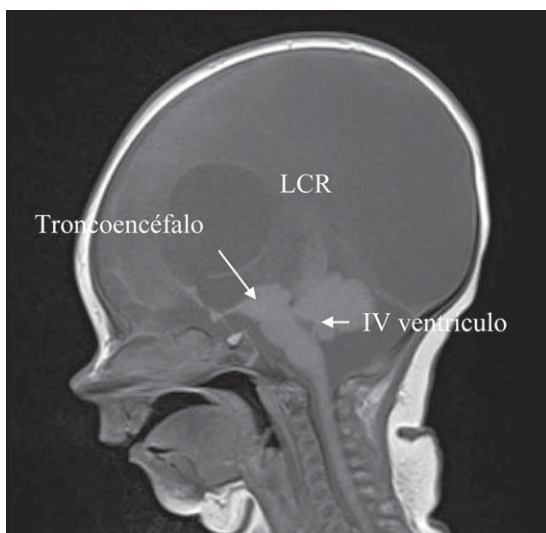


Figura 4a. RMN cerebral (T1): Hidranencefalia. LCR: líquido cefalorraquídeo.

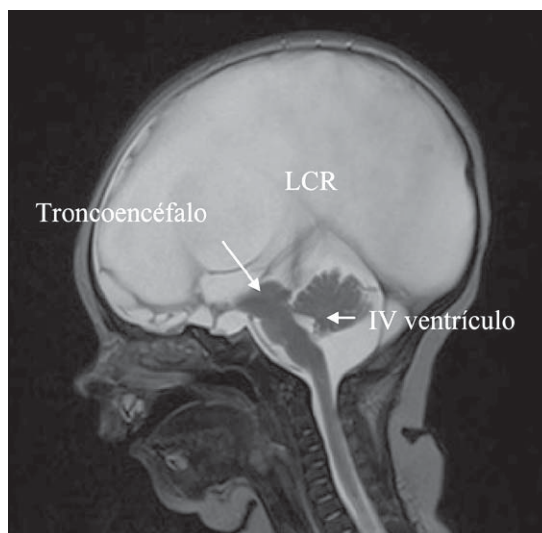


Figura 4b. RMN cerebral (T2): Hidranencefalia. LCR: líquido cefalorraquídeo.

se demostró ausencia de flujo arterial a nivel encefálico observándose sólo segmentos distales de carótidas internas. Ante estos hallazgos y en acuerdo con ambos padres se desistió de la derivación ventricular, ya que no mejoraría el pronóstico y aportaría mayor morbilidad. Se decidió continuar tratamiento antiparasitario hasta completar un mes, atentos a efectos secundarios, ofrecer medidas de confort y alimentación por sonda naso-yeyunal. Una vez completado el tratamiento, se envió a su domicilio, con entrenamiento a los padres en el manejo de alimentación por sonda nasointestinal y servicio de asistencia de enfermería.

Posterior al alta paciente fue controlado ambulatoriamente, sin embargo, presentó múltiples consultas en distintos servicios de urgencias por cuadros febriles, bronquitis y problemas inherentes a su deterioro neurológico. Última hospitalización a los 3 meses de vida por lesiones en piel, mayor irritabilidad y alzas febriles aislados constatándose plaquetopenia 70 000, leucocitosis 23 700, VHS 70 mm/hr, con hemocultivo y urocultivo negativos. Se trató con ceftriaxona cediendo cuadro febril. Se objetivó mayor distensión abdominal secundaria a hepatoesplenomegalia y movimientos de decorticación frecuentes. TAC de cerebro para evaluar manto cortical, no mostró cambios con

respecto a imágenes previas. Durante la hospitalización los padres presentan una actitud de negación en cuanto a pronóstico y evolución natural de su hijo, llevándolos a consultar varias veces a diferentes centros de salud, razón por la cual se decidió una nueva entrevista con ellos, mayor apoyo psicológico y del Comité de Ética en el que se acordó asegurar nutrición, manejo del dolor, cuidados paliativos, tratamientos empírico en intercurencias, apoyo salud mental y religioso. Paciente continuó alimentación por sonda nasointestinal y controles ambulatorios, observándose mayor irritabilidad e hiperextensión y aumento de movimientos de decorticación. Fallece en domicilio a los 4 meses 2 semanas de vida.

Comentario

Autores han referido que 1/3 de las madres que adquieren la toxoplasmosis en el embarazo, la transmiten a sus hijos, presentado toxoplasmosis congénita grave un 15%, moderada un 19% y asintomática el resto⁵. Es sumamente importante el momento del embarazo cuando se produce la infección primaria, destacando que el riesgo de transmisión vertical aumenta según se eleve la edad gestacional (EG), mientras que la gravedad de presentación es mayor

si esta se produce en un período de menor EG³, siendo entre el segundo y sexto mes de embarazo lo más crítico y mientras más precoz, peor el pronóstico. La toxoplasmosis congénita es usualmente asintomática en etapas tempranas de la vida, sin embargo, con el tiempo la mayoría va desarrollar secuelas como retardo mental y discapacidad visual. Puede presentarse como un retardo del crecimiento intra-uterino (RCIU), prematuridad, trombocitopenia, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatías, ictericia, microcefalia, convulsiones o como la triada clásica de hidrocefalia, coriorretinitis y calcificaciones cerebrales. Existen reportes en que se ha presentado como un cuadro de shock séptico y falla multiorgánica grave, en el período neonatal precoz, atribuibles exclusivamente a toxoplasmosis congénita⁶. En nuestro caso, la detección prenatal se realiza a las 34 semanas de embarazo, pero ya con una hidrocefalia importante, reflejando una infección precoz.

El compromiso neurológico en toxoplasmosis congénita incluye macrocefalia o microcefalia, hidrocefalia, atrofia cerebral, microftalmia, coriorretinitis, calcificaciones cerebrales difusas, hipotonía, síndrome convulsivo, sordera, estrabismo y a largo plazo, retraso del desarrollo psicomotor, retardo mental y trastorno del aprendizaje². Cataratas son poco frecuentes y la hidranencefalia, como en nuestro paciente, es una situación excepcional, existiendo escasos reportes en la literatura internacional⁷⁻¹¹ siendo el más reciente publicado el año 1987⁷. Fisiopatológicamente se produce una inflamación difusa, vasculitis con necrosis y pérdida del parénquima cerebral, reflejado en la alta proteinorraquia. Por otra parte, se aprecia una destrucción de vasos sanguíneos y obstrucción del acueducto de Silvio por granulaciones endimarias de su interior y granulomas periacueductales. En los estudios anatomopatológicos, a parte de la necrosis e inflamación, pueden observarse en las áreas de exudado leptomeníngeo y áreas de decoloración, quistes llenos de parásitos y los toxoplasmas libres³.

El tratamiento de primera línea para la toxoplasmosis congénita es la pirimetamina más sulfadiazina por doce meses. Existen varios protocolos probados y descritos en la literatura, no definiéndose aún el esquema ideal

de tratamiento. En nuestro paciente se inició el siguiente protocolo de nuestra institución: una dosis de pirimetamina de 1 mg/kg/día por uno o dos meses, luego 1 mg/kg/día cada dos días por los 10 meses restantes. La dosis de sulfadiazina es de 100 mg/kg/día en forma continua hasta completar el año de tratamiento. Además se debe ocupar leucovorina como protección medular y monitorizar en forma frecuente los efectos adversos¹². Esta combinación ha probado ser efectiva en disminuir la proliferación del parásito y la destrucción tisular con menores secuelas neurológicas y menor formación de lesiones nuevas y resolución de las antiguas en la retina afectada y también con una marcada reducción en la frecuencia de hipoacusia¹².

La hidranencefalia es la condición congénita del sistema nervioso central en la cual los hemisferios cerebrales están casi o completamente ausentes, reducidos a unos sacos membranosos llenos de fluido y generalmente con el cráneo y las meninges intactas¹¹. La etiología no está del todo clara, se postula que habría una oclusión bilateral de la arteria carótida interna. Para llegar a hacer el diagnóstico diferencial con hidrocefalia grave, se debe recurrir a imágenes como la RMN que en el caso de la hidranencefalia, mostraría ausencia de tejido encefálico, sólo estando presente aquellas estructuras irrigadas por la circulación posterior, similar a nuestro caso. El electroencefalograma mostraría una disminución marcada del voltaje con escasa evidencia de actividad cortical, como el de nuestro paciente¹¹. El pronóstico es malo, como condición sin tratamiento presenta una sobrevida de pocos días, aunque se reportan casos en la literatura de sobrevida de meses o incluso años, estos últimos hay que analizarlos caso a caso y ser rigurosos en la definición de hidranencefalia.

En el contexto de una toxoplasmosis congénita es mucho más frecuente el desarrollo de una hidrocefalia que una hidranencefalia. De una cohorte internacional de niños afectados con toxoplasmosis congénita con seguimiento por veintitrés años^{12,13} y que se trataron desde el momento de nacer hasta el año de vida con pirimetamina/sulfadiazina, se ha podido establecer los siguientes factores de riesgo presentes en el período perinatal para secuelas

neurológicas y visuales a largo plazo: diabetes insípida, apnea/bradicardia, hipoxia, hipoglucemia, hidrocefalia con proteinorraquia > 1 g/dl, atrofia cortical persistente a pesar de colocación de derivación ventricular (DV), retraso en la colocación de DV, retraso en inicio del tratamiento médico y desprendimiento de retina.

En nuestro caso por la edad del paciente, las funciones son subcorticales, específicamente de tronco, por lo que el examen físico es poco elocuente en relación a la patología existente, destacando problemas de termorregulación, irritabilidad y uso de sonda nasoyeyunal por alteración de succión-deglución. La macrocefalia, hipotonía y separación de suturas con fontanela abombada son anomalías por aumento de volumen líquido del encéfalo. Las escasas crisis convulsivas descritas se deben al diminuto manto cerebral que presenta. Las lesiones oculares, como cataratas corticonucleares bilaterales y posiblemente corioretinitis, apoyan una infección congénita y denotan el compromiso difuso de esta parasitosis.

Del punto de vista de diagnóstico etiológico, la alta tasa de anticuerpos IgG y la positividad de IgM específicos para toxoplasmosis, confirman el origen parasitario y se elevan ya en la primera semana de la infestación.

De esta manera el pronóstico de los niños con hidrocefalia severa y atrofia cerebral por toxoplasmosis congénita contrasta radicalmente con el de un niño con hidranencefalia por lo que en este caso se debió corroborar el diagnóstico hecho en forma prenatal mediante una nueva resonancia magnética en el recién nacido para definir un curso de acción razonable.

En vista de la ausencia de una vacuna efectiva para humanos contra toxoplasmosis, la prevención se debe basar en limitar la exposición a oocitos y quistes. Se recomienda el lavado de manos después de manipular basura y al manipular frutas y verduras, cocinar la carne a 66°C o congelarla a -12° al menos 24 h, y no beber agua no potable. Las personas que están en contacto con gatos, deben mantener a éstos dentro del hogar, limpiar el lugar donde defecan a diario, ya que toma al menos un día para que el organismo esporule y sea contagiante.

A las mujeres embarazadas se les recomienda usar guantes si realizan labores de jardinería y posteriormente lavado de manos. Según una revisión sistemática reciente¹⁴, existe una falta de evidencia para demostrar que la educación prenatal sea capaz de prevenir la toxoplasmosis congénita. Muchos países han logrado disminuir su tasa de infección en base a programas de intervención educacional, sin embargo, recientes reportes de grupos europeos que han evaluado el impacto de medidas preventivas educativas, programas de detección precoz, medidas terapéuticas destinadas a reducir la transmisión en embarazadas con infección aguda, así como aquellas en que se confirmó el compromiso fetal, no han podido demostrar su efectividad en disminuir la transmisión transplacentaria y la tasa de infección congénita¹⁵. Una revisión sistemática publicada en la base Cochrane en 1999, muestra resultados en el mismo sentido¹⁶, por lo que recomienda no implementar programas masivos de detección en países donde no existe tratamiento de rutina asociado a estudios controlados. Según estos resultados, hasta ahora no hay evidencia que demuestre la efectividad de los actuales tratamientos empleados en el período postnatal, de los niños con infección congénita por TG.

En casos de una infección congénita de presentación grave a parte del tratamiento con antiparasitarios, antiinflamatorios y el dilema ético con el paciente, exige un manejo multidisciplinario en conjunto con la familia y el consejo del comité de ética. Debemos avanzar en el tema a nivel país, con el objetivo de conocer y dimensionar nuestra realidad, aprender de la experiencia de países que han llevado a cabo programas de detección precoz e intentando implementar acciones terapéuticas que hasta ahora no han demostrado ser exitosas. Sin embargo, el no implementar medidas educativas, hacia los grupos de riesgo, ni tratar a los niños sintomáticos o con diagnóstico confirmado al nacer, no parece ser una estrategia aceptable y nos motiva a seguir atentos a los avances de la comunidad internacional, para intentar establecer un método confiable de detección, aplicable a nuestra realidad país, que permita asociar estrategias terapéuticas más efectivas que logren un real impacto en dis-

minuir la morbi-mortalidad y evitar o disminuir las secuelas posteriores, como las de este paciente que presenta una destrucción mayor de su parénquima cerebral, con un pésimo pronóstico vital y neurológico.

Conclusión

Frente a este caso de un RN de término con hidranencefalia por toxoplasmosis congénita con diagnóstico prenatal, el cual adquiere una infestación en forma precoz durante el embarazo, cabe destacar los elementos diagnósticos tales como la serología positiva materna para infección activa y la del RN con IgM específica elevada. Además las neuroimágenes fetal y del neonato compatible con una gran destrucción del parénquima cerebral. Los elementos clínicos que destacan son la macrocefalia, catarata, reflejos arcaicos anormales, hipotonía, alteración de la termorregulación, EEG con depresión de la actividad cerebral y LCR alterado. Se analiza en enfrentamiento terapéutico y de apoyo familiar, considerando los aspectos éticos. Frente a la gravedad y lo inusual del cuadro clínico y considerando la ausencia de un programa nacional de tamizaje se destaca la importancia de ofrecer a la madre embarazada la posibilidad de detección precoz y prevención de esta enfermedad frente a las severas complicaciones neurológicas de esta infección congénita.

Los discretos resultados en los países que han invertido varios años e importantes costos en las distintas estrategias de pesquisa y acciones terapéuticas, no deben ser motivo para desalentarnos en avanzar en el conocimiento y comportamiento de la toxoplasmosis en nuestro país, parece lógico pensar que en un futuro próximo pudiera ser prevenible, para que casos como este no vuelvan a ocurrir.

Referencias

- 1.- *Elmore SA, Jones JL, Conrad PA, Patton S, Lindsay DS, Dubey JP: Toxoplasma gondii: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. Trends Parasitol 2010; 30 (10): 1-7.*
- 2.- *Bale JF Jr: Fetal infections and brain development. Clin Perinatol 2009; 36 (3): 639-53.*
- 3.- *Ferrés M: Infecciones conténitas y perinatales. En: Tápia J. Neonatología, Santiago: Editorial Mediterráneo, 2008; 229-62.*
- 4.- *Abarca K, Vial P, Zamorano J, et al: Seroprevalencia de citomegalovirus y Toxoplasma gondii en población sana menor de 30 años, en Santiago de Chile. Rev Med Chile 1997; 125: 531-8.*
- 5.- *Couvreux J, Desmots G: Congenital and maternal toxoplasmosis: a review of 300 congenital cases. Dev Med Child Neurol 1962; 4: 519-30.*
- 6.- *Al-Hamod D, Vauloup C, Goulet M, Zupan-Simunek V, Castel C, Boileau P: Delayed onset of severe neonatal toxoplasmosis. Journal of Perinatology 2010; 30: 231-2.*
- 7.- *Plantaz D, Joannard A, Pasquier B, Bost M, Beaudouin A: Hydranencephaly and congenital toxoplasmosis. Apropos of 4 cases. Pediatrie 1987; 42 (3): 161-5.*
- 8.- *Della Giustina E, Pace P, Lugli N, Botticelli AR: Congenital hydrocephalus: clinico-pathological picture. Pediatr Med Chir 1982; 4 (6): 607-20.*
- 9.- *Bambirra EA, Pittella JE, Rezende M: Toxoplasmosis and hydranencephaly. N Engl J Med 1982; 306 (18): 1112-3.*
- 10.- *Gouyon JB, Boucher F, Alison M: Congenital toxoplasmosis with hydranencephaly. A case report. Sem Hop 1982; 58 (8): 475-6.*
- 11.- *Dambaska M, Krašnicka Z, Michalowicz R: Hydroencephalia in the course of congenital toxoplasmosis. Neuropatol Pol 1965; 3 (1): 49-58.*
- 12.- *McLeod R, Boyer K, Karrison T, et al: Outcome of Treatment for Congenital Toxoplasmosis, 1981-2004: The National Collaborative Chicago- Based, Congenital Toxoplasmosis Study. Clin Infect Dis 2006; 42 (10): 1383-94 .*
- 13.- *McAuley J, Boyer KM, Patel D, et al: Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. Clin Infect Dis 1994; 18: 38-72.*
- 14.- *Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, et al: Prenatal education for congenital toxoplasmosis. Cochrane Database Syst Rev 2009; 21 (1): CD006171.*
- 15.- *Rudin C, Boubaker K, Raeber PA, et al; Swiss Working Group on congenital Toxoplasmosis: Toxoplasmosis during pregnancy and infancy A new approach for Switzerland, Swiss Med Wkly 2008; 138 (Suppl 168): 1-8. .*
- 16.- *Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P: Cochrane Database of Systematic Review 1999; Issue 3.*