

Infecciones congénitas del sistema nervioso central

Congenital central nervous system infections

Luisa Márquez

RESUMEN

El espectro de infecciones que afectan el cerebro neonatal se ha ampliado en los últimos años al incluir, además del tradicional síndrome TORCHS (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes, sífilis), otros agentes infecciosos como el virus de inmunodeficiencia humana, la varicela, los enterovirus, el virus de la coriomeningitis linfocítica humana y otros agentes virales neurotróficos. El objetivo de la presente revisión es profundizar en los mecanismos que generan compromiso del sistema nervioso central en este tipo de infecciones y describir sus manifestaciones clínicas con énfasis en los signos y síntomas neurológicos. Un alto porcentaje de infecciones no se diagnostican al nacer y las manifestaciones clínicas se hacen evidentes en etapas posteriores. La detección y tratamiento tempranos dependen del diagnóstico prenatal y de la sospecha clínica y permiten hacer intervenciones que minimicen las secuelas neurológicas a largo plazo.

PALABRAS CLAVES: infección, virus, cerebro, diagnóstico

(Luisa Márquez. Infecciones congénitas del sistema nervioso central. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S8-S14).

SUMMARY

The spectrum of central nervous system congenital infections has expanded in the last years, moving from the traditional TORCHS syndrome (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex, syphilis) towards a wide variety of infectious agents that include human immunodeficiency virus, varicella virus, enteroviruses, lymphocytic choriomeningitis virus and other neurotropic viruses. The aim of this review is to deepen into the mechanisms of central nervous system involvement in congenital infections and to describe the clinical manifestations with emphasis in neurological signs and symptoms. A high percentage of these infections remain undiagnosed in the newborn and become evident at late infancy or preschool age. Early detection and treatment depend on prenatal screening and high clinical suspicion and permit interventions that minimize long term neurological sequelae.

KEY WORDS: infection, virus, brain, diagnosis.

(Luisa Márquez. Congenital central nervous system infections *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S8-S14).

INTRODUCCIÓN

Históricamente, los agentes infecciosos que afectan al sistema nervioso fetal se han agrupado bajo el acrónimo TORCHS, que representa a las principales infecciones virales congénitas (rubéola, citomegalovirus y herpes simplex), e incluyen también la toxoplasmosis (parásito intracelular obligado) y la sífilis. Estos agentes

comparten la capacidad de generar un daño global en el cerebro en desarrollo, diferenciándose claramente de los agentes causales de infecciones en el cerebro del niño mayor o del adulto. En la actualidad, la perspectiva de los agentes infecciosos que afectan al cerebro en desarrollo por diferentes vías se ha ampliado, incluyendo a un importante número de agentes, predominantemente virales, que pueden causar lesiones

Recibido: 29/02/08. Revisado: 04/03/08. Aceptado: 04/03/08.

Luisa Márquez. Residente neuropediatría.

Correspondencia: lfmarquez@msn.com

cerebrales tempranas o que pueden manifestarse tardíamente en la vida del individuo.

El objetivo de ésta revisión es resaltar las características clínicas neurológicas más importantes de las infecciones TORCHS y revisar los aspectos fisiopatológicos y de diagnóstico de los agentes virales recientemente descritos que afectan al cerebro fetal.

CITOMEGALOVIRUS (CMV)

La infección por citomegalovirus es la principal causa viral de enfermedad neurológica congénita. En contraste a la susceptibilidad del sistema nervioso central en desarrollo, el citomegalovirus no es una amenaza particular para el cerebro maduro, excepto en condiciones de inmunosupresión.

Se ha demostrado que el CMV tiene predilección intrínseca por las células cerebrales en desarrollo que parece estar relacionada con la unión del virus a moléculas de superficie y de transporte que se expresan en células cerebrales inmaduras, mas no en las maduras. Las células neuronales progenitoras de las que se derivan los tipos celulares más importantes del sistema nervioso central son permisivas a la infección por citomegalovirus. La infección de las células precursoras se asocia con alteración de la proliferación celular y con aumento de las tasas de muerte celular. Esta hipótesis coincide con la observación de que el CMV tiende a infectar preferiblemente las zonas ventriculares y sub-ventriculares del cerebro fetal, donde se localizan las células neuroepiteliales indiferenciadas. Se desconocen los mecanismos fisiopatológicos por los cuales se comprometen de manera aislada las células del nervio auditivo.

De la totalidad de los pacientes que nacen infectados con citomegalovirus, sólo el diez por ciento presenta signos y síntomas de la enfermedad en el momento del nacimiento. Se han descrito manifestaciones neurológicas en un 55 por ciento de los pacientes sintomáticos, e incluyen microcefalia, calcificaciones intracranianas, coriorretinitis, y convulsiones. Los cambios radiológicos a nivel del sistema nervioso

central incluyen microcefalia con polimicrogiria, disminución del volumen de la sustancia blanca, gliosis, calcificaciones cerebrales de predominio periventricular, retraso en la mielinización e hipoplasia cerebelosa.

El 90 por ciento de los pacientes tienen una infección clínicamente silente en el momento del nacimiento. De éste grupo, 10 a 15 por ciento tendrán pérdida auditiva, problemas de comportamiento ó hiperactividad en etapas más tardías.

El método *gold standard* (de oro) para el diagnóstico de infección congénita por CMV es el aislamiento del virus en fibroblastos humanos en las primeras dos semanas de vida. La detección del virus por reacción en cadena de polimerasa (PCR) tiene una sensibilidad del 100 por ciento, mientras que para la determinación de IgM la sensibilidad es del 70,7 por ciento, por lo que la utilidad de ésta última en el diagnóstico de infección congénita por CMV es limitada. La especificidad de ambas pruebas es del 100 por ciento. La determinación del DNA viral en sangre por PCR en el momento del nacimiento parece ser tan sensible y específica como la recuperación del virus en orina.

El tratamiento con medicamentos antivirales específicos como ganciclovir y foscarnet no ha demostrado modificar significativamente el curso de la enfermedad neurológica establecida ni el riesgo de desarrollar hipoacusia en etapas posteriores.

TOXOPLASMOSIS

Infección producida por el *Toxoplasma gondii*, protozoo intracelular obligado. Se calcula que afecta a un tercio de la población mundial produciendo en la mayoría de infectados inmunocompetentes una enfermedad autolimitada con sintomatología leve. En el feto o en el individuo inmunocomprometido, la enfermedad se disemina provocando altas tasas de morbimortalidad.

Existe riesgo de infección congénita cuando la madre se infecta durante el embarazo; no hay riesgo de transmisión si la infección ha sido previa a la gestación. La infección congénita es más severa si se adquiere en el primer o

segundo trimestre. Estudios en modelos animales sugieren que el mecanismo de lesión cerebral en la toxoplasmosis congénita es la invasión del endotelio vascular del cerebro fetal por los parásitos transportados vía hematógena. Una vez en el endotelio, el parásito induce activación celular, reclutamiento de células inflamatorias y lesiones inflamatorias focales. Dichas lesiones disparan una coagulopatía vascular que promueve el depósito de microtrombos en capilares cerebrales e infartos. La necrosis hipóxico-isquémica de los tejidos infartados ocasiona cavitaciones quísticas.

El 75 por ciento de pacientes con infección congénita por *Toxoplasma gondii* son asintomáticos en el momento del nacimiento; sin embargo, se calcula que el 50 por ciento desarrollará síntomas neurológicos y/o coriorretinitis a largo plazo. Ocho por ciento de los pacientes presentan compromiso severo del sistema nervioso central. Las manifestaciones clínicas neurológicas más frecuentes en los pacientes sintomáticos en el momento del nacimiento son hidrocefalia, calcificaciones intracraneales, y coriorretinitis. De los pacientes asintomáticos, cuya infección se detecta por tamizaje neonatal, aproximadamente 29 por ciento presentan evidencia objetiva de compromiso de sistema nervioso central por TC o por estudio de líquido cefalorraquídeo.

El diagnóstico serológico de la toxoplasmosis congénita en el recién nacido se hace, en la mayor parte de casos, por demostración de anticuerpos IgM ó IgA en el recién nacido. La interpretación de estas pruebas debe ser cuidadosa, pues se ha demostrado el paso transplacentario de IgM e IgA maternas al feto. La utilización de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquido amniótico, placenta, LCR y diferentes fluidos corporales ha demostrado altas tasas de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de toxoplasmosis en el feto (diagnóstico prenatal) y el recién nacido.

El seguimiento de cohortes de pacientes con infección congénita tratada versus no tratada ha permitido establecer que el tratamiento farmacológico de los niños detectados en el nacimiento o durante el primer año parece disminuir el riesgo de compromiso del sistema nervioso central o la retina a largo plazo. Los

niños detectados al nacer y no tratados tienen más altas tasas de retraso mental, hipoacusia neurosensorial y coriorretinitis.

RUBÉOLA

El virus de la rubéola es un virus RNA con un único serotipo, cuya adquisición en la vida postnatal se presenta como un síndrome leve. Sin embargo, cuando el feto se infecta por vía transplacentaria tiene un alto riesgo de presentar una serie de defectos congénitos que en conjunto se denominan síndrome de rubéola congénita y cuyas manifestaciones cardinales están relacionadas con el sistema nervioso central.

La infección humana con el virus de la rubéola durante las primeras once semanas de gestación produce cambios teratogénicos en el 90 por ciento de los fetos que sobreviven. En edades gestacionales más tardías (semanas 11 a 16), el riesgo de anomalías congénitas detectadas al nacer disminuye al veinte por ciento, pero puede producirse pérdida auditiva, retraso mental y deficiencia en el crecimiento a largo plazo. Se ha demostrado el paso transplacentario del virus durante la viremia materna; de ésta manera el agente ingresa al torrente sanguíneo del feto y de allí al cerebro. El mecanismo exacto de daño cerebral por el virus de la rubéola es desconocido, sin embargo, estudios en animales han demostrado la inducción de apoptosis en oligodendrocitos tanto por el virus salvaje como por el virus vacunal.

El 60 por ciento de los pacientes con infección congénita por rubéola son asintomáticos en el momento de nacer. En aquellos pacientes que presentan síntomas al nacimiento, 50 - 75 por ciento tienen manifestaciones neurológicas que incluyen signos de irritación meníngea con abombamiento de la fontanela anterior, irritabilidad y tendencia al opistótonos, secundarios a un proceso meningoencefálico. Los hallazgos neuroimagenológicos generalmente son de menor severidad que en las infecciones por citomegalovirus y toxoplasma, e incluyen áreas focales de hipodensidad correspondientes a lesiones isquémicas focales por vasculopatía y

calcificaciones gangliobasales. La microcefalia y la hipoacusia generalmente no son detectables en el momento del nacimiento pero se hacen evidentes en el desarrollo posterior del menor. Se calcula que el 80 por ciento de los niños con rubéola congénita tendrá pérdida auditiva en su vida futura.

El diagnóstico serológico puede hacerse con la demostración de anticuerpos específicos IgM en sangre del cordón o suero del recién nacido. En pacientes con síndrome de rubéola congénita, los anticuerpos IgM persisten por lo menos durante seis a 12 meses. Otras alternativas de diagnóstico serológico son la persistencia de anticuerpos IgG por encima del tiempo esperado para la transferencia pasiva.

El aislamiento del virus puede hacerse en especímenes nasales, sangre, secreciones de garganta, orina o líquido cefalorraquídeo. Se ha demostrado la utilidad de la PCR para detectar el virus de la rubéola en diferentes fluidos corporales.

Aunque no existe un agente farmacológico específico para el tratamiento de la infección congénita por rubéola, la vacunación de mujeres en edad fértil representa la mejor estrategia para la reducción del impacto de la enfermedad en la población general.

HERPES SIMPLE NEONATAL

La infección del neonato por herpes simple puede ser producida por el virus del herpes simple tipo 1 ó 2. La ruta de infección más frecuente es la intraparto, que constituye el 85 por ciento de los casos, por contacto directo del feto con secreciones maternas contaminadas en el canal del parto. Las otras rutas de infección son la intrauterina que puede resultar por infección ascendente desde el cuello del útero o por transmisión transplacentaria, y la postnatal que puede adquirirse por contacto ambiental del bebé con herpes orolabial.

El compromiso de sistema nervioso central en la infección congénita por herpes simple puede ser la única manifestación de la enfermedad, estar asociada a compromiso de labios, ojos y piel, o una infección diseminada.

El compromiso del sistema nervioso central, ya sea localizado o asociado a síntomas de enfermedad diseminada, se manifiesta clínicamente con signos y síntomas de irritación meníngea, letargia, irritabilidad, temores, rechazo a la vía oral, abombamiento fontanelar. El 35 por ciento de los pacientes infectados tiene síntomas limitados a sistema nervioso central. El 60 a 70 por ciento de los pacientes con compromiso del sistema nervioso central, presentan vesículas en piel en algún momento de la enfermedad.

Los cambios en el líquido cefalorraquídeo consisten en pleocitosis y aumento de la proteinorraquia. El virus puede ser cultivado del líquido cefalorraquídeo en 25 a 40 por ciento de los casos. Los hallazgos imagenológicos en tomografía axial computadorizada y resonancia magnética son inespecíficos e incluyen áreas de señal anormal diseminadas que comprometen principalmente la sustancia blanca y realce meníngeo que aparecen durante la etapa aguda de la enfermedad. Como cambios secuenciales se han descrito atrofia cerebral difusa, adelgazamiento cortical, áreas de encefalomalacia de sustancia blanca y calcificaciones punteadas.

Los pacientes con infección limitada a ojos, labios y piel que no reciben terapia antiviral en los primeros días de vida, pueden desarrollar síntomas neurológicos como cuadriplejía espástica, microcefalia y ceguera en los siguientes seis a doce meses de vida.

El diagnóstico definitivo del compromiso de sistema nervioso central se basa en el análisis del líquido cefalorraquídeo con reacción en cadena de la polimerasa para virus del herpes simple.

El tratamiento con aciclovir durante 21 días disminuye de manera significativa la morbimortalidad relacionada con el compromiso diseminado o localizado en el sistema nervioso central.

SÍFILIS CONGÉNITA

Producida por la transmisión transplacentaria del *Treponema pallidum*, la infección produce un compromiso multisistémico asintomático del feto en la mayoría de casos.

La transmisión al feto es posterior a la espiroquetemia materna que puede ocurrir tanto en la infección primaria como en la secundaria o durante periodos de latencia de la enfermedad; sin embargo, el riesgo de transmisión transplacentaria disminuye con el tiempo de infección materna. La infección fetal raramente ocurre antes de la semana 20 por el efecto protector que se le atribuye a la capa de células de Langhans, que evita el paso del treponema. Por éste motivo, no hay compromiso de la organogénesis. La sífilis congénita no tiene un estadio primario y las manifestaciones clínicas en el feto son análogas al estadio secundario de la enfermedad adquirida.

Las manifestaciones clínicas de la sífilis congénita se han clasificado en las de inicio temprano y tardío. En el primer caso, puede haber compromiso de varios órganos, particularmente de las membranas mucosas. Los síntomas neurológicos son particularmente inusuales en esta primera etapa de la enfermedad. El 80 por ciento de pacientes presenta cambios asintomáticos del líquido cefalorraquídeo, incluyendo proteinorraquia, pleocitosis y VDRL positivo. La meningitis aguda por sífilis es extremadamente rara. La sífilis congénita tardía se define como aquella en la cual las manifestaciones clínicas aparecen después de los dos años de edad; sin embargo, los síntomas usualmente aparecen en la pubertad. La neurosífilis sintomática aparece en uno a cinco por ciento de los niños y adolescentes con sífilis congénita no tratada. Las manifestaciones clínicas incluyen lesiones cerebrovasculares, *tabes dorsalis* e hipoacusia neurosensorial súbita.

Por el comportamiento clínico de la enfermedad en el neonato, el diagnóstico de la infección depende de la identificación de la infección activa en la mujer embarazada por tamizaje durante el control prenatal con una prueba no treponémica (VDRL o RPR). Para el diagnóstico del recién nacido se requiere el análisis de las pruebas no treponémicas de la madre y del suero del feto junto con pruebas treponémicas. En todos los pacientes debe analizarse el líquido cefalorraquídeo, teniendo en cuenta que un VDRL negativo en dicha muestra

no descarta el diagnóstico de neurosífilis. El diagnóstico definitivo de neurosífilis congénita requiere la combinación de hallazgos físicos, análisis citoquímico básico del líquido cefalorraquídeo y en casos altamente sospechosos con VDRL negativo, la utilización de análisis de PCR e inmunoglobulina M específicas en líquido cefalorraquídeo.

El esquema de tratamiento en casos de infección congénita por sífilis con o sin compromiso de sistema nervioso central consiste en penicilina G cristalina durante diez días.

INFECCIÓN CONGÉNITA POR VIH

La infección congénita por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH) se produce por transmisión vertical del agente. Las manifestaciones neurológicas de infección congénita por VIH son raras durante el periodo neonatal pero pueden representar la manifestación clínica dominante del síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) en preescolares y escolares. El compromiso neurológico por VIH se caracteriza clínicamente por la presencia de retraso en el neurodesarrollo motor y cognitivo, atrofia cortical o encefalopatía estática o progresiva. Las infecciones oportunistas y las neoplasias del sistema nervioso central son poco comunes como manifestación de SIDA pediátrico.

VARICELA ZOSTER

La infección materna por varicela durante el embarazo puede producir el síndrome de varicela congénita aunque la infección congénita por varicela puede manifestarse como herpes zoster durante la niñez.

El riesgo de transmisión transplacentaria del virus es del 25 por ciento cuando se incluyen todos los trimestres del embarazo. Se considera que el riesgo es bajo en el primer y tercer trimestre.

Las manifestaciones neurológicas del síndrome de varicela congénita incluyen compromiso de pares craneales, atrofia cortical, retraso

mental y pobre control de esfínteres secundario a invasión viral de ganglios dorsales y médula espinal

ENTEROVIRUS

Los enterovirus no polio, coxsackie y ecovirus, se han referido como agentes etiológicos frecuentes de infecciones perinatales y pueden ser adquiridos tanto por vía transplacentaria como durante el parto o en el período postnatal por contactos humanos.

La manifestación neurológica más común de la infección congénita por enterovirus no polio es la meningitis viral; en un porcentaje menor de pacientes se asocia encefalitis.

El aislamiento del virus del líquido cefalorraquídeo por cultivo es el método para confirmar el compromiso por enterovirus de sistema nervioso central.

VIRUS DE LA CORIOMENINGITIS LINFOCÍTICA (LCMV)

Es reconocido como una de las causas más frecuentes de meningitis aséptica en humanos desde hace varias décadas, sin embargo, el reporte de los primeros casos de infección congénita por el virus LCM fue hecho en 1993.

La infección transplacentaria del feto es el mecanismo más común de infección congénita por el virus LCM aunque algunos fetos pueden adquirirlo durante el parto.

El cerebro es el principal órgano afectado en la infección congénita por virus LCM; se ha demostrado el tropismo del virus hacia los neuroblastos en replicación, donde la presencia del agente infeccioso genera pérdida y/o disfunción de las neuronas inmaduras o en replicación. Las características clínicas incluyen microcefalia, calcificaciones periventriculares, displasias corticales, hipoplasia cerebelosa y áreas de encefalomalacia por destrucción del tejido.

OTROS VIRUS NEUOTRÓFICOS

La detección de ácidos nucleicos virales de enterovirus y virus herpes por medio de la reacción en cadena de polimerasa en muestras de tamizaje neonatal ha sugerido que la exposición prenatal a ácidos nucleicos virales es más frecuente en los niños con parálisis cerebral que en controles sanos. Los estudios poblacionales al respecto han demostrado que el riesgo de desarrollar parálisis cerebral es 1,5 a 2,5 veces mayor en fetos que han tenido exposición perinatal a herpes virus del grupo B (varicela zoster, herpes virus tipo 6 y 7). Se plantea la infección que la infección latente y la reactivación de estos virus puede afectar directamente el desarrollo neuronal o inducir muerte celular, sin embargo, la relación precisa y los mecanismos fisiopatológicos exactos aún están por esclarecer.

LECTURAS RECOMENDADAS

- **Bonthius DJ, Perlman S.** Congenital viral infections of the brain: Lessons learned from lymphocytic choriomeningitis virus in the neonatal rat. *PLoS Pathog* 2007; 3: e149.
- **Calvelli TA, Rubinstein A.** Pediatric HIV infection: a review. *Immunodef. Rev* 1990; 2: 83-127.
- **Chakraborty R, Luck S.** Syphilis is on the increase: the implications for child health. *Arch Dis Child* 2008; 93:105-109.
- **Domegan L, Atkins G.** Apoptosis induction by the therien and vaccine RA 27/3 strains of rubella virus causes depletion of oligodendrocytes from rat neural cell cultures. *Journal of general virology* 2002; 83: 2135-2143.
- **Ensoli F, Fiorelli V.** HIV 1 infection and the developing CNS. *NeuroAids* 2000; 3
- **Gibson CS.** Neurotropic viruses and cerebral palsy: population based case- control study. *BMJ* 2006; 332: 76-80.
- **Griffith BP, Booss J.** Neurologic infections of the fetus and newborn. *Neurol Clin* 1994;12: 541-64.
- **Guerina N.** Neonatal serologic screening and early treatment for congenital toxoplasma gondii infection. *NEJM* 1994; 330: 1858-1863.
- **Kimberlin DW.** Neonatal herpes simplex infection. *Clinical microbiology reviews* 2004: 1-13.
- **Lüder CG, Giraldo-Velasquez M, Sendtner M, Gross U.** Toxoplasma gondii in primary rat CNS cells: Differential contribution of neurons, astrocytes, and microglial cells for the intracerebral development

and stage differentiation. *Experimental parasitology* 1999; 93: 23-32.

- **Odeberg J.** Human cytomegalovirus inhibits neuronal differentiation and induces apoptosis in human neural precursor cells. *Journal of virology* 2006; 76: 8929-8939.

- **Revello MG, Gerna G.** Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clinical microbiology reviews* 2002; 15: 680 -715.

- **Roizen N.** Neurologic and developmental outcome in treated congenital toxoplasmosis. *Pediatrics* 1995; 95:11-20.

- **Sadighi J, Eftekhari H, Mohammad K.** Congenital rubella syndrome in Iran. *BMC infectious diseases* 2005; 5: 44.

- **Stalh W, Yoshimasa K.** Cerebral Anomalies in Congenital Murine Toxoplasmosis: A Preliminary Report Tokai. *J Exp Clin Med* 1999; 23: 261-265.

- **Van den Pol, A, Reuter JD, Santarelli JG.** Enhanced cytomegalovirus infection of developing brain independent of the adaptive immune system. *Journal of virology* 2002; 80: 8842-8854.

- **Volpe JJ.** Neurology of the newborn. 4rd ed. Philadelphia Ed. WB Saunders, 2001:1-912.