

Trastorno del desarrollo intelectual complejo de causa prenatal

Autores: Lorena Gil Navarro, Irene González González

Tutor: Dr. Carlos Maragoto Rizo

Estudiante de 3^{er} año de medicina en la Facultad "Victoria de Girón". Alumna ayudante de Neurología

Estudiante de 5^{to} año de medicina en la Facultad "Victoria de Girón". Alumna ayudante en Neurología

Neurólogo. Especialista en 2do grado de Neurología y Master en Genética Médica. Investigador Agregado y Profesor Auxiliar en el CIREN.

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Medicina. "Victoria de Girón". Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. CIMEQ

Resumen

Se trata de un paciente de 2 años y 11 meses producto de un embarazo no programado, no controlado y la madre sufrió infección por Zika al cuarto mes. Se reporta que fue un parto a término (edad gestacional no precisada), eutócico de peso-2200gs, talla-47cm, circunferencia cefálica-27, llanto al nacer, apgar no precisado. Evolutivamente presentó retardo global del desarrollo psicomotor (seguimiento visual y sonoro 1 año) intenta elevar la cabeza desde 1 año sin lograr el control cefálico, vocaliza desde los 2 años, no lleva las manos hacia la línea media. Desde los primeros meses presenta crisis epilépticas referidas como desviación de la mirada hacia arriba y chupeteo, desde entonces tratada con Carbamazepina. Los estudios imagenológicos muestran gran atrofia de las estructuras telencefálicas con preservación del cerebelo y el tallo cerebral. Entre los estudios neurofisiológicos destacan el Video-EEG el cual confirmó actividad epileptiforme ictal.

Palabras Clave: malformación congénita; rehabilitación; trastorno del desarrollo intelectual; zika

Introducción

Las infecciones congénitas han sido siempre importantes de evaluar durante el periodo prenatal y perinatal; esto por los resultados adversos asociados, principalmente de tipo neurológico. Clásicamente, se han agrupado bajo el término de TORCH (Toxoplasma, Otros gérmenes, Rubeola, Citomegalovirus y Herpes), en teoría los de mayor impacto. Sin embargo, la "O" de otros, impresiona que aumenta de forma progresiva por la aparición de otras infecciones que muestran repercusión importante en el periodo neonatal. En este grupo se encuentra hepatitis B, tuberculosis, VIH, parvovirus B19, varicela zoster y retrovirus. Estos últimos son responsables de pandemias en los últimos años como el ébola, hepatitis C, dengue, Chikungunya y, ahora, Zika. Como vemos, muchos de estas infecciones con repercusión perinatal, asociado a que las infecciones transmitidas por vectores se hacen relevantes (1).

El virus del Zika (ZIKV) es un flavivirus transmitido por el mosquito *Aedes aegypti*, que fue identificado desde 1947 en Uganda, en monos Rhesus, y en 1952 fue detectado en humanos en esta misma región y en Tanzania en casos aislados. Al principio del año 2015 se reportó un incremento de casos de microcefalia en recién nacidos y mortinatos en Brasil, la cual se relacionó con este virus, por su presencia en el líquido amniótico y otros tejidos en el organismo de estos pacientes, por lo que las autoridades internacionales de salud emitieron una alerta epidemiológica (2).

El Síndrome Congénito por virus zika (CZS por sus siglas en inglés), fue descrito recientemente y aún se encuentra en fase de investigación. Se considera una nueva enfermedad teratogénica, ocasionado por el virus Zika (arbovirus del género *Flavivirus*, RNA-virus) muy cercano filogenéticamente a virus como el dengue, fiebre amarilla, encefalitis japonesa y virus del nilo occidental, entre otros (3).

Las características clínicas del CZS son consecuencia de la afectación neurológica directa y la pérdida de volumen intracraneal, ocasionando alteración estructural y funcional. Las alteraciones estructurales incluyen morfología craneal, anomalías cerebrales, anomalías oculares y contracturas congénitas. Las alteraciones funcionales están relacionadas exclusivamente con el deterioro neurológico (4).

Presentación de caso:

Datos Generales.

Nombre: A.K.M.V.

Edad: 3 años.

Sexo: Femenina.

Nacionalidad: venezolana.

Fecha de Nacimiento: 3 de febrero de 2017.

Motivo de Consulta:

Epilepsia

Historia de la Enfermedad Actual (de la primera consulta en la Clínica de neuropediatría del Centro Internacional de restauración neurológica: 6 de noviembre del 2019)

Pre-escolar femenina de 33 meses de edad que solo vive con el padre desde recién nacida. Hija única de padres no consanguíneos, tiene un hermano materno de 6 años (sano) y dos hermanos paternos 17 y 19 años (sanos). La edad materna era 20 años y paterna 37 en el momento de la concepción. Nace producto de un embarazo no programado, no controlado en el cual la madre sufrió infección por Zika al cuarto mes. En los informes médicos mostrados, se reporta que fue un parto a término (edad gestacional no precisada), eutócico, peso de 2200gs, talla de 47cm, circunferencia cefálica de 32. Lloró al nacer y el padre no recuerda el puntaje de APGAR. Evolutivamente presentó retardo global del desarrollo psicomotor (seguimiento visual y sonoro 1año) intenta elevar la cabeza desde los 12 meses sin lograr el control cefálico, vocaliza desde los 2 años, no lleva las manos hacia la línea media, no tiene control de tronco. Desde los primeros

meses presenta crisis epilépticas referidas como desviación de la mirada hacia arriba y chupeteo, desde entonces tratada con Carbamazepina, actualmente presenta crisis diarias.

Antecedentes patológicos personales:

Prenatales y perinatales:

Lo referido anteriormente. Nació en Venezuela y fue dada de alta al primer día de nacida

Posnatales:

- Abandono familiar en la primera semana del nacimiento.
- Traumatismos por accidentes domésticos.
- Infección respiratoria recurrente.
- Desnutrición proteico calórica
- Trastorno digestivo (vómitos frecuentes.

Antecedentes patológicos familiares:

Lo referido anteriormente

No existe comunicación con la madre por tanto se desconocen sus antecedentes familiares.

Padre (vivo): HTA

Interrogatorio por aparatos:

Respiratorio

No Disnea, no tos, no expectoración, no hemoptisis, no vómica, no cianosis, no dolor al inspirar.

Cardiovascular

No dolor, no disnea, no vértigo, no palpitaciones, no edema, no cefalea, no tos, no astenia, no acroparestesias, no lipotimias, no epistaxis.

Digestivo

No dolor abdominal, no cólicos, no hematemesis, no melena, no enterorragia, no intolerancia alimenticia, no diarreas, no tenesmo rectal, no constipación, no ictericia, no hemorroides, no Pirosis, no acidez, no aerogastria, no aerocolia, y no vómitos sin nauseas.

Hemolinfopoyético

No adenopatías, no púrpura, no fragilidad capilar, no equimosis, no petequias.

Nervioso

Lo referido anteriormente

Examen físico:

General:

- Biotipo: Normolíneo
- Facies: Expresiva

- Actitud de pie o sentada: no lo logra.
- Actitud en el lecho: Decúbito activo indiferente
- Deambulación o marcha: no lo logra.
- Piel: De color, pigmentación, humedad, turgencia, temperatura, elasticidad, grosor, movilidad e higiene conservada de acuerdo a su edad sexo y etnia. Sin lesiones de interés
- Mucosas: Húmedas y normocoloreadas. Buena pigmentación, no lesiones. Mucosa ocular seca
- Pelo: Color y pigmentación, distribución, cantidad, textura, grosor e implantación conservado de acuerdo a su edad sexo y etnia. Higiene conservada.
- Uñas: Forma, configuración y color conservados. Tiempo de llenado capilar menor de 3 segundos. No lesiones.
- Tejido celular subcutáneo: No infiltrado. (Prominencias óseas visibles, no huella o Godet a la presión).
- Panículo adiposo: Conservado.
- Peso: 7.3 kg
- Talla: 71 cm

Regional:

Cabeza: microcefalia (39cm). Movimientos de flexión, extensión, rotación, flexión lateral y lateralización lentos y torpes.

Cráneo: Cabello de baja implantación, de color y textura normal. Prominencia occipital aumentada

Cara: desproporción cráneo-facial, hipertelorismo, puente nasal ancho, filtro nasal alto

Ojos: de color marrón, pupilas redondas, de igual tamaño en los dos ojos (lo normal de 2 a 4 mm), no lesiones de iris, conjuntivas y córneas, pestañas con implantación adecuada en los bordes de los párpados y cejas completas.

Nariz: sin desviaciones del tabique. Puente nasal ancho, filtro nasal alto.

Orejas: de baja implantación, pabellones auriculares sin deformidades, conductos auditivos externos sin lesiones, ni obstrucciones.

Cuello: Rígido, no doloroso a los movimientos de flexión, extensión, flexión lateral, rotación y lateralización. No rigidez nual. No adenopatías. No ingurgitación yugular. Pulsos carotídeos presentes y sincrónicos. Tiroides no visible ni palpable.

Tórax: Tórax armónico con relación al resto del cuerpo, ángulo epigástrico intermedio entre agudo y obtuso. Musculatura poco desarrollada.

Mamas: Diferido

Abdomen:

Inspección: Plano que sigue los movimientos respiratorios. Ombligo en la línea medio situado en mesogastrio, sin cambios de coloración, ni aumento de volumen. No lesiones de la piel. No hernias.

Auscultación: Ruidos hidroaéreos presentes

Percusión: Timpanismo abdominal.

Palpación: Blando, depresible, no doloroso a la palpación superficial ni profunda. No tumoraciones.

Por aparatos y sistemas

Respiratorio:

Inspección: No polipnea. No tiraje. Frecuencia Respiratoria: 23 x min.

Palpación: Vibraciones vocales al llanto normales

Percusión: sonoridad pulmonar normal

Auscultación: Murmullo vesicular normal. No estertores

Sistema Cardio-Vascular:

Inspección y palpación: Latido de la punta visible y palpable en el 5^{to} espacio intercostal cerca del esternón. Pulsos periféricos presentes y sincrónicos. Buen llene capilar.

Percusión: Diferido

Auscultación: Ruidos cardiacos rítmicos y bien golpeados (focos auscultados: Aórtico, pulmonar, tricúspideo y mitral). No soplos. Frecuencia Cardíaca: 82x mints.

TA: Diferido

Digestivo:

Boca:

Labios: con coloración rosada y húmeda, no desviación de las comisuras, no lesiones.

Mucosa oral: de coloración rosada y húmeda, no presenta lesiones.

Dentadura: ausencia de piezas bucales, fórmula dentaria 13/12.

Lengua: de forma, tamaño y color conservados, bien papilada y húmeda.

Región sublingual: rosada, húmeda y no presenta lesiones.

Bóveda palatina: Paladar duro hendido y con coloración conservada. Paladar blando decoloración rosada, forma y movilidades conservadas, úvula de forma conservada y situación central.

Amígdalas palatinas: Coloración rosada, de tamaño conservado y no presentan secreciones ni lesiones en su superficie.

Orofaringe: Coloración rosada, húmeda y no presenta lesiones en su superficie.

Abdomen:

Hígado: No palpable con ninguna de las maniobras. A la percusión: borde superior en 9no espacio intercostal izquierdo y borde inferior que no rebasa el reborde costal.

Vesícula biliar: no se evidencia dolor a la palpación, punto doloroso negativo.

Páncreas: no palpable con ninguna de sus maniobras, punto pancreático negativo.

Apéndice: Puntos dolorosos (Morris, Monro, Mc. Burney, Lanz y Sonnenburg) negativos

Maniobra de Blumberg: Negativa. Maniobra de Rousing: Negativa.

Región anal: Diferido

Sistema hemolinfopoyético

Ganglios linfáticos: Cadenas cervicales, axilares, epitrocleares, inguinales y poplíteas no se observan ni palpan ganglios linfáticos

Bazo: no visible ni palpable ni percutible en decúbito supino ni en posición de Schuster.

Renal:

Inspección: No tumoraciones en flancos, ni en hipocondrios. Región lumbar no signos inflamatorios ni tumoraciones.

Palpación: Riñones no palpables ni peloteables. Puntos pielorenoureterales anteriores y posteriores no dolorosos.

Percusión: Maniobra puño-percusión negativa en ambas fosas lumbares.

Auscultación: No soplos de la arteria renal.

Genital externo y ginecológico:

Diferido

Examen Neurológico:

Desarrollo de las Funciones Psíquicas Superiores: Interactúa poco con el examinador, no responde al llamado por su nombre, seguimiento visual y sonoro inconstantes, no se constata sonrisa social. No tiene control de los esfínteres.

Lenguaje Impresivo: Responde al nombre.

Lenguaje Expresivo: Solo vocaliza.

Decúbito Supino: Moviliza las extremidades con dificultad.

Decúbito prono: Sostén cefálico.

No logra la sedestación independiente, ni la posición en cuatro puntos ni el gateo.

No logra la bipedestación ni la marcha.

Habilidades manipulativas: Manos cerradas, no las lleva a la línea media, no agarra objetos, no tiene pinza digital.

Taxia: No copera

Praxia: No copera

Sensibilidad: No copera

Reflectividad Osteotendinosa: Hiperreflexia generalizada con respuesta polisintética

Reflectividad Cutaneomucosa: Babinski bilateral, clonos plantares bilaterales, no otros reflejos alterados

Motilidad Activa voluntaria: Disminuida tanto axial como en las extremidades.

Motilidad Pasiva:

Tono: Hipertonía generalizada

Trofismo: Atrofia muscular generalizada leve

Esfera meníngea: No rigidez de nuca. Maniobras de Kernig y Brudzinski negativas.

Pares Craneales:

I: No copera

II: Fondo de Ojo: Atrofia del disco óptico. No tiene seguimiento visual

III,IV y VI: Movimientos Sacádicos conservados, nistagmo horizontal

V: sensibilidad no evaluada. Movimientos masticatorios lentos

VII: mímica facial conservada aparentemente, gusto no explorado

VIII: Audición deficitaria y función vestibular conservada

IX: sensibilidad del tercio posterior de la lengua no evaluada, reflejo faríngeo presente

X: No signos de diautonomía. No se evalúa el lenguaje

XI: Movimientos del cuello lentos

XII: no evaluado.

Exámenes complementarios

- **RMN de Encéfalo (27/10/2017):** Microcefalia grave con cráneo parcialmente colapsado, Corteza cerebral delgada. Poroencefalia fronto-parietal bilateral, lisencefalia. Ver Ilustración 1

Electroencefalograma en estado funcional de vigilia: Se observa marcadas alteraciones de la actividad de base. Presencia de un trastorno epileptiforme con un patrón ictal de tipo eléctrico e interictal el cual se focaliza en regiones parietales del hemisferio izquierdo y se propaga ipsi y contralateralmente a regiones temporales. Se constata una anomalía lenta global de tipo theta que predominan en el territorio parieto-temporo-occipital bilateralmente. Conclusiones: Estudio congruente con marcada disfunción cortico-subcortical global y epilepsia focal de causa estructural.

Potenciales Evocados Multimodales:

Potencial Evocado Visual (PEV): Estudio realizado mediante la técnica de estimulación con luz difusa (goggles). Ausencia de respuesta evocada replicable a nivel cortical. Marcada disfunción por ausencia de respuesta a la estimulación fótica.

Potencial Evocado Auditivo de Tallo Cerebral (PEATC): Estudio realizado mediante la técnica de estimulación con a clicks alternos monoauralmente: Pobre definición de la onda III bilateralmente. Resto dentro de parámetros normales.

- **Neuro-psicología:** Retraso a nivel Profundo en el Desarrollo Psicomotor con importantes limitaciones para la incorporación de las adquisiciones en todas las áreas del Neurodesarrollo. Edad de desarrollo global 1 mes y 18 días aproximadamente
- **Videdo-EEG:** Para mejor definición de la epilepsia se realizó registro prolongado de Video-EEG durante 72 horas, sin reducción de la medicación antiepiléptica, se reportan 9 crisis por la madre y la enfermera, todas en estado de vigilia, 3 clúster de crisis e incontables crisis electroclínicas no identificadas por la madre ni la enfermera. Se precisan crisis focales motoras tónicas de inicio focal en el hemisferio derecho con focalización en la región frontocentral.

Discusión del caso:

El diagnóstico de este caso se realizó por los elementos clínicos basándose en la Semiología Médica y la Propedéutica Clínica y se tuvieron en cuenta antecedentes y cuadro clínico y complementarios).

Planteamiento Sindrómico:

- Síndrome de Trastorno del desarrollo intelectual severo: planteado por la gran demora en adquirir los ítems del neurodesarrollo.
- Síndrome de pérdida de la fuerza muscular (de tipo daño de la primera motoneurona): planteado por la hipertonía, la hiperreflexia, la atrofia muscular leve y la disminución de la fuerza muscular.
- Síndrome convulsivo: se plantea por la presencia de epilepsia desde los primeros meses
- Síndrome de malnutrición por defecto

Impresión diagnóstica Posible:

Lesión estática del sistema nervioso central de causa prenatal por Zika:

Debido a los antecedentes prenatales, las afectaciones de todas las esferas del neurodesarrollo (motora gruesa, motora fina, cognición y lenguaje) y la epilepsia

Diagnóstico nosológico:

Trastorno congénito por Zika:

- Antecedentes:
 - La madre en el cuarto mes de embarazo presento infección por virus Zika
- Cuadro Clínico:
 - Trastorno del desarrollo intelectual

- Hipertonía
- Déficit motor generalizado
- Crisis epilépticas
- Complementarios
 - **Imagen por Resonancia magnética:** Microcefalia grave con cráneo parcialmente colapsado, Corteza cerebral delgada con calcificaciones subcorticales.
 - **Video-EEG:** Ritmo básico anterior y central muy enlentecidos para su edad, enlentecimiento global del trazado con ausencia de gradientes de amplitud para la edad

Diagnóstico diferencial:

Malformación por toxoplasma congénito

Se plantea por: Ser causa frecuente de malformación congénita en el mundo (5) y especialmente en el país de origen.

Se descarta por: La paciente no presenta ictericia, esplenomegalia, hepatomegalia, fiebre, anemia, coreidoretinitis, trombocitopenia ni hidrocefalia no comunicante; elementos que caracterizan la infección por toxoplasma congénito (5).

Lesión por rubeola congénita

Se plantea por: ser causa congénita de lesión de SNC (a pesar de no ser tan frecuente en nuestro medio).

Se descarta por: La paciente no presenta cataratas, retinopatía, ni se recoge el antecedente de meningoencefalitis. Tampoco presenta osteopatías, neumonitis, hepatitis, hepatomegalia, trombocitopenia ictericia, miocarditis, presencia del ducto arterioso, o valvulopatías (5).

atrial septal defects.

Lesión infecciosa del SNC posnatal

Se plantea por: se plantea por ser una causa de epilepsia en pacientes con problemas de higiene (en el caso de las parasitosis) además de manera general las infecciones del SNC son causa de trastorno del desarrollo intelectual y epilepsia (5).

Se descarta por: No se recogen antecedentes de sepsis grave. No justificar los trastornos perinatales y no se ajusta al perfil estático de lesión el cual presenta la paciente (5).

Síndrome de Rett

Se plantea por: Ser una entidad que se caracteriza por crisis epilépticas, rigidez muscular que puede llegar a la deformidad, retardo en el crecimiento y escoliosis. La mayoría de las afectadas son del sexo femenino (5).

Se descarta por: La paciente no presentó el periodo de regresión autística clásica del síndrome de Rett. Los trastornos de la paciente comienzan desde el nacimiento y se asocian complicaciones prenatales y perinatales los cuales no están presentes en el síndrome de Rett (5).

Síndrome de West

Se plantea por: ser la causa común de encefalopatía epiléptica en la primera infancia. Unos de sus principales síntomas son epilepsia y trastorno del desarrollo intelectual. Es frecuente asociarlo a microcefalia y deterioro visual (5).

Se descarta por: La paciente no presenta las crisis clásicas del síndrome de West (espasmos de flexión, extensión o mixtos). No cumple los criterios encefalográficos de este síndrome. Ipsiarritmia caracterizada por alta amplitud (frecuentemente 500) de unas ondas lentas con complejos punta o polipunta multifocales (5).

Comentario final del caso

Se concluyó que la paciente tiene una lesión del SNC causada por el virus Zika (Malformación congénita por Zika), que se comporta como una encefalopatía epiléptica severa. Se realizó reajuste de la medicación antiepiléptica dada por la retirada paulatinamente del Ácido Valproico e incremento de la dosis de Carbamazepina hasta 20mg/kg/día, logrando menor frecuencia de crisis. Se sugiere nueva evaluación dentro de 6 meses para objetivizar respuesta terapéutica y realizar discusión en el grupo de cirugía de la epilepsia.

La revisión del tema arrojó los siguientes datos:

Un gran parecido a los afectados por el citomegalovirus (CMV) congénito. La diferencia es la distribución de las calcificaciones intracraneales (típicamente subcorticales en la infección congénita por ZIKV y periventriculares en el CMV) (4). Se han identificado una serie de anomalías que incluyen, presencia de calcificaciones difusas, principalmente de localización subcorticales; aumento de los espacios líquidos (ventriculares y extra axiales); adelgazamiento cortical con anormalidades en las circunvoluciones, (polimicrogiria, paquigiria, agiria); hipoplasia o ausencia del cuerpo callosos; disminución de la mielina; e hipoplasia del cerebelo o del vermis cerebeloso (6).

Lage et al. describen que un 56.2% de sus pacientes presentan actividad epileptiforme en el Video-EEG y la mayoría (92.4) presentan atrofia cerebral muy pocos presentan hipoplasia del tallo cerebral y del cerebelo (19.8% y 23.7% respectivamente) (6). Mientras que Matos-Alviso et al. describe que las características más comunes de las lesiones más frecuentes causadas por infección congénita por Zika son: Microcefalia grave con cráneo parcialmente colapsado, corteza cerebral delgada con calcificaciones subcorticales, cicatrices maculares y moteado pigmentario focal de la retina, contracturas congénitas, hipertensión temprana marcada y síntomas de afectación extrapiramidal (4).

Bibliografía

1. **Alvarado Socarras, J.L.** Zika en neonatos: Todo no está dicho. s.l. : Salud, 2016. Vol. 48, 2.
2. **Morilla Guzmán, A.A. y Álvarez Fumeroll, R.** Recomendaciones para la atención a hijos recién nacidos de madres con diagnóstico de virus Zika en Cuba. s.l. : Revista Cubana de Pediatría, 2017. Vol. 89, 4.
3. **Lugones Botell, M. y Ramírez Bermúdez, M.** Infección por virus zika en el embarazo y microcefalia. s.l. : XXII congreso FLASOG, 2017.
4. **Matos-Alviso, L.J.; Santos-Calderón, L.A.; Reyes-Hernández, K.L. et al.** Síndrome congénito por virus zika, conceptos basicos. s.l. : REVISTA SALUD QUINTANA ROO, 2017. Vol. 10, 37.
5. **Swaiman, K.F.** Swaiman's Pediatric Neurology. 6ta 2018.

Anexos

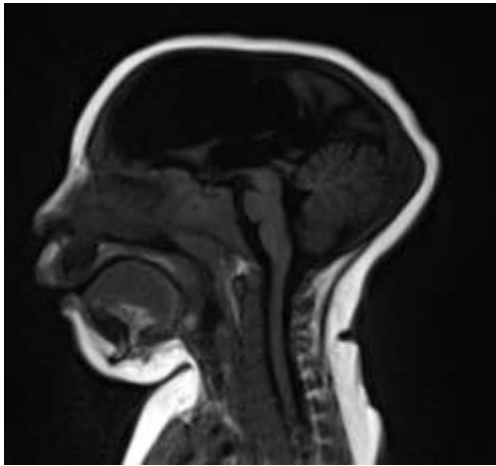


Ilustración 1 RMN de la paciente en secuencia en T1 en un corte sagital donde se observa, poroencefalia fronto-parietal bilateral y lisencefalia