

## Consideraciones sobre un caso de embriopatía rubeólica

Por los Dres.

EMILIO ALEMÁN (\*) AGUSTÍN MARCOLLES (\*\*)

La rubéola, también conocida como sarampión alemán, fué considerada como una enfermedad muy benigna y de poca importancia en los niños hasta el año de 1941 cuando Gregg<sup>1</sup> reportó la ocurrencia de *catarata congénita* en relación con la rubéola materna padecida en los primeros tiempos del embarazo. Estas observaciones de Gregg fueron luego confirmadas por Swan<sup>2</sup> y colaboradores en Australia. En los Estados Unidos han sido reportados por distintos autores varios síndromes congénitos idénticos como consecuencia de procesos de rubéola materna. En la Gran Bretaña fueron reportados 2 casos por Simpson<sup>6</sup>.

La relación entre la rubéola materna y ciertas malformaciones congénitas resultantes en el producto de la concepción ha quedado por lo tanto bien establecida, habiéndose denominado el síndrome consiguiente como "síndrome rubeólico", e incluye:

- a) catarata congénita,
- b) sordera,
- c) microcefalia,
- d) retardo mental,
- e) cardiopatías congénitas.

Además han sido atribuidas a la infección rubeólica durante el embarazo

otras malformaciones congénitas, así como también: abortos espontáneos, mortinatalidad, defectos dentarios, etc. Algunas de dichas anomalías pueden ocurrir aisladamente, como único defecto congénito en un niño, o bien pueden manifestarse en variadas combinaciones.

Los casos publicados después de los primeros reportes parecen diferir poco del síndrome original, aunque se han observado otras anomalías oculares tales como opacidad de la córnea, glaucoma, bultalmo, y poca profundidad de la cámara anterior del ojo, quedando por determinar si el hipospadias, la estrechez de los conductos biliares, las deformidades de los riñones y el mongolismo, que ocasionalmente se presentan en combinación con otros componentes del síndrome rubeólico, son procesos incidentales o forman parte de dicha condición.

Como hace notar Hyun-Wha Kim<sup>4</sup>, los primeros reportes de Australia establecen como muy alto el riesgo de ocurrencia de malformaciones congénitas como consecuencia de la rubéola materna, mientras los reportes de los autores norteamericanos indican que la incidencia en su país es muy baja, discrepancia que pueda deberse tal vez al hecho de que las primeras observaciones se hicieron en sentido retrospectivo, siendo por el contrario los recientes estudios pros-

(\*) Jefe del Servicio de 2a. Infancia del Hospital Infantil "Dr. A. Aballi".

(\*\*) Auxiliar del Servicio.

pectivos más precisos en cuanto al porcentaje de los riesgos implicados, por lo que se ha aminorado un tanto la "neurosis rubeólica" originada a raíz de las primeras publicaciones.

Nosotros hemos tenido la oportunidad de observar recientemente un caso cu-

que nació a término, pesando 5 libras y que la madre padeció de rubéola en el segundo mes del embarazo.

Al examen físico se observa un niño que no deambula ni se sostiene en pié, manteniendo decúbito supino, presentando movimientos de rotación de la ca-

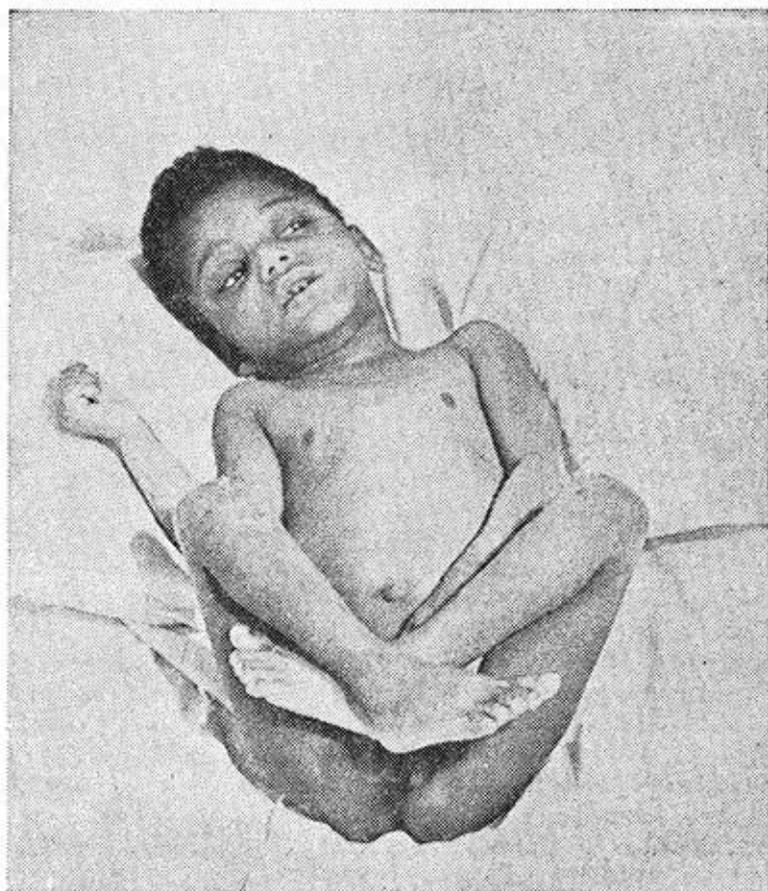


FIG. 1

Los datos clínicos son expuestos a continuación:

J.T.G. Hist. Clínica No. 18298 (Hospital Infantil "Aballí"), niño de 3 años de edad, de la raza mestiza, ingresa en el servicio remitido por uno de nosotros con el diagnóstico de anemia grave en un encefalopático crónico.

Los antecedentes más importantes son

beza y de golpeo de la misma con su puño derecho casi constantes (variante del signo de Franceschetti o digito-ocular.) Piel seca. Mucosas pálidas. Peso de 20 libras.

Cráneo de configuración normal pero de aspecto microcefálico (43 cm. de circunferencia craneana).

Conjuntivas pálidas, escleróticas de

tinte azulado, no presentando alteraciones atribuibles a cataratas.

Tórax en quilla con marcados relieves óseos.

El abdomen luce excavado.

Las extremidades acusan notable hipotrofia muscular.

Ap. respiratorio: algunos estertores húmedos diseminados por ambos campos pulmonares.

Ap. circulatorio: latido de la punta visible y palpable en 5º espacio a nivel de la línea mamilar. Taquicardia. Aumento de la intensidad de los tonos cardíacos. Pulso radial: 110 al minuto. No se observan soplos.

Ap. digestivo: lesiones úlcero-costrosas y sangrantes de la mucosa labial. Dientes: hipoplasia del esmalte.

Abdomen: blando y depresible. No visceromegalia. Particularmente no se palpa hígado ni bazo.

Ap. génito-urinario: criptorquidia.

Exámenes complementarios.

Orinas normales.

El hemograma ofrece: Hb. 4.15 gr.% con 2.300.000 hematíes al ingreso.

Este hemograma mejora después de dos transfusiones de sangre de 100 ml. cada una: Hb. 8,20 gr.% con 3.370,000 hematíes.

El resto del hemograma no ofrece datos de interés.

La serología es negativa.

El Mantoux es negativo. Niño no vacunado con B.C.G.

La química sanguínea: glucosa: 85 mgr.%; urea: 24 mgr.%; Proteínas totales: 5 gramos; (serina: 2.9 gr.; globulinas 2.1 gr.) al ingreso, pero después de las transfusiones y dieta adecuada se elevan: Proteínas totales: 7 gr. % (serina: 3.9 gr.; globulinas: 3.3 gr.)

Eritrosedimentación 50 mm. al ingreso, 22 m. al alta.

Un medulograma arroja: marcada hiperplasia medular con citología normal

del sistema mielopoyético. Normalidad del sistema eritro y megacariopoyético. Posible sepsis.

Rayos X.—Pulmones: zona de condensación del lóbulo inferior izquierdo con retracción del contenido mediastínico y enfisema de los lóbulos superior y medio.

Cráneo: no se observan alteraciones ni calcificaciones.

Telecardiograma: aumento del área cardíaca a predominio izquierdo. Desviación de la silueta cardíaca hacia la izquierda. Gran estado congestivo de los hilios pulmonares y de la trama broncovascular. Enfisema periférico.

El examen del fondo de ojo no revela ninguna anormalidad.

### *Evolución*

El niño que había ingresado febril posiblemente debido a un proceso de neumonitis, fué mejorando progresivamente con el tratamiento antibiótico, desapareciendo las alteraciones observadas en el pulmón y mejorando notablemente su estado general, aumentando dos libras de peso en el espacio de 48 días (se le inyectó Durabolín).

### *Discusión diagnóstica*

Niño con los caracteres de una encefalopatía crónica de tipo especialmente microcefálico con incapacidad para la deambulación y la bipedestación pero con capacidad para ciertos movimientos como pedaleo de las extremidades inferiores y movimientos reiterados de las extremidades superiores, principalmente la derecha que ejecuta, como si fuera un tic, el golpeo casi constante de la cabeza (recordando un tanto el signo de Franceschetti: movimiento dígito-ocular, como si tratara de enuclearse un ojo). Manifiesta cierto grado de desarrollo mental susceptible tal vez de ser desarrollado con el tratamiento espe-

cializado. *Sordera parcial*, ya que responde a los sonidos fuertes y agudos. No pudo realizarse acumetría por razones obvias.

Con estos datos y el antecedente de haber padecido la madre de rubéola durante el segundo mes de la gestación, hemos tratado de las demás malformaciones a que da lugar este síndrome, como son las oculares y cardíacas, no habiéndose constatado estas últimas por lo que consideramos el síndrome constituido en nuestro caso por los siguientes elementos:

- a) microcefalia,
- b) retraso mental,
- c) retraso motor,
- d) sordera (hipoacusia), posiblemente por lesión de la cóclea.
- e) alteraciones dentarias (hipoplasia del esmalte).

y como signo acompañante el de escleróticas azules que no ha sido descrito todavía en estos casos.

La desnutrición y la anemia grave que presentaba el niño se comprobó era debida a abandono de la madre, que al repudiar la criatura por su deformidad, no le ofrecía los cuidados necesarios para su alimentación correcta así como para su higiene, por lo que aconsejamos el traslado del niño para un centro de rehabilitación.

#### *Naturaleza de las anomalías congénitas asociadas con rubéola materna*

1.—*Insuficiencia del desarrollo.* Según la mayor parte de los autores<sup>4</sup>, estos niños son de pequeño tamaño, presentando usualmente problemas en la alimentación, insuficiencia para progresar. El peso promedio al nacer de 29 recién nacidos con defectos congénitos era de 5 lbs., 7 oz., y el de 13 que no presentaban anomalías aparentes era de 6 lbs. 10 oz., 7 del primer grupo y 3 del segundo eran prematuros. Sin embargo,

aún cuando nacidos a o cerca de término, los congénitamente defectuosos tenían a veces un peso subnormal y muchos de ellos fueron traídos al pediatra por este motivo antes de ser vistos por el oftalmólogo o el cirujano.

2.—*Defectos oculares:* Gregg<sup>1</sup> fué el primero en reportar las cataratas congénitas asociadas con la rubéola materna padecida en la primera época del embarazo. Estas cataratas se hallan presentes al nacer el niño, son centrales, nucleares y subtotales; son además bilaterales o por lo menos tres veces más frecuentes que las unilaterales.

Swan<sup>2</sup> y cols. observaron que la opacidad del cristalino tiene el aspecto de un disco blanco, denso y aplanado, en el cual se ven seis líneas radiales. La midriasis completa es difícil, pero cuando se puede obtener suele observarse una zona clara en la periferia de la opacidad. El cristalino total es muy pequeño. La presencia usual de una córnea pequeña, cámara anterior poco profunda y especialmente la naturaleza densa de la catarata hace difícil la discusión. La reacción pupilar a la luz es débil y perzosa, y en algunos casos el iris tiene un aspecto algo atrófico. Generalmente estos pacientes muestran intolerancia para la atropina. De los 16 casos de catarata monocular, 10 tenían microftalmía. Infrecuentemente ocurre nistagmus o buftalmus. Rones<sup>5</sup> estudió 4 casos de defectos oculares y observó que dos niños cuyas madres padecieron el exantema durante el segundo mes del embarazo presentaban catarata, mientras que los dos que tuvieron la rubéola en el tercer mes presentaron glaucoma congénito.

3.—*Retinopatía:* Muchos autores han descrito alteraciones pigmentarias peculiares en el fondo de ojo. Esta condición puede ser vista más claramente en casos de sordomudez sin cataratas o en el ojo infectado en algunos casos de cata-

rata unilateral. Las lesiones discretas tienen un aspecto "morbilloso" o "urticado" afectando a la región de la mácula y una zona de aproximadamente 3-4 diámetros papilares en la periferia de la misma. En algunos casos la distribución es mucho más extensa y aparece en el lado nasal de la papila. En unos pocos casos existe un déficit de pigmento en la zona adyacente a la papila, pero esta condición no tiene efecto nocivo para la visión. El "período crítico" desde el punto de vista embriológico para los ojos se halla entre la cuarta y la décima semanas del embarazo, siendo el promedio de 6 semanas.

4.—*Defectos cardíacos*: estos fueron observados en una gran proporción de la casuística de Gregg<sup>1</sup>, siendo siempre variedades del tipo acianótico. De los 78 pacientes de este autor que presentaban cataratas congénitas, 44 tenían alguna cardiopatía, siendo la más frecuente de ellas la *persistencia del conducto arterioso*, que se observó en todos los casos de lactantes con hipotrofia pondoestatural y en los cuales había dificultades para la alimentación. En los casos que no eran portadores de defecto cardíaco, el desarrollo físico fué notablemente mejor.

Stuckey<sup>2</sup>, de Australia, revisó 426 casos de cardiopatías congénitas durante un período de 5 años y encontró 44 en que el paciente tenía antecedentes de rubéola materna durante el embarazo. 27 de dichos casos fueron estudiados en la Clínica de Cardiopatías Congénitas y se observó que 13 tenían persistencia del conducto arterioso, 4 defecto del tabique interventricular, 3 del tabique interauricular, 2 tetralogía de Fallot y 1 cada una de las siguientes: estenosis aórtica, estenosis pulmonar, coartación de la aorta, complejo de Eisenmenger y transposición de los grandes vasos.

Rustein<sup>7</sup> y asociados han observado que la distribución de las fechas de nacimiento de los niños que presentan persistencia del ductus en relación con los distintos meses del año refleja una mayor incidencia en los finales del otoño y principios del invierno, sugiriendo en consecuencia que pueden existir dos tipos de etiología para este defecto: la primera incluiría la mayoría de los casos, debidos probablemente a causas inespecíficas mientras la segunda, representada por el "exceso de casos de octubre hasta enero", es aparentemente la respuesta de un factor estacional, probablemente la incidencia de rubéola.

La infección por el virus de la rubéola puede afectar el mecanismo anatómico que cierra u oblitera el ductus después del nacimiento, habiendo encontrado Swan<sup>2</sup> al examinar los ductus persistentes en tres niños autopsiados que éstos diferían estructuralmente del ductus arterioso normal: la lámina elástica interna estaba ausente o mal definida, la luz era mayor, las paredes más delgadas, y había además cierto reemplazo de fibras musculares por fibras colágenas, por lo que serán necesarios estudios que incluyan controles normales para confirmar la certeza o no de estas observaciones de Swan.

5.—*Sordera*: fué descrita en niños cuyas madres tuvieron rubéola durante el embarazo, primero por el grupo de Swan<sup>2</sup> en 1943 al reportar una serie de 49 niños, de los cuales 7 tenían sordera. En realidad estos pacientes no estaban totalmente sordos, sino que podían oír todavía sonidos agudos tales como los silbatos de los trenes. Cuando el lenguaje estaba presente se hallaba limitado a unas pocas palabras, tales como "ma-ma", "pa-pa". En ningún caso había evidencia de sordera hereditaria. La corta edad de los pacientes impedía la determinación de la conducción ósea

y de la aérea, pero la impresión obtenida era que la conducción ósea era mejor que la aérea para los sonidos agudos, mientras que los tonos bajos o graves no parecían que podían ser apreciados.

Clayton Jones<sup>8</sup> observó que 11 niños de 123 en instituciones para sordos de la Gran Bretaña tenían historia positiva de rubéola materna durante el embarazo. Esos 11 presentaban sordera completa del oído interno. Carruthers<sup>9</sup> por su parte dió resultados similares aunque sobre la base de estímulo calórico del laberinto pensó que los canales semicirculares estaban bastante respetados en dichos casos, recayendo el daño principal sobre la cóclea. En uno de sus pacientes con catarata congénita y persistencia del ductus, que murió a los 6 años y medio de edad, el dato principal sobre el oído interno obtenido en la necropsia fué la ausencia total de toda diferenciación de las células primitivas para formar el órgano de Corti de la cóclea. El octavo par craneal y los ganglios se hallaban formados, como lo estaban los canales semicirculares óseos y membranosos, aunque los órganos receptores terminales mostraban la misma falta de diferenciación celular que el órgano de Corti. La mayoría de los autores señalan que el "período crítico" para los oídos se encuentra en las primeras 9 semanas del embarazo, estimando que el hecho de que exista sordera parcial en los casos de rubéola durante los tres primeros meses del embarazo obedece a que la cóclea está ya parcialmente formada por esta época del período crítico para los oídos. Las lesiones son presumiblemente producidas por una toxina o virus llevada por la sangre hasta la *estría vascularis* que tiene el mayor aporte sanguíneo de todas las estructuras del laberinto membranoso, habiendo mayor concentración del irritante en la endolinfa de las zonas afectadas, lo que podría ex-

plicar la predilección para la lesión del sáculo y de la cóclea.

La incidencia de sordera en el síndrome rubeólico se calcula entre el 20 y el 75%.

6.—*Retardo mental y microcefalia* han sido observados por muchos autores en relación con el síndrome rubeólico, particularmente cuando hay más de uno de

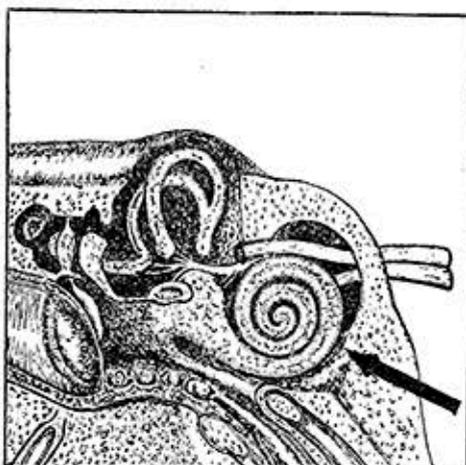


FIG. 2.—Grabado en que se demuestra el sitio de elección de las lesiones del oído en la embriopatía rubeólica

los tres defectos principales: *catarata, sordomudez y anormalidades cardiacas*. Gregg<sup>1</sup> cree que en algunos casos hay una condición de retardo mental *per sé*, que no es meramente el resultado de defectos de los órganos de sentido especial, presentando a veces muchos de los niños afectados un aspecto verdaderamente patético, llegando en ocasiones hasta la imbecilidad completa. Estos casos presentaban alto grado de movimientos de golpear con la cabeza (*head-banging*), así como una incidencia considerable del signo dígito-ocular de Franceschetti. Algunos autores creen que si estos niños son tenidos en consideración precozmente y dado que los padres sean entrenados

en los principios correctos del tratamiento, podría elevarse considerablemente el "standard" de inteligencia de este grupo de niños, aunque ciertamente algunos tienen retardo mental de grado tal como para hallarse fuera de toda posibilidad de rehabilitación efectiva.

No hay dudas de que la microcefalia es una característica de este grupo, habiendo reportado Albaugh<sup>10</sup> 9 casos de anomalías congénitas en niños por síndrome rubeólico entre los cuales había 5 casos de microcefalia.

7.—*Defectos dentarios*: Evans<sup>11</sup> halló que de 34 niños cuyas madres sufrieron rubéola durante el embarazo, 23 presentaban anomalías dentales congénitas: en 18 las anomalías eran importantes, tales como "incisivos de tiburón", puntiagudos, e hipoplasia del esmalte. Todos estos niños, con excepción de 2, presentaron otras malformaciones congénitas. Los defectos dentarios son más marcados en los pacientes cuyas madres sufrieron rubéola entre la sexta y la novena semanas del embarazo, período considerado como "crítico" para el desarrollo de los dientes. Las principales anomalías dentarias consisten en retardo de la erupción de los dientes, hipoplasia del esmalte y caries dentaria.

8.—*Aborto y mortinatalidad*: La intensidad de las anomalías asociadas con el síndrome rubeólico es variable, oscilando entre defectos dentarios hasta el aborto espontáneo o nacimiento de mortinatos.

Según Budolfson<sup>12</sup>, la incidencia de abortos o de mortinatos en relación con el síndrome rubeólico se estima entre un 10 y un 20%. Lande<sup>13</sup> establece que la rubéola materna que ocurre después de la terminación de la organogénesis en el cuarto mes fetal no produce daño germinal, aunque sí cree que puede causar mortinatos. Los autores australianos<sup>2</sup> investigaron las historias de 760 casos de

mortinatos en Australia del Sur en el período de 1939-1945, observando que de 16 casos de rubéola materna durante el embarazo, en 13 tuvieron lugar las infecciones durante los primeros 4 meses, llegando a la conclusión de que la rubéola era la única enfermedad que presentaba esta alta incidencia durante los primeros meses y sugirió que la misma puede ser un factor en el origen de mortinatalidad por daño al embrión en los comienzos del embarazo.

#### PATOGENIA DEL SINDROME

No se conoce perfectamente el modo de acción del virus de la rubéola sobre el embrión. Posiblemente el mismo invade las células que están para dividirse y diferenciarse rápidamente, inhibiéndose así su normal desarrollo. Es posible además que el virus pueda afectar principalmente el sistema vascular embrionario, dañando directamente el corazón y otros tejidos tales como el órgano de Corti, éste indirectamente al dañar sus vasos nutricios.

En un intento por explicar la producción de las malformaciones por la acción precoz del virus de la rubéola en la vida fetal, se ha postulado que solo las células que se hallan en división activa son afectadas, mientras los órganos ya completamente formados y los primordiales quiescentes tienden a escapar. Según este concepto, se admite un período crítico en el desarrollo de cada órgano durante el cual éste es susceptible al ataque. La limitación virtual de los defectos congénitos a los infantes cuyas madres sufrieron rubéola durante los 3 primeros meses del embarazo sugiere que sea solo durante este período que las células embrionarias sean susceptibles al agente etiológico de la rubéola.

El hecho de que el tejido embrionario indiferenciado es especialmente susceptible a la infección viral es conocido

desde hace largo tiempo y utilizado en el laboratorio, cultivándose por ejemplo los virus en embrión de pollo con objeto de estudios experimentales y terapéuticos. Parece lógico asumir que puesto que el virus de la rubéola parece afectar las estructuras ectodérmicas en el adulto, sea capaz de hacerlo igualmente en el embrión. Otra posibilidad a considerar es que después de la formación de la placenta y al final del tercer mes del embarazo, las barreras entre la madre y el feto se vuelven penetrables por el factor causal de la rubéola, pudiendo decirse en cuanto a esta última explicación que hay evidencias de que aún en el último período del embarazo, otros virus, por ejemplo los de la viruela o el sarampión, son también capaces de atravesar la barrera placentaria, hallándose todavía por determinar el verdadero mecanismo de producción de los defectos congénitos originados en el síndrome rubéólico.

#### Profilaxis

No vamos a discutir aquí el problema tan debatido sobre el aborto terapéutico, ni sobre la eficacia de la profilaxis mediante el uso de la gamma globulina o el suero de convalescentes, adhiriéndonos

solamente al concepto de aquellos autores que sostienen que el mejor método profiláctico del síndrome rubéola hasta ahora consiste en la exposición deliberada a la rubéola de las hembras antes de la pubertad en cuyo caso ofrecerá la enfermedad una inmunidad duradera.

#### RESUMEN

Presentamos un caso de embriopatía rubéolica: un niño de 3 años, cuya madre padeció de rubéola a los 2 meses de su embarazo se manifiesta por los siguientes aspectos clínicos: Microcefalia, retraso mental, retraso motor, sordera parcial y alteraciones dentarias, y un signo no descrito en estos casos: escleróticas azules.

#### SUMMARY

We present the case as a three years old male child borne to a mother which had had rubella infection when she was in the second month of pregnancy.

The clinical aspects of this child were: microcephaly, mental retardation, motor under development, partial deafness, dental defects, manifested as enamel hypoplasia; besides he exhibited obvious blue scleras.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.—*Gregg, N. M.*: Congenital cataract following German measles in mother; Tr. Ophth. Soc. Australia. 3:35, 1942.
- 2.—*Swan, C., et al.*: Congenital defects in infants following infectious diseases during pregnancy, with special reference to relationship between German measles and — cataract, deafmutism, heart disease and microcephaly; M. J. Australia. 2:201, 1943.
- 3.—*Simpson, R.E.H.*: Rubella and congenital malformations; Lancet. 1:483, 1944.
- 4.—*Hyun-Wha Kim (Oh)*: A review of the rubella problem; Clinical Proceedings of the Children's Hospital, Washington, D. C. 15: 229, 1959.
- 5.—*Rones, B.*: Relationship of German measles during pregnancy to congenital ocular defects; M. Ann. District of Columbia: 13: 285, 1944.
- 6.—*Stuckey, D.*: Congenital heart defects following maternal rubella during pregnancy; British Heart Journal, 18: 519, 1956.
- 7.—*Rustein, D. D., et al.*: Seasonal incidence of patent ductus arteriosus and maternal rubella; A.M.A. J. Dis. Child. 84:199, 1952.
- 8.—*Clayton Jones, E.*: Congenital deaf-mutism congenital deafness in England; Lancet. 1:56, 1947.
- 9.—*Corruthers, D. G.*: Congenital deaf-mutism as sequela of rubella like maternal infection during pregnancy; M. J. Australia. 1:315, 1945.
- 10.—*Albaugh, C. H.*: Congenital anomalies following maternal rubella in early weeks of pregnancy, with special emphasis on congenital cataract; J. A. M. A.; 129:719, 1945.
- 11.—*Evans, M. W.*: Congenital dental defects in infants subsequent to maternal rubella during pregnancy; M. J. Australia. 2:225, 1944.
- 12.—*Budolfson, E.*: Abnormalities after rubella in pregnancy; citado por (4).
- 13.—*Lande, L.*: Congenital malformations with severe damage to central nervous system due to early fetal virus infection; J. Pediat. 36:625, 1950.