

## Rubéola y gestación: un caso de primoinfección desconocida con fetopatía rubeólica

M.M. Sánchez Sánchez, R.M. García-Robles, A. Leiva, A.I. Teijelo, A. Tejerizo-García, J.A. Pérez-Escanilla, J.M. Benavente, F. Corredera y L.C. Tejerizo-López

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Virgen de la Vega. Salamanca. España.

### SUMMARY

We recently observed a case of congenital rubella which had gone unrecognised despite regular obstetric care. This emphasises the importance of screening for rubella at the start of pregnancy. Minute analysis of initial maternal antibody levels is essential to rule out the possibility of infection during pregnancy. The problem of interpreting serodiagnostic data is discussed.

### INTRODUCCIÓN

Conocida, también, como sarampión alemán o sarampión de los 3 días, la rubéola es una leve infección viral exantemática que fundamentalmente afecta a los niños<sup>1,2</sup>. Aunque su incidencia global ha declinado de manera sustancial con la inducción de programas de inmunización, sigue siendo un problema de salud pública no desdeñable, y se calcula que hasta un 20% de los adultos, incluyendo mujeres en edad fértil, siguen siendo susceptibles de infección<sup>2-9</sup>. En consecuencia, el principal problema asociado a la rubéola es su aparición durante el embarazo. Excepto por la rubéola que infecta a las embarazadas, no existen complicaciones que merezcan ser discutidas<sup>1,9</sup>. Por tanto, un número significativo de fetos continúan expuestos a la infección rubeólica congénita, potencialmente deletérea y con malformaciones asociadas.

La infección rubeólica adquirida durante la gestación puede dar lugar a la infección rubeólica congénita, cuya asociación con defectos congénitos adquiridos fue reconocida por primera vez en 1941 por Norman Gregg<sup>10</sup>.

Presentamos un caso de rubéola congénita que pasó desapercibida a pesar de una vigilancia obstétrica regular.

### CASO CLÍNICO

Primigesta de 24 años de edad, sin antecedentes de interés, remitida a nuestro servicio por retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) en la semana 24.

Menarquia: 12 años. FM: 3-4/30. Amigdalectomía a los 16 años. Fractura de tibia derecha a los 18 años, sin secuelas.

Embarazo, hasta la citada semana, controlado fuera de nuestro servicio, refiriendo controles normales hasta la detección del citado RCIU. Se trata de un RCIU aislado y armónico, con una diferencia (*decilage*) de 3 semanas de todas las medidas según los datos ecográficos.

No se detectan anomalías morfológicas. No existía oligoamnios y la placenta era de aspecto normal, en fondo y cara posterior del útero, para la edad gestacional. La vitalidad fetal era satisfactoria.

En el plano clínico y biológico, el balance vasculorenal materno era normal. Un solo elemento vascular parecía anómalo: Doppler uterino patológico, con presencia de un «corte» en la arteria contralateral a la placenta. El Doppler umbilical estaba en el límite de la zona patológica y el Doppler cerebral era normal.

El RCIU se acentúa con la gestación, en particular en el conjunto de los huesos largos con medidas ampliamente inferiores al percentil 5.

Ante este retraso del crecimiento aislado, un origen genético parecía poco probable. Era plausible un origen vascular, teniendo en cuenta, por una parte, el agravamiento progresivo del RCIU con aparición paulatina de oligoamnios y, por otra, la presencia de Doppler uterino patológico. Quedaba por eliminar un origen infeccioso. La paciente estaba inmunizada para la toxoplasmosis y, según los datos de la cartilla de embarazada y sus propias manifestaciones, estaba inmunizada para la rubéola.

En la semana 33, ante una quiebra notoria y manifiesta de la curva de crecimiento con degradación progresiva del ritmo cardíaco fetal, previa maduración pulmonar fetal, se practica cesárea, cosechándose varón vivo de 1.200 g, por debajo del percentil 3, con pH arterial neonatal de 7,23 y Apgar 8/9. El

\_\_\_\_\_   
 Aceptado para su publicación el 21 de abril de 2001.

recién nacido es ingresado en el servicio de neonatología.

El cuadro clínico y biológico del neonato sugiere una fetopatía viral: erupción purpúrica generalizada, trombopenia y hepatosplenomegalia. La ecografía transfontanelar revela la existencia de zonas hiperecogénicas intracerebrales compatibles con pequeñas calcificaciones.

Se practicó, en el recién nacido, un estudio serológico, que fue negativo salvo para la rubéola. El serodiagnóstico revela la presencia de IgM y de IgG en valores patológicos. Se practicó estudio serológico simultáneo en la madre, con resultado de IgM positiva.

Los resultados permiten afirmar el diagnóstico de primoinfección rubeólica que comenzó durante el embarazo, complicada con fetopatía rubeólica.

El niño, portador de una sordera bilateral y un canal arterioso ancho, falleció a los 2 meses de vida.

## DISCUSIÓN

La rubéola congénita o síndrome de Gregg es la más antigua de las embriofetopatías virales conocida<sup>1,2,8-11</sup>. La infección de la madre al comienzo de la gestación puede transmitirse al feto y provocar en él la rubéola congénita. Los signos clásicos de la misma son: cataratas, cardiopatía y sordera, pero se han descrito otros numerosos defectos, entre ellos diversos signos y síntomas transitorios, como bajo peso al nacer, trombocitopenia, hepatosplenomegalia, ictericia y neumonía, y otros permanentes, como la sordera, la estenosis pulmonar, el conducto arterioso permanente, el glaucoma y las cataratas, y, finalmente, otros que afectan al desarrollo, como retraso mental, diabetes mellitus y trastornos de la conducta<sup>2,12</sup>.

El factor patogénico del virus de la rubéola que tiene más importancia para el feto es la edad gestacional en el momento de la infección. La infección materna durante el primer trimestre provoca la infección fetal en un 50-80%, aproximadamente, de los casos, en tanto que la infección materna al comienzo del segundo trimestre contagia al feto en un tercio de los casos. Cuando la infección materna ocurre durante el primer trimestre, las malformaciones fetales no sólo son más frecuentes, sino que tienen tendencia también a ser más graves y a afectar a más órganos<sup>2,12</sup>. Con el aislamiento del virus de la rubéola en 1962, pronto se apreció que el daño podría continuar después del período de «organogénesis» y que podría afectar prácticamente a cualquier órgano<sup>8</sup>.

Con respecto a la observación aquí aportada, de acuerdo con los datos de su cartilla de embarazada, la paciente se consideró inmunizada, según la tasa de

anticuerpos. Según señalan algunos autores<sup>13,14</sup>, sin noción o noticias de serologías anteriores una sola determinación de anticuerpos con una tasa superior a 15 U/l no permite afirmar más que la existencia de una inmunidad adquirida hace tiempo. Cuando la primera serología ha sido realizada muy tardíamente, con una tasa elevada de anticuerpos, es importante el estudio de la cinética<sup>13-15</sup>. Un valor de anticuerpos «en meseta» no es de ningún modo tranquilizador y puede corresponder a la elevación de los anticuerpos durante la fase inicial de la seroconversión<sup>14</sup>. La evolución sigue el esquema siguiente<sup>13,14</sup>: los anticuerpos circulantes aparecen en el momento de la erupción, es decir, en una media de 15 días después del contagio; alcanzan una meseta después de un margen de tiempo variable de un individuo a otro (3 días a 3 semanas); el valor de la meseta es igualmente variable y un título de anticuerpos elevado no corresponde obligatoriamente a una infección reciente.

Cabe recordar, como señala Gershon et al<sup>2</sup>, que se diagnostica rubéola aguda si se comprueba una elevación al cuádruplo o mayor en el título de anticuerpos IgG comparando el suero de la fase aguda con el suero de la fase de convalecencia, o si se descubren anticuerpos IgM específicos de la rubéola en una muestra de suero. A veces, sin embargo, se obtienen respuestas de IgM falsas positivas y falsas negativas<sup>2,13</sup>. También pueden verse reacciones de IgM positivas verdaderas tanto en la infección primaria como en las reinfecciones<sup>2,16</sup>. Insiste este autor<sup>2</sup> en que la rubéola congénita se diagnostica aislando el virus, detectando anticuerpos IgM en una sola muestra de suero o comprobando la persistencia en el suero de los anticuerpos antirrubéola pasado el año de edad o bien una elevación del título de anticuerpos durante la lactancia en un lactante no vacunado.

Este caso clínico, similar al publicado por Le Gonneff et al<sup>14</sup>, subraya el rigor preciso con el que hay que interpretar los exámenes complementarios, revelando el carácter capital de la búsqueda de las IgM en ciertas situaciones<sup>14,17</sup>.

Insistiendo, de nuevo, en que el diagnóstico de infección rubeólica se basa en la evidencia de una seroconversión y/o la presencia de IgM específicas, la duración de los anticuerpos de tipo IgM varía según las técnicas utilizadas y, en la mayoría de los casos, estos anticuerpos persisten 3-8 semanas después de la erupción<sup>14-17</sup>. Para afirmar que ha existido una seroconversión, es preciso probar una elevación de 1 a 4 en el título de anticuerpos entre el primer y el segundo sueros extraídos, con 3 semanas de intervalo, en condiciones de examen correctos y examinados simultáneamente en paralelo, en el curso de la misma prueba

y reactivo, en el mismo laboratorio<sup>14,17</sup>. Chapeau y Fourmaintraux<sup>18</sup> insisten en que las seroconversiones durante la gestación se pueden producir.

En efecto, en función de los laboratorios los resultados varían según los métodos utilizados<sup>14</sup>:

- La inhibición de la hemaglutinación (IHA), técnica de referencia para el CDC de Atlanta, detecta a la vez los anticuerpos IgM e IgG (umbral de positividad a 25 U).

- El test de látex mide las IgG y las IgM con buena sensibilidad (umbral de positividad a 15 U).

- Las técnicas inmunoenzimáticas detectan únicamente las IgG y poseen una gran sensibilidad<sup>15</sup>.

La detección de las IgM específicas puede hacerse bien por ultracentrifugación o gel de filtración, bien por técnicas inmunoenzimáticas, métodos que son menos engorrosos y menos costosos<sup>17</sup>.

La estabilidad de los valores de anticuerpos más o menos asociada a una disposición de IgM negativa permite eliminar una infección evolutiva<sup>12-14</sup>. Efectivamente, en el marco de la primoinfección se detecta una franca elevación simultánea de las IgG y de las IgM. Clásicamente, la detección de las IgM específicas es patognomónica de una primoinfección rubeólica<sup>2,12-18</sup>. Ahora bien, no es raro constatar la presencia de IgM durante una reinfección con, no obstante, un aumento moderado y fugaz<sup>14,19</sup>. La avidéz de las IgG permite diferenciar una primoinfección de una reinfección<sup>20</sup>: las primoinfecciones se acompañan de índices de avidéz débiles. Por otra parte, la detección de las IgA específicas permiten también afirmar la primoinfección<sup>21</sup>.

Durante la gestación, una de las dificultades de la vigilancia serológica reside en el problema de las reinfecciones<sup>14,18</sup>. La revisión de la bibliografía al respecto encuentra 30 casos de rubéola congénitos, secundarios a una reinfección. Subrayando que el diagnóstico de reinfección se basa en una inmunidad anterior demostrada<sup>8,9,14,22-29</sup>, Braum et al<sup>29</sup> han publicado un caso de rubéola congénita aparecida en una paciente vacunada en 3 ocasiones contra la rubéola. Para no pocos autores, durante las reinfecciones el riesgo fetal es más importante en las mujeres vacunadas que en aquellas que parecen tener una inmunidad adquirida de forma natural<sup>14,24,29</sup>. A este propósito, conviene recordar que la eficacia de la vacuna se estima en el 85%, de lo que se deduce la necesidad de realizar un control posvacunación antes de afirmar inmunidad<sup>9,14,30</sup>.

En el caso de una parturienta, un resultado serológico con valores límite plantea igualmente un problema. La extrema sensibilidad de las técnicas inmunoenzimáticas suscita la cuestión de la protección realmente

asegurada, por débiles tasas de anticuerpos<sup>14</sup>. Cabe destacar que no es raro que una paciente sea etiquetada como inmunizada en un laboratorio y no inmunizada en otro<sup>14-17</sup>. Esto se debe a la diferencia de sensibilidad de las pruebas empleadas<sup>17,31</sup>. Estas mujeres deben ser consideradas como no inmunizadas; así, es preciso evitar las causas contaminantes y repetir las serologías mensuales hasta el cuarto mes de la gestación<sup>14</sup>.

El caso aquí aportado es típico de la forma clásica de rubéola congénita<sup>1,2,8-10,14,32</sup>. Ante una seroconversión probada, es importante verificar la ausencia de malformaciones mediante una ecografía centrada en el cerebro y el corazón<sup>14,33</sup>. El diagnóstico prenatal de infección fetal puede hacerse por punción de sangre fetal, después de la semana 22, a la búsqueda de IgM específicas<sup>14</sup>. La cordocentesis no debe realizarse antes de la semana 22, en razón de la alta frecuencia de falsos negativos antes de esta fecha<sup>33</sup>. Si el hallazgo es positivo, la interrupción médica del embarazo debe ser propuesta en los países en que se pueda practicar en tal edad gestacional.

La biopsia del trofoblasto, en búsqueda del antígeno viral o del ARN viral por hibridación o reacción en cadena de la polimerasa (PCR), es, en la actualidad, posible<sup>34-36</sup>. El método PCR tiene una buena sensibilidad en la búsqueda del ARN viral en las vellosidades coriónicas<sup>14,34,35</sup>. La ventaja de este método es su precocidad, en función de la posibilidad de proponer una interrupción de la gestación desde la semana 13.

## CONCLUSIÓN

Pueden cometerse algunos errores en la interpretación de los serodiagnósticos de la rubéola<sup>14-17</sup>. En la mujer embarazada estos errores tienen una gravedad especial a causa del riesgo de rubéola congénita, ligado a las primoinfecciones maternas en el inicio de la gestación. El diagnóstico de rubéola no es tanto clínico como biológico, por lo que es preciso utilizar e interpretar los exámenes serológicos con entero conocimiento<sup>14</sup>. A este propósito, Le Goneff et al<sup>14</sup> recuerdan que es recomendable repetir una serología cuando la anterior data más de dos años.

Numerosos casos de los aún posibles casos de rubéola congénita son evitables. Los casos de rubéola que aparecen en las múltiparas no deberían verse, dada la posibilidad de vacunar a las mujeres seronegativas en el posparto inmediato. En estas circunstancias el amantamiento materno no constituye una contraindicación. Esta medida, aplicada de forma sistemática, conduciría a la desaparición de más del 30% de los casos de síndrome malformativo<sup>14,16</sup>. Una contracepción eficaz debe seguir a la vacunación.

**RESUMEN**

Aportamos un caso de rubéola congénita que pasó desapercibida a pesar de la vigilancia obstétrica regular. Parece interesante, a partir de observaciones como ésta, destacar la absoluta necesidad del estudio serológico de la rubéola en el inicio de la gestación. El análisis minucioso de la tasa inicial de anticuerpos maternos es capital para eliminar una eventual seroconversión en el curso de la gestación. El problema de la interpretación de los exámenes biológicos debe ser discutido.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Amstey MS. Rubéola. En: Gleicher N, editor. Medicina clínica en obstetricia. Buenos Aires: Panamericana, 1989; 654-656.
- Gershon A. Rubéola. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. I (14.ª ed). Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 1998; 1289-1291.
- Sever J, White LR. Intrauterine viral infections. *Am Rev Med* 1968; 19: 471-479.
- Mann JM, Preblud SR, Hoffman RE, Blandling-Bennet AR, Hinman AR, Herrmann KL. Assessing risk of rubella infection during pregnancy. A standardized approach. *JAMA* 1981; 245: 1647-1652.
- Orestein WA, Bart KJ, Hinman AR, Preblud SR, Greaves WL, Doster SW et al. The opportunity and obligation to eliminate rubella from the United States. *JAMA* 1984; 251: 1988-1994.
- Bart KJ, Herrmann KL. Rubella in pregnancy. En: Amstey MS, editor. Virus infections in pregnancy. Orlando: Grune and Stratton, 1984; 179-186.
- Centers for Disease Control. Rubella and congenital rubella. United States 1983. *Morbid Mortal Wkly Rep* 1984; 33: 237-242.
- Collins TM, Saltzman RL, Colin Jordan M. Infecciones virales. En: Burrow GN, Ferris TF, editores. Complicaciones médicas durante el embarazo. Buenos Aires: Panamericana, 1996; 379-401.
- Tejerizo López LC, Teijelo Déiros AI, Cardeñoso Ahedo L, Moro Egido J, Sánchez Sánchez MM, Corredera Moro F. Rubéola y gestación: Infección fetal con ausencia de embriopatía. *Toko-Gin Pract* 1997; 56: 487-491.
- Gregg M, Beavis WR, Heseltine M, MacKlin AE, VicKery D. Occurrence of congenital defects in children following maternal rubella during pregnancy. *Med J Austr* 1945; 2: 122-126.
- Cooper LZ. The history and medical consequences of rubella. *Rev Infect Dis* 1985; 7 (Supl 1): 25-105.
- Mellinger AK, Cragan JD, Atkinson WL, Williams WW, Kleger RG et al. High incidence of congenital rubella syndrome after a rubella outbreak. *Pediatr Infect Dis* 1995; 14: 573-578.
- Skendzel LP. Rubella immunity. Defining the level of protective antibody. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 170-174.
- Le Goneff F, Dawalibi J, Subtil D, Dewandeller S, Puech F. Reflexions a propos d'une primo-infection rubéolique méconnue. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1998; 27: 340-342.
- Cradock-Watson JE. Laboratory diagnosis of rubella: past, present and future. *Epidemiol Infect* 1991; 107: 191-192.
- Hermann KL. Available rubella serologic tests. *Rev Infect Dis* 1985; 7 (Supl): 108-111.
- Grangeot-Keros L, Huraux JM. La recherche d'IgM rubéoliques chez la femme enceinte. *Arch Fr Pediatr* 1991; 48: 229-232.
- Chapeau J, Fourmaintraux A. Rubéole et grossesse: infection foetale sans embryofœtopathie. A propos d'un case. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1995; 24: 622-623.
- Morgan-Capner P, Hodgson J, Haming MH, Dulake C, Coleman TJ, Boswell P et al. Detection of rubella specific IgM in subclinical rubella infection in pregnancy. *Lancet* 1985; 1: 244-246.
- Hedman K, Rousseau SA. Measurement of avidity of specific IgG for verification of recent primary rubella. *J Med Virol* 1982; 27: 288-292.
- Thomas J, Morgan-Capner P, Cradock Watson JE, Enders G. Slow maturation of IgG avidity and persistence of specific IgM in congenital rubella. *J Med Virol* 1993; 41: 196-200.
- Sever JL. Viral infections in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1978; 21: 477-487.
- Bott L, Eisenberg DH. Congenital rubella after successful vaccination. *Med J Aust* 1982; 1: 514-521.
- Enders G, Calm A, Schaub J. Rubella embriopathy after previous maternal rubella vaccination. *Infection* 1984; 12: 96-98.
- Sever JL, South MA, Shaver KA. Delayed manifestations of congenital rubella. *Rev Infect Dis* 1985; 7 (Supl 1): 1645-1695.
- Grangeot-Keros L, Pillot J, Daffos F, Forestier F. Prenatal and postnatal productions of IgM and IgA antibodies to rubella virus by antibody immunoassay. *J Infect Dis* 1988; 158: 138-143.
- Morgan-Capner P. Does rubella infection mather. En: Mortimer PP, editor. Public health virology. 12 reports. Londres: Public Health Laboratory Service, 1986; 50-62.
- Weber B, Enders G, Schlober R, Wegerich B, Koenig R, Rabenau H. Congenital rubella syndrome after maternal reinfection. *Infection* 1993; 21: 118-121.
- Braun C, Kampa D, Fressel E, Stahl M, Haller O. Congenital rubella syndrome despite repeated vaccination of the mother: a coincidence of vaccine failure with failure to vaccinate. *Acta Pediatr* 1994; 83: 674-677.
- Rebière I. Les infections rubéoliques confirmées en laboratoire chez la femme enceinte et le nouveaux-né en France. *Année 1991. Réseau RENAR LB. Bull Epidemiol Hebdo* 1993; 35: 161-164.
- Grangest-Keros L. Rubella and pregnancy. *Path Biol* 1992; 40: 706-710.
- O'Rahilly R, Müller F. Teratología y diagnóstico prenatal. En: O'Rahilly R, Müller F, editores. Embriología y teratología humanas. Barcelona: Masson, 1998; 109-128.
- Enders G, Jonathan W. Prenatal diagnosis of intrauterine rubella. *Infection* 1984; 15: 162-164.
- Terry GM, Ho-Terry L, Warren RC, Rodeck CH, Cohen A, Rees KR. First trimester prenatal diagnosis of congenital rubella: a laboratory investigation. *Br Med J* 1986; 292: 930-933.
- Egozme J, Santaló J, Veiga A, Giménez C, Calafell JM, Barrios L et al. Diagnóstico preconcepcional y preimplantatorio. En: Carrera JM, Kurjak A, editores. Medicina del embrión. Barcelona: Masson, 1997; 34-40.
- Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantación y placenta: piezas clave en el rompecabezas del desarrollo. En: Carrera JM, Kurjak A, editores. Medicina del embrión. Barcelona: Masson, 1997; 55-70.