Diagnóstico Etiológico prenatal frente a sospecha de “TORCH” en ecografía obstétrica

Octubre 31 2017

Mariluz Hernández Escobar
Infectóloga Infantil U. de Chile
Hospital Santiago Oriente -
LTB - S.S.M. Oriente

Contenido

- TORCH espectro de infecciones
- Aspectos epidemiológicos
- Dinámica de los anticuerpos
- Estudios Moleculares
- Dx. específicos por enfermedad
- Recomendaciones

TORCH

- Acrónimo 1970 Nahmias

- T: Toxoplasma,
- O: otros sífilis, varicela, parvovirus, VIH, enterovirus, coriomeningitis linfocítica
- R: Rubeola
- C: Citomegalovirus
- H: Herpes simplex

TORCH 2017

- T: Toxoplasma, Treponema
- O: otros Parvovirus, Varicela, Zika etc
- R: Rubeola
- C: Citomegalovirus
- H: Herpes simplex, Hepatitis, HIV

The very notion of performing a 'TORCH' test, without consideration of each component, should nowadays be considered outmoded and replaced by targeted testing for specific pathogens in well-defined circumstances. In add-

picture. The sometimes employed TORCH titers should *never* be used as a single test to diagnose or rule out a congenital infection.

Pediatrics in Review Vol.32 No.12 December 2011

TORCH

- 1970:

  evaluación: iniciaba hoja en blanco

- Cambios importantes en epidemiología, recursos diagnósticos

  Imagenólogicos,

  Serológicos

  Moleculares

Prevalencia mundial algunas etiologías Torch

Table 1
Worldwide prevalence estimates of selected TORCH infections

	Worldwide Prevalence	US Prevalence of Congenitally Acquired Disease in the United States	Seropositivity in Women of Childbearing Age[a]	
			Low Prevalence (%)	High Prevalence (%)
Toxoplasmosis	201,000[b]	10–33/100,000 live births	11 (Europe)	77 (South America)
Treponema pallidum	36.4 million	7.8/100,000 live births	0.67 (North America)	10 (Central Africa)
CMV	Unavailable	800/1000,000 live births	30–50 (United States)	>90 (South America)
Hepatitis B	240 million	<0.1/1000,000 US population	1.3 (North America)	8.7 (west sub-Saharan Africa)
Hepatitis C	130–150 million	<0.1/100,000 US population	1.2 (North America)	>10 (Middle East, Eastern Asia)
HIV	35.3 million	162 infants/y, 2010	0.1 (North America, Western Europe)	12 (Southern Africa)

[a] Women aged 15–49 y.
[b] Congenital toxoplasmosis.

Clin Perinatol 42 (2015) 77–103

Tamizaje - Escenarios diagnósticos

- Antenatal: permite educación,
  medidas preventivas: Rubeóla
  CMV / toxoplasma
- Prenatal: -Tamizaje universal VIH/Sifilis/Chagas
  - Madre sintomática
  - Feto con alteraciones eco
- Intraparto: último minuto: placenta
- Posnatal: -Tamizaje universal no 2017
  -RN sintomático / madre infectada

Escenarios diagnósticos

- Prenatal: estudio serológico madre,
  amniocentesis/cordocentesis
  Permite tratamiento específico si lo hay

- Intraparto: placenta (AP, coloraciones
  especiales, cultivos)

- Posnatal: RN DBS
  Serológicos, moleculares

Esperables en Chile/ RM en toda embarazada

- Estudio VIH
- Sífilis RPR / VDRL / USR
- Chagas

Vacunación:

Rubeóla: 12 meses 1990
/refuerzo 1 básico 1993
1999: campaña mujeres 10 -29 años
campañas niños 2005/2010
campaña hombres 2007 / 2011: viajeros nacidos 1971 - 1981

Hepatitis B: 2005: 2, 4, 6 m / 2009: + 18m

Antecedentes importantes

- Infecciones recientes o pasadas
- Antecedentes de exposición
- Antecedentes de vacunación

Antecedentes importantes

- Viajes personales o de la pareja
- Síntomas compatibles con Herpes recurrente
- Actividades laborales y/o recreacionales

  contactos niños,

  jardíneria

  tenencia de mascotas

- Hábitos alimentarios

Dinámica de los anticuerpos

IgG

- Cruza la placenta
- IgG RN sin infección: IgG origen materno transferencia desde sem 32 ppal/
- Posibilidad de producción fetal propia sem 20
- En ausencia de producción fetal/lactante los títulos de IgG caen naturalmente
- Estudios técnica de western blot de muestras pareadas puede discriminar IgG materna de feto / RN

Interpretación IgG

- Diferente según la infección

Protección: vacunados Rubeóla
Hepatitis B

Infección activa: VIH en > de 2 años

Indica exposición: VIH en < 2 años

Curva de IgG VIH Expuesto

Algunos niños pierden anticuerpos a los 6 meses

La mayoría entre 12 – 18 meses

En 2% de los niños con exposición al VIH pueden persistir los anticuerpos maternos a los 2 años.

"these children are called late seroreverters"
Aidsinfo Guidelines 2017

IgM

- Respuesta a infecciones aguda / reactivaciones
- Duración: Meses!!! Incluso 24 m
- IgM producción fetal propia sem 20

IgM Positiva RN/feto: indica infección

IgM Negativa RN/feto:

no descarta infección

-Infecciones muy tempranas – “agotamiento”

-Inmunotolerancia

IgA

- No atraviesa la placenta
- Positiva en Infecciones Recientes < 4 meses
- Leche materna
- Producción propia en el RN
- Estudios técnica de Western blot permiten diferenciar IgA propia de IgA materno

Estudio serológico en la madre - generalidades

Estudio de Anticuerpos IgG IgM

Resultados posibles

- IgG (-), IgM (-): No hay evidencia de infección / o Susceptible Intensificar medidas prevención. Vacunar si corresponde Controlar frente sospecha de infección (evidenciar seroconversión, aumento títulos). Posibilidad Alto riesgo adquisición
- IgG (-), IgM (+): Infección Reciente. Correlacionar con la clínica. Hacer seguimiento, con nueva muestra después de 3 semanas para confirmar.
- IgG (+), IgM (+): Probable infección reciente. Alt: avidez
- IgG (+), IgM (-): Infección antigua / en algunas infecciones protección según títulos / ¿cómo se comportan en reinfecciones/reactivaciones?

Estudio de Avidez

- Avidez: fuerza de unión antígeno - anticuerpos

La muestra del paciente es tratada con Urea, lo que produce que los anticuerpos nuevos de baja afinidad, se separen y los anticuerpos antiguos permanezcan unidos, ya que tienen alta afinidad.

- Avidez Baja: Infección Reciente 3 – 4 meses

- Avidez Alta: Infección de más 3 – 4 meses

Disponible en Chile para CMV, Toxoplasma, Rubéola

Moleculares

- Presencia de Ácidos nucléicos

-Confirmatorio infección:

VIH

Parvovirus

Hepatitis C, B

Zika

*Chagas / Toxoplasma

Moleculares

- Consideraciones especiales en virus latentes ej. flía herpesviridae

  CMV

  Herpes 1-2

  VVZ

  EBV

  VH6

  VH8

Estudio molecular en líquido amniótico

- Tesalonika-Grecia (1994 – 2008)
- Retrospectivo de 7003 amniocentesis

  18.7 +/- 2.5 sem, 27.4+/- 2.5 años

  166 (2.4%) por infección(CMV-Toxo-Rub)

- PCR en liquido amniótico

  transmisión 12.7% (21 casos),

  17.3% CMV, 9.5% Toxo, 7.8% Rubeola

International Journal of Preventive Medicine 2015, 6:32

Chile

- Que resultados puedo esperar si hago estudio serológico en CMV, Toxo, Rubeóla, HSV en una embarazada?

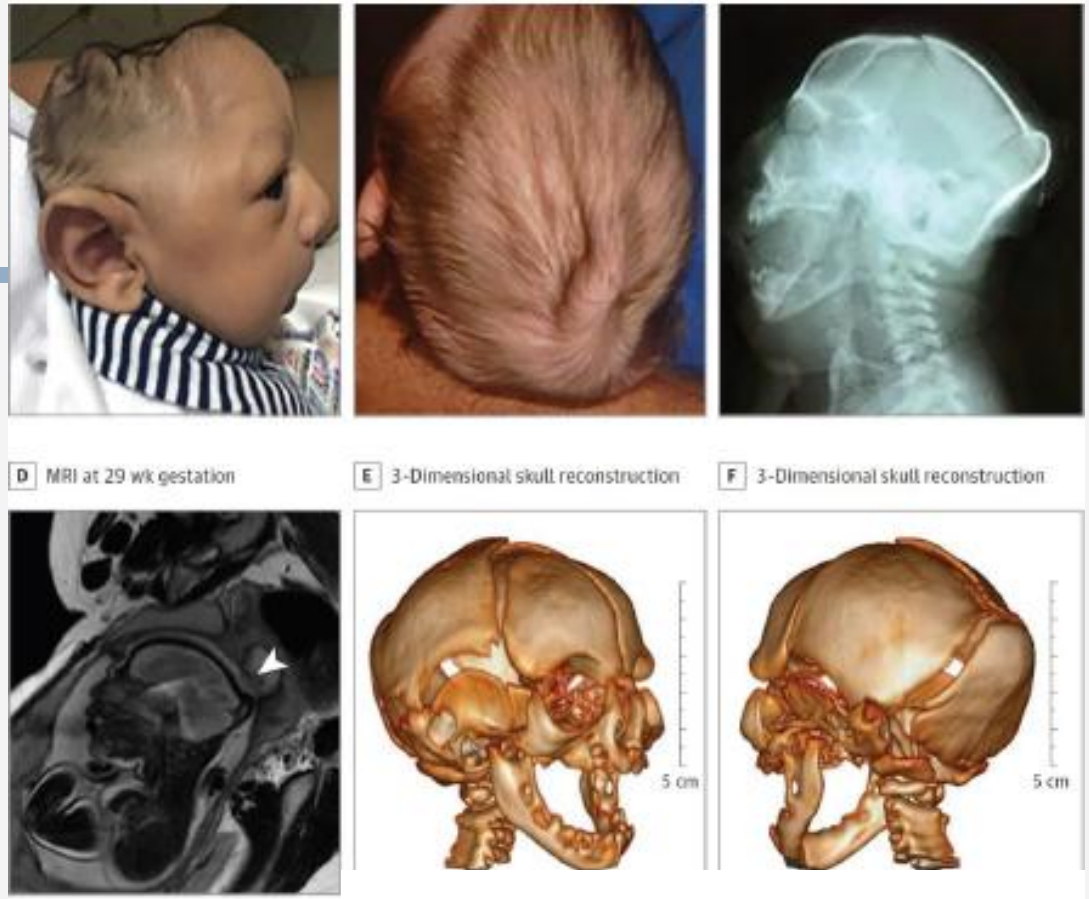
Table 1 IgG seroprevalence of women of childbearing age for TORCH

	Toxoplasmosis (%)	Rubella (%)	Cytomegalovirus (%)	HSV (%)[35]
Europe	19.4–43.8[73–75]	96.5–97.7*[76–78]	41–69.4[79 80]	HSV-I: 68.7–79.4 HSV-II: 5.7–21.2[34 81 82]
Asia	8[83]	73.1–80.2[84]	100[85]	HSV-I: 90.3 HSV-II: 7.8–12.5[86 87]
USA	11[9]	91.5*[88]	70–90[89]	HSV-I: 56 HSV-II: 17[36 90]
Latin America	53[91]	62*[92]	100[93]	HSV-I: 80.7–75.8 HSV-II: 4–33.3[94 95]
Africa	72.5–88.8[11]	64.8–72.2[96 97]	72.2–100[96 98]	HSV-I: 92[99] HSV-II: 33.2–35[100 101]

*Indicates reference from a country/continent with national vaccination programme for rubella.
HSV, herpes simplex virus; IgG, immunoglobulin G.

de Jong EP, *et al*. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013;**0**:1–9. doi:10.1136/archdischild-2012-303327

ZIKA



Moore, JAMA Pediatr. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.3982

Zika

- Teratogenicidad en 6-12% de las mujeres embarazadas infectadas (sintomáticas o asintomáticas)
- Principalmente en primer trimestre

6. DEFINICIÓN DE CASO: De acuerdo al Ordinario B51/N°926 del 29 marzo 2016 del Ministerio de Salud de Chile.

Caso Sospechoso: Persona que presenta exantema maculopapular asociado a uno de los siguientes síntomas:

- Fiebre cuantificada o referida
- Artralgias o artritis
- Cefalea retroocular
- Hiperemia Conjuntival
- Mialgias

Además debe tener antecedente de haber estado en países con presencia del mosquito *Aedes* o en Isla de Pascua o Arica, durante las dos semanas anteriores, o que sea pareja sexual de un viajero que haya retornado de países con mosquito *Aedes* durante el mes previo al inicio de los síntomas.

Además debe notificarse la sospecha de infección por ZIKV en los siguientes casos:

2. Casos confirmados de microcefalia en recién nacidos cuyas madres tengan el antecedente de haber estado en países con mosquito *Aedes* o Isla de Pascua, o que sean pareja sexual de un viajero que haya retornado de países con mosquito *Aedes*.
3. Embarazadas con antecedente de haber estado en países con mosquito *Aedes* o Isla de Pascua durante el embarazo, o pareja sexual de un viajero que haya retornado de países con mosquito *Aedes* durante el embarazo.(23)

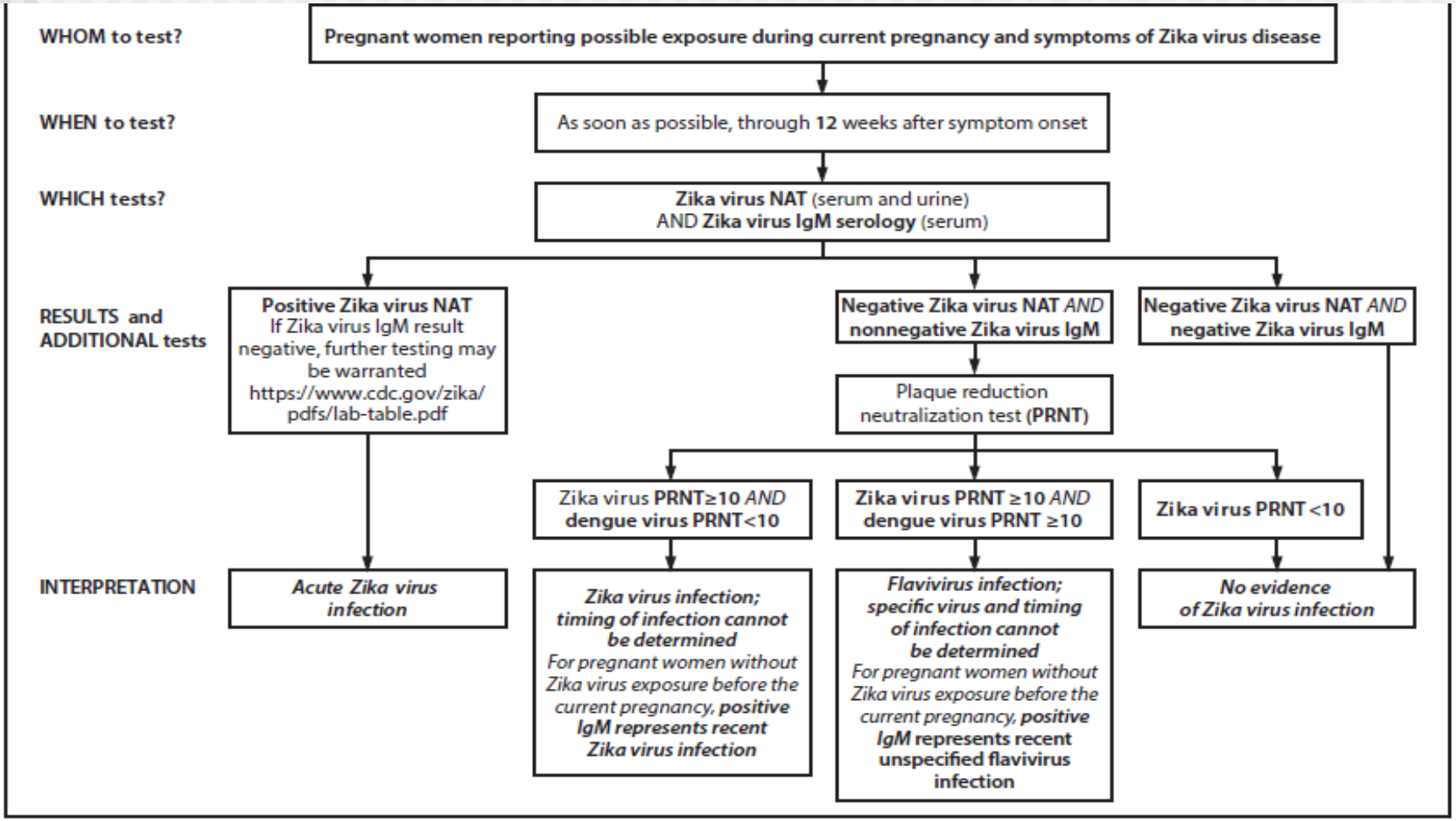
Zika

- Mala S y E de los estudios serológicos disponibles!!. Rxn cruzada con otros flavivirus
- IgM: limitaciones conocidas
- Debido a la baja circulación actual del virus mayor posibilidad de falsos positivos
- NAAT y serología recomendada en embarazada expuesta con sintomas
- NAAT en embarazada expuesta sin sintomas

MMWR 2017; 66 oct; 1089:1099 oct
MMWR 2017; 66 jul: 781 – 93

infection are ongoing. CDC is currently working with multiple manufacturers to validate tests in development and will update testing recommendations as new information becomes available.

3) **Asymptomatic pregnant women *with ongoing* possible Zika virus exposure[§] should be offered Zika virus NAT testing three times during pregnancy.** IgM antibody testing is no longer routinely recommended because IgM can persist for months after infection; therefore, IgM results cannot reliably determine whether an infection occurred during the current pregnancy. The optimal timing and frequency of testing of asymptomatic pregnant women with NAT alone is unknown. For pregnant women



Abbreviations: IgM = immunoglobulin M; NAT = nucleic acid test; PRNT = plaque reduction neutralization test.

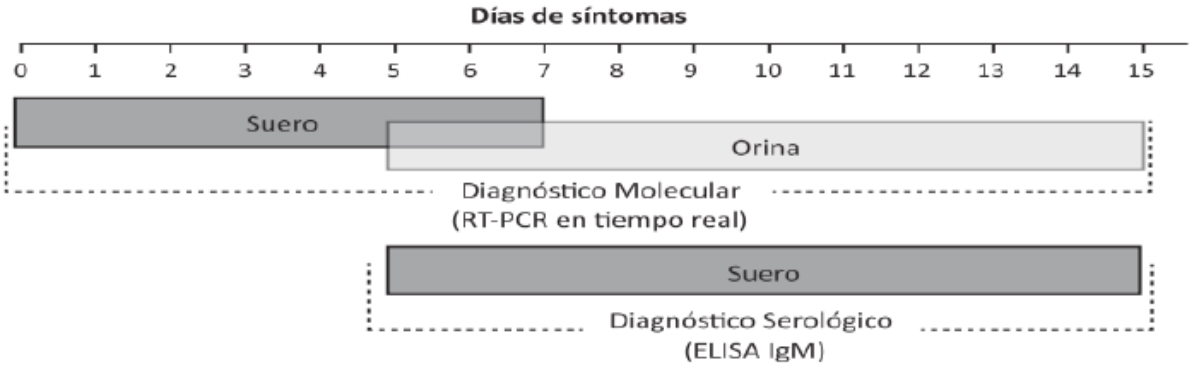
- ISP

IgM / RT-PCR

- Trioplex® RT PCR :

Zika, Dengue, Chikungunya: sangre EDTA, suero, LCR

Zika aprobado en liquido amniótico/ orina



Fuente: Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika y sus complicaciones. OMS/OPS 2016

RUBÉOLA

Las Américas primera zona declarada libre de rubéola 2015, 112.500 casos prevenidos

SÍNDROME DE RUBÉOLA CONGÉNITA: PRIMER CASO CLÍNICO EN CHILE POST PROGRAMA DE REVACUNACIÓN

Enrique Valdés R. [1], *Paula Candia P.* [2], *Hernán Muñoz S.* [1]

[1] Unidad de Medicina Materno Fetal, Hospital Clínico Universidad de Chile. [2] Unidad de Medicina Materno Fetal, Hospital Barros Luco Trudeau.

REV CHIL OBSTET GINECOL 2008; 73(3): 205 - 208

- 1999: 20.000 casos en las Américas
- 2000 18 casos SRC Chile
- 2007: 4281 casos todas las edades, 3 SRC
- 2008 15 total
- 2009 últimos casos de Rubéola Congénita en la Américas
- 2009 – 2014: 4 casos

Dx Rubéola

- Prenatal
- IgM puede haber falsos positivos
- Test de avidez IgG ayuda al dx reciente
- PCR en liquido amniótico
- Recodar enfermedad de notificación obligatoria

Clin Perinatol 42 (2015) 77–103

CDC Public Health Image Library.

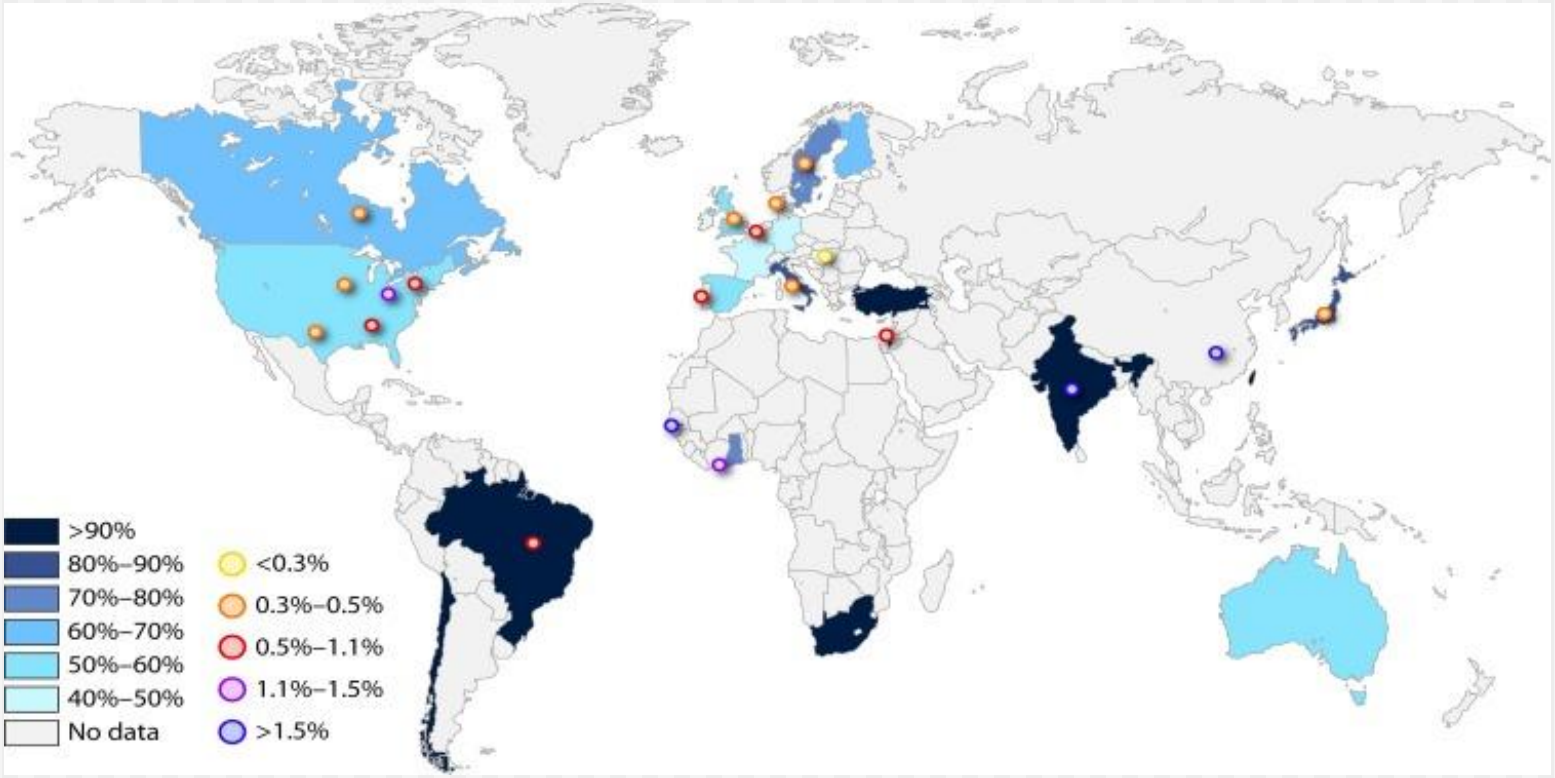
Dx Rubéola

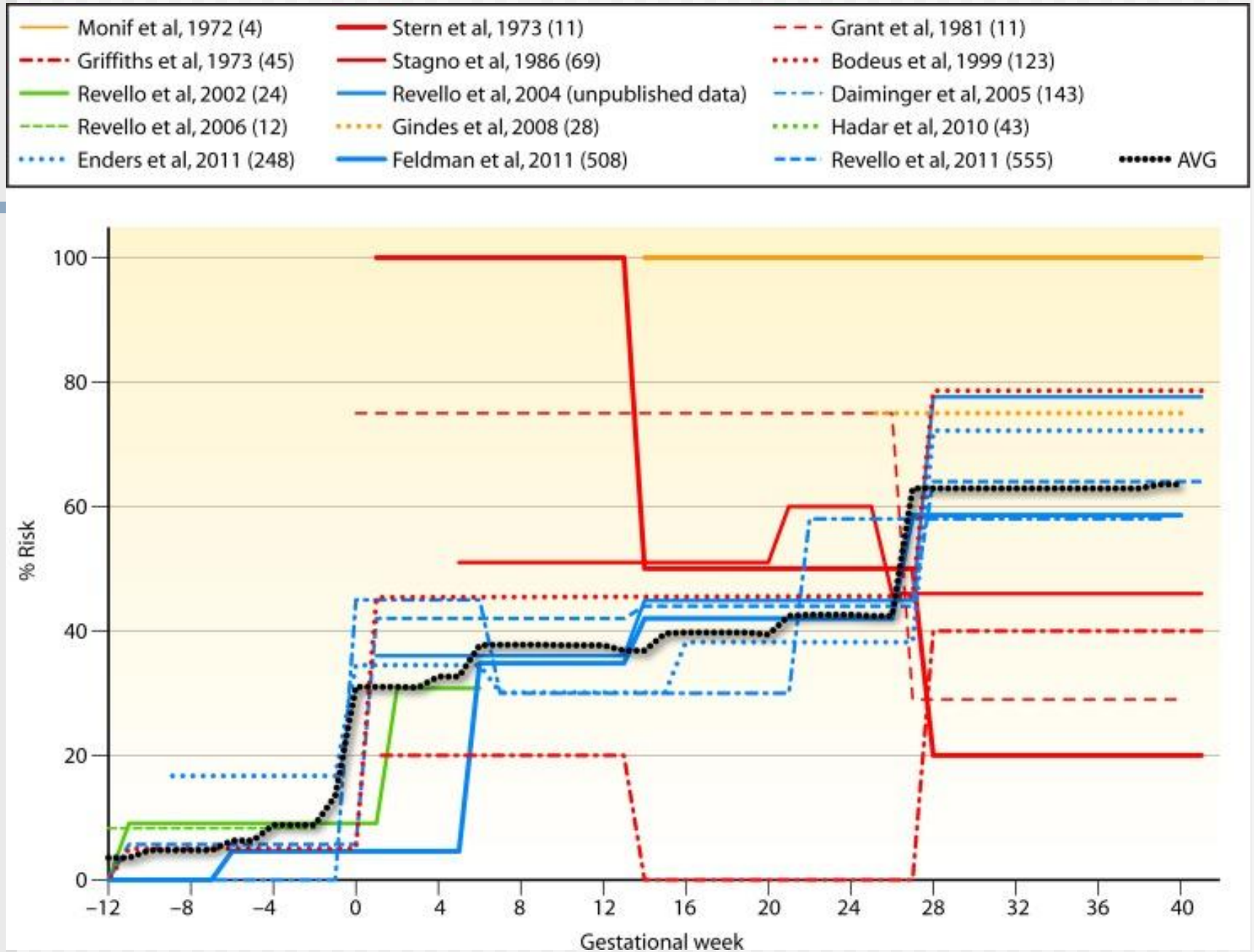
- Postnatal
- Detección del virus por aislamiento o PCR: nasofaringe (preferida), orina, LCR o sangre
- IgM usualmente positiva
- Títulos estables o en aumento en el primer año

Clin Perinatol 42 (2015) 77–103

CITOMEGALOVIRUS

Seroprevalencia de CMV en el mundo




Monif et al, 1972 (4)
Stern et al, 1973 (11)
Grant et al, 1981 (11)
Griffiths et al, 1973 (45)
Stagno et al, 1986 (69)
Bodeus et al, 1999 (123)
Revello et al, 2002 (24)
Revello et al, 2004 (unpublished data)
Daiminger et al, 2005 (143)
Revello et al, 2006 (12)
Gindes et al, 2008 (28)
Hadar et al, 2010 (43)
Enders et al, 2011 (248)
Feldman et al, 2011 (508)
Revello et al, 2011 (555)
AVG
% Risk
100
80
60
40
20
0
−12
−8
−4
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
Gestational week

Dx CMV Prenatal

Recordar que es un virus que puede permanecer latente, PCR en la madre no es dx

Posibilidad de reactivaciones y reinfecciones con genotipos diferentes

IgM madre larga duración y falsos positivos

Test de avidez permite diferenciar infecciones recientes de antiguas

Dx CMV Prenatal

Screening universal Prenatal y en RN no está recomendado

75% de los RN infectados son hijos de madres seropositivas

Dx de infección primaria:

- Seroconversión
- IgM + IgG Baja avidez

J Obstet Gynaecol Can 2010;32:348–354

Lancet Infect Dis. 2017;17:e177-e188

Dx CMV Prenatal

30-50% mujeres infectadas transmiten infección a sus hijos

- Amniocentesis para evidenciar infección fetal 7 semanas después de infección y luego de las 21 semanas de gestación
- PCR liquido amniótico / cuantitativo

J Obstet Gynaecol Can 2010;32:348–354

Dx CMV Postnatal

- RN Gold Estándar PCR o cultivo de orina y/o saliva en las primeras 3 semanas
- IgM 20-70% RN infectados
- PCR DBS (dried blood spots) retrospectivo 71-100% (34%) dependiendo de métodos de extracción

Clin Perinatol 42 (2015) 77–103

TOXOPLASMOSIS

Seroepidemiología de toxoplasmosis humana en Chile

76.316 evaluados / 309 localidades urbanas y rurales IHAT

36.9% positividad

Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1996; 38: 431 – 5
Contreras M, Schenone H et al

560 sujetos, ELISA

24.6% positividad

80% susceptibles nivel SE alto vs 50% bajo

Rev Med Chil 1997;125:531-8
Abarca K et Al

OBJETIVO: Realizar una descripción de la seroprevalencia de la toxoplasmosis.

METODOLOGÍA: Se analizó los datos aportados por un Laboratorio privado de Chile que por ser un laboratorio de referencia, recibe muestras de otros centros que alcanzan los 406 en 78 ciudades. No es posible conocer la clínica del paciente ni el motivo por el cual se está solicitando el examen, así como tampoco nombre ni sexo por el debido respeto a la privacidad del paciente. Teniendo en cuenta estos sesgos, de todas formas representa una actualización de los datos chilenos ya que hace más de 20 años que no se cuenta con estudios al respecto. Se empleó los resultados de IgG anti-*T. gondii* medida con técnica ELISA.

RESULTADOS: Se analizó un total de 22.517 muestras procesadas durante los años 2011 al 2016. La serología IgG positiva para *T. gondii* en este grupo fue de 29,1%. La edad promedio fue 33,02 años (DS +/-13,01).

Natalia Barnafi[1], Guillermo Ortiz[2], M Carolina Rivacoba[1], Isabel Noemí[3], Livio Barnafi[4]

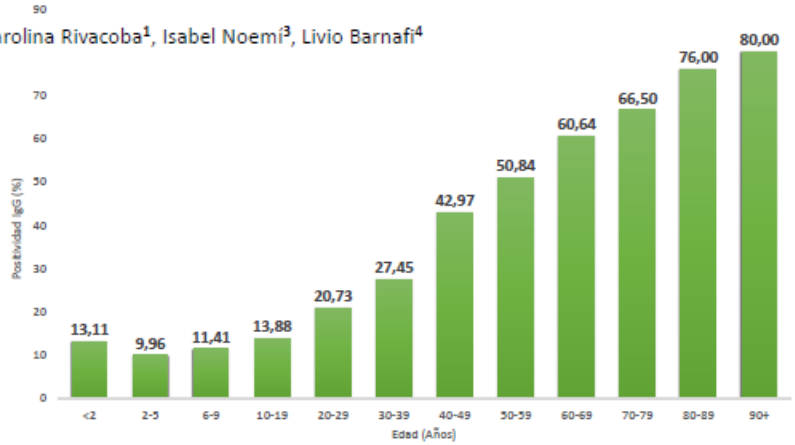


Gráfico 1: Porcentaje de positividad de IgG anti -T. *gondii* por edad.

CONCLUSIÓN: Estamos frente a una seropositividad frecuente en nuestra población. Llama la atención que el grupo etario donde encontramos mujeres en edad fértil, existe alrededor de 70% de seronegatividad, siendo una población de especial riesgo por la posible transmisión vertical y sus secuelas, por lo que sería planteable el tamizaje en la mujer embarazada.

Este estudio justifica la investigación del problema en población debidamente estratificada, a fin de obtener un pleno conocimiento de la prevalencia de infección en nuestra población y de evitar las complicaciones y costos que significan para el paciente.

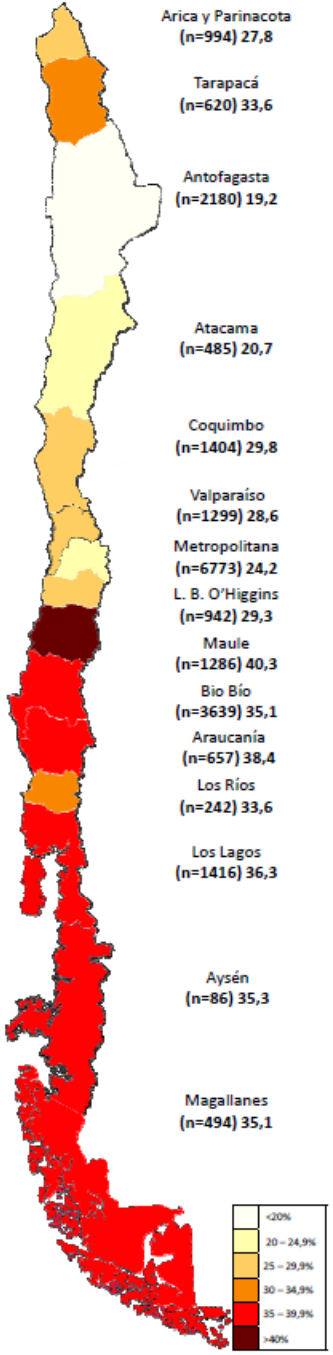


Figura 1: Porcentaje de positividad de IgG anti-*T.gondii* por región.

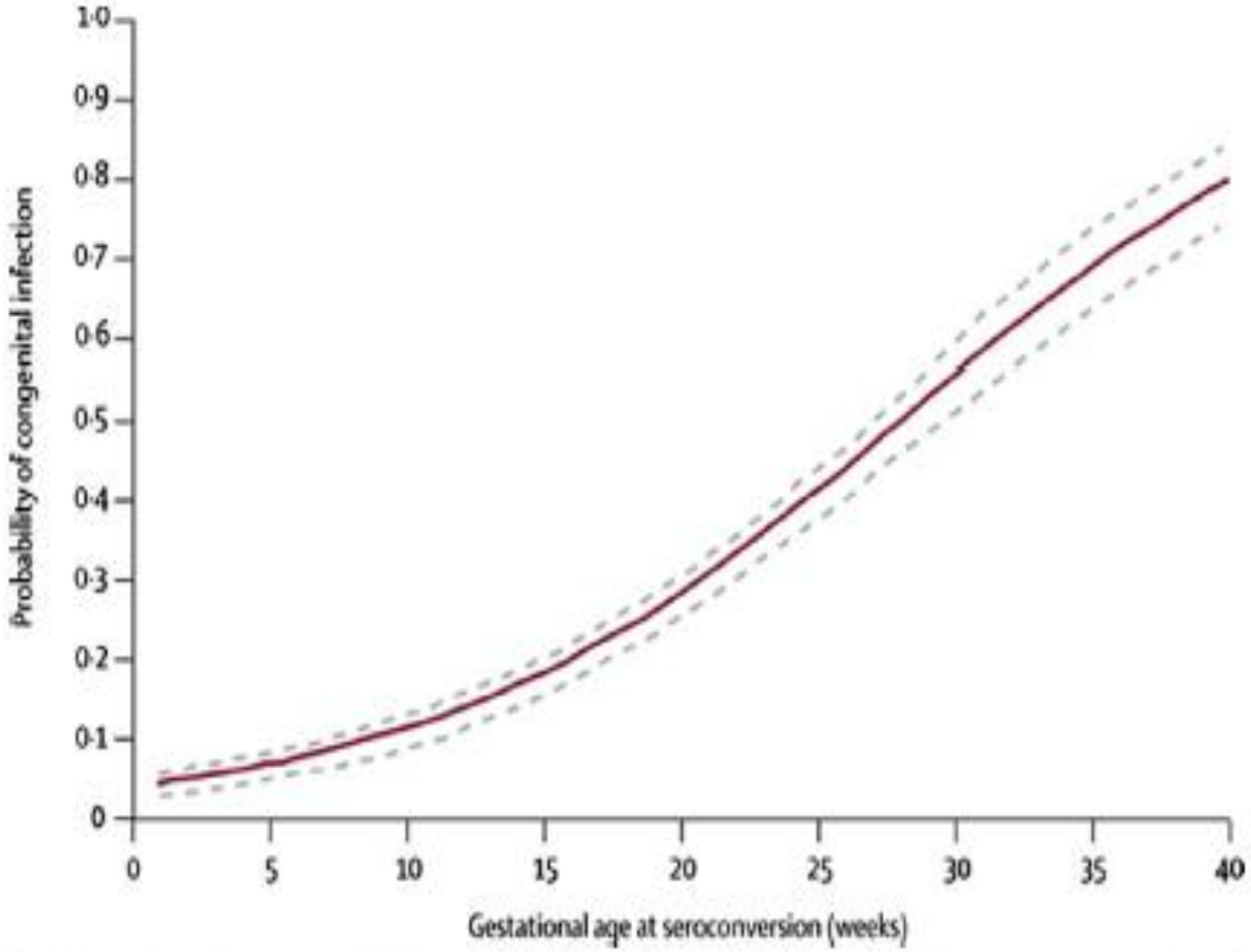


Fig. 3. Risk of MTCT of *T gondii* by gestational age at maternal seroconversion (n = 1721).

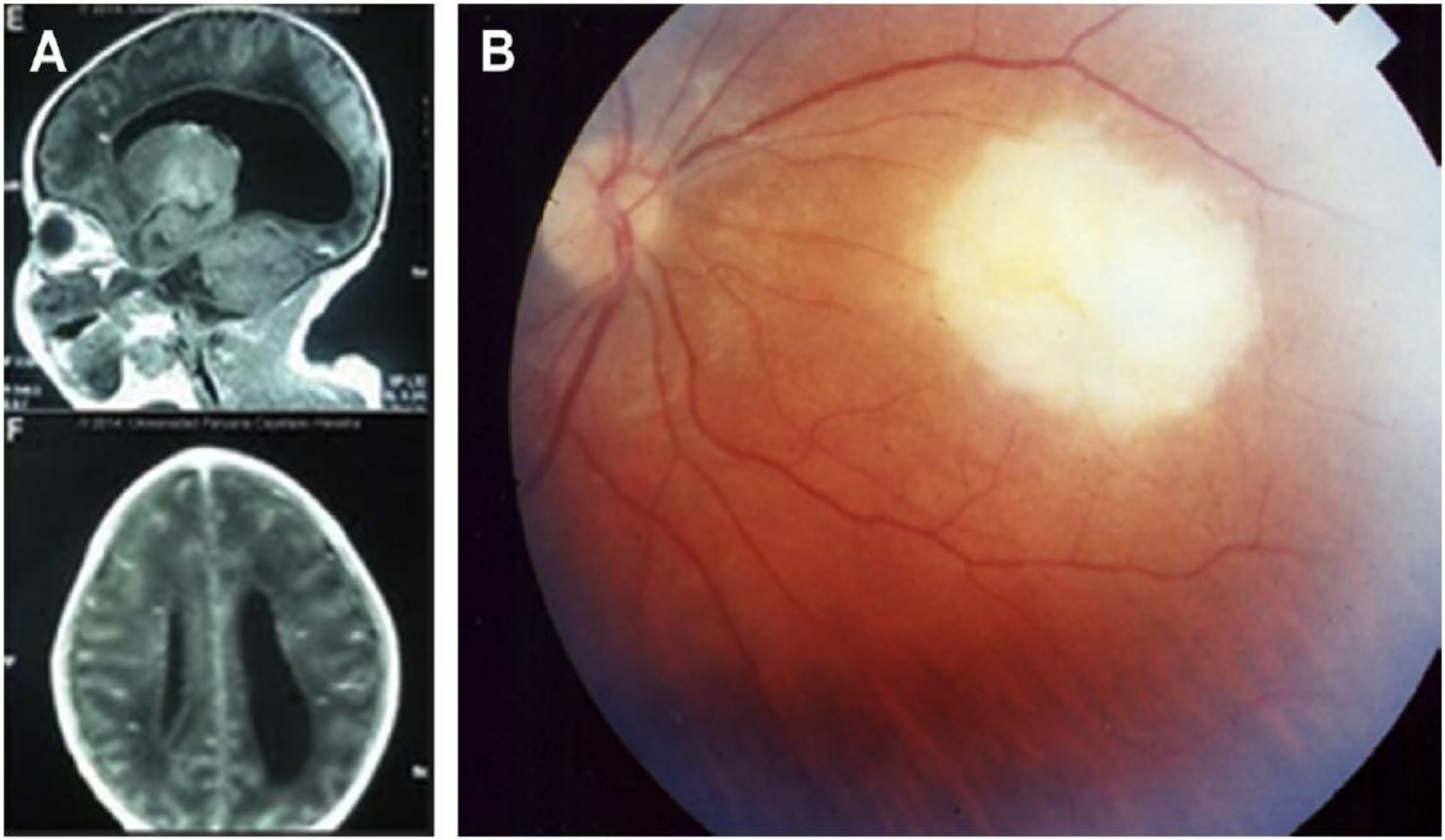


Fig. 1. Ophthalmologic and cerebral findings of congenital toxoplasmosis. (*A*) Diffuse intracerebral calcifications and hydrocephalus. (*B*) Acute retinitis.

Dx toxoplasmosis

- Prenatal

Evidencia serológica en la madre

- ✓ IgM falsos positivos, duración hasta 2 años
- ✓ Seroconversión / aumento títulos IgG
- ✓ IgG Avidez Baja / IgA positiva: infección reciente

Infectio 2007; 11(3): 129-141

Clin Perinatol 42 (2015) 77–103

Dx toxoplasmosis

- Prenatal

✓ PCR liquido amniótico a las 18 semanas y 4 semanas después de infección

PCR Positivo: define infección fetal y tratamiento a seguir Positivo: switch de espiramicina a piremetamina sulfadiazina y acido folínico alternado con espiramicina.

S: 76% E 100%

PCR Negativo no descarta infección fetal!!

Infectio 2007; 11(3): 129-141

Clin Perinatol 42 (2015) 77–103

Dx Toxoplasmosis

- Parto estudio placenta
- Posnatal RN

IgM

IgG-IgM-IgA Suero y LCR

IgA más sensible que IgM, juntas aumentan S

Títulos comparativos / Curva Acs. en el lactante

Persistencia títulos > 1 año

Infectio 2007; 11(3): 129-141

Clin Perinatol 42 (2015) 77–103

Journal of Clinical Microbiology October 2016 Volume 54 Number 10

Dx Toxoplasmosis

- Posnatal RN

Perfiles inmunológicos madre e hijo

PCR sangre/ si en indicado LCR

Imágenes

Infectio 2007; 11(3): 129-141

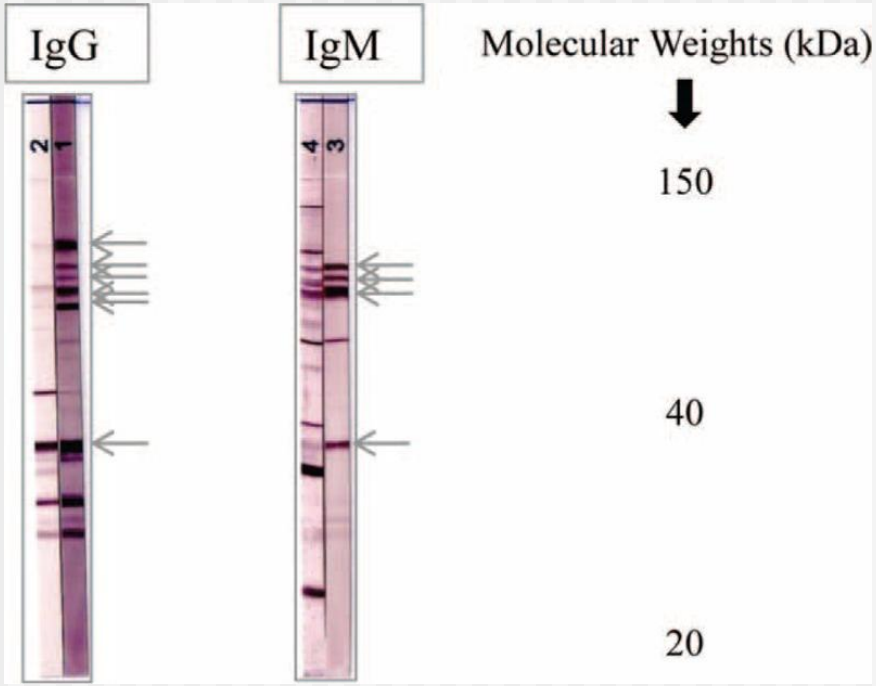
Clin Perinatol 42 (2015) 77–103

Journal of Clinical Microbiology October 2016 Volume 54 Number 10

Perfiles inmunológicos comparativos Toxoplasmosis congénita

- Western Blot: bandas
- ELIFA ensayo de inmunofiltración: inmunoprecipitados

- Compara las bandas de madre e hijo y si hay diferencias en el RN se asume infección



Medicine (Baltimore) 2016 Mar; 95(9): e2979.

Principle	Detection	Platform	Diagnostic of congenital toxoplasmosis
Toxoplasma-specific humoral responses	IgG, IgM, IgA	Dye test, ELISA, and ELISA-like assays, ISAGA, immunofluorescence, agglutination	Positive IgM after 5 days of life and in the absence of blood transfusions. Positive IgA after 10 days of life. Persistence of *Toxoplasma* IgG beyond 1 year of age
	IgG, IgM, and IgA to specific *Toxoplasma* antigens	Western blots	Presence of specific bands only seen in the newborn or bands with higher intensity than maternal ones for IgG and/or IgM and/or IgA in a reference laboratory
Toxoplasma nucleic acid amplification	DNA	PCR	Positive result in any body fluid (e.g., amniotic fluid, cerebrospinal fluid[a], peripheral blood, urine)
Immunohistochemistry of *Toxoplasma*-specific antigens in tissue	Antigens	Immunoperoxidase	Positive result in any tissue (e.g., brain or other fetal tissue)
Visualization by microscopy	Visual identification of tachyzoites and/or cysts	Stains such as hematoxylin/eosin, Giemsa	Positive identification in a reference laboratory
Isolation of *Toxoplasma*	Whole live parasite	Inoculation in peritoneal cavity of mice	Detection of live cysts from any body fluid or tissue that has been inoculated in mice in a reference laboratory

Journal of Clinical Microbiology October 2016 Volume 54 Number 10

PARVOVIRUS

Parvovirus

Dx Prenatal

- IgM detectable desde 7-10 días después de infección, peak 10- 14 días. S: 60 – 70%
- IgG: seroconversión / inf antigua
- PCR DNA sangre: S 96%, largos períodos
- Amniocentesis: PCR DNA validada disponible en Chile
- Monitoreo Anemia/miocarditis/ Hidrops en el Feto

VIH

SIFILIS

CHAGAS

J Child Neurol. 2014 Jun;29(6):837-42.
Congenital lymphocytic choriomeningitis virus: when to consider the diagnosis.
Anderson JL[1], Levy PT[2], Leonard KB[1], Smyser CD[1], Tychsen L[3], Cole FS[4].

Arenavirus de roedores
hidrocefalia, hidrops, coriorretinitis

CORIOMENINGITIS LINFOCITICA

	ESTUDIO MATERNO	ESTUDIO FETAL LA	ESTUDIO FETAL SANGRE
CMV	IgM, IgG. Test avidez	PCR	PCR, IgM
TOXOPLASMOSIS	IgM, IgG. Test avidez	PCR	IgM
RUBEOLA	IgM, IgG. Test avidez		IgM
PARVOVIRUS B 19	IgG IgM	PCR	PCR, IgM
VARICELA- ZOSTER	IgG IgM		
HERPES SIMPLE	IgG IgM VHS1 Y 2, PCR VHS1 Y 2, cultivo viral		
VIRUS HEPATITIS C	IgG IgM	PCR	
VIRUS HEPATITIS B	Antígenos de superficie, IgM anti core	PCR	
ZIKA	IgM, PCR (sangre y orina)	PCR	
SIFILIS	VDRL, FTA		
CHAGAS	IgG		

	ESTUDIO MATERNO Inicial	Según R/	ESTUDIO FETAL LA Según R/	ESTUDIO FETAL SANGRE
CMV	IgM, IgG	Test Avidez	PCR	IgM, PCR
TOXOPLASMOSIS	IgM, IgG	Test Avidez	PCR	IgM, IgG PCR
RUBEOLA	IgM, IgG	Test Avidez	PCR	IgM / PCR
VIH	Elisa VIH	Confimatorio ISP		
SIFILIS	VDRL o RPR	Confimatorio Ej .FTA-ABS MHA-TP		
CHAGAS	IgG	Western Blot confimatorio	PCR	PCR
PARVOVIRUS B 19	IgM IgG	PCR	PCR	**PCR, IgM**

	ESTUDIO MATERNO	ESTUDIO FETAL LA	ESTUDIO FETAL SANGRE
HERPES SIMPLE	IgG IgM VHS1 y 2 Según CC: PCR VHS1 y 2	PCR	
VIRUS HEPATITIS C	IgG		
VIRUS HEPATITIS B	Antígenos de superficie, IgM anti core		
VARICELA- ZOSTER	Cuadro clinico PCR	PCR	**PCR**
ZIKA	IgM, PCR (sangre y orina)	PCR	

Recomendaciones

- Estudios en la madre deben ser dirigidos de acuerdo a las particularidades de cada caso sumado a los hallazgos ecográficos
- Importante coordinación precisa previa a amniocentesis (tubos, conservación, transporte)
- Ideal centralizar las muestras para adecuada coordinación y adecuada conservación de material extraído para futuras PCR – redes de estudio