

Associação de artrogripose em neonatos com microcefalia pelo Zika vírus – série de casos

Ana Catarina Matos Ishigami Alvino ¹

Luísa Rocha Medeiros de Mello ²

Jucille do Amaral Meneses Meira de Oliveira ³

¹⁻³ Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Rua dos Coelho, 300. Recife, PE, Brasil. CEP: 50.070-550.
E-mail: jucille.meneses@gmail.com

Resumo

Introdução: em 2015 observou-se um crescente número de casos de microcefalia congênita associada à infecção materna pelo Zika vírus. Em alguns destes pacientes outras alterações foram encontradas, sendo a mais frequente a artrogripose. Esta é definida como contraturas articulares congênitas envolvendo no mínimo duas diferentes áreas do corpo.

Descrição: em 18 pacientes com microcefalia congênita pelo Zika vírus foi encontrada artrogripose associada. A via de parto foi transpelviana em 67% dos casos. A reanimação em sala de parto foi necessária em 50%. A média de peso ao nascimento foi de 2.371g; da idade gestacional de 39,2 semanas e a encontrada para o perímetro cefálico foi 28,3cm, representando microcefalia severa em 15 (83%) pacientes. Todos os neonatos apresentaram acometimento do quadril e em alguns houve comprometimento concomitante das articulações de joelhos, tornozelos e punhos. Nove neonatos (50%) apresentaram desconforto respiratório precoce e quatro (22%) evoluíram para óbito.

Discussão: o comprometimento neurológico dos pacientes com Síndrome de Zika congênita parece estar associado ao momento da infecção materna. O acometimento nas fases iniciais da embriogênese, além da microcefalia, pode estar relacionado à lesão de nervos motores periféricos e a um quadro de acinesia fetal, com consequente rigidez articular e artrogripose. Estes neonatos tendem a apresentar maior morbimortalidade, com prognóstico mais desfavorável.

Palavras-chave Microcefalia, Artrogripose, Zika vírus

Introdução

A partir do segundo semestre de 2015 observou-se um crescente número de casos de microcefalia congênita no Brasil, especialmente na região Nordeste, sendo Pernambuco o Estado com maior número de casos.¹ Embora não exista um consenso a respeito da definição de microcefalia, optou-se por considerar como o perímetro cefálico menor que dois ou mais desvios padrões em relação à média populacional para sexo e idade gestacional.² As etiologias que podem determinar esta alteração são variadas: síndromes genéticas, anormalidades estruturais do cérebro, craniossinostose, insultos hipóxico-isquêmicos, agentes teratogênicos e infecciosos.³ Entretanto, através da avaliação epidemiológica e laboratorial dos casos identificados neste período, pode-se fazer associação com a infecção materna pelo Zika vírus durante a gestação.⁴

O Zika vírus pertence ao gênero *Flavivirus*, da família *Flaviridae* e é transmitido principalmente através do mosquito *Aedes aegypti*. Na gestante causa uma doença autolimitada, cujos sintomas principais são *rash* maculo papular, febre baixa e artralgia, entretanto pode ser também assintomática.⁵ As repercussões ao feto parecem ser mais graves quando a infecção ocorre no primeiro trimestre da gravidez. O acometimento do conceito causa a síndrome da Zika congênita, doença ainda não totalmente esclarecida, mas cuja principal manifestação é a malformação grave do sistema nervoso central (SNC), caracterizada pela microcefalia.⁶

Os artigos publicados e os estudos em andamento têm identificado que estes recém-nascidos são, na sua maioria, a termo e com alterações do exame neurológico que variam de hipertonía e irritabilidade a convulsões de difícil controle. Apesar de apresentarem uma malformação grave do SNC, a maioria não necessita de reanimação em sala de parto. Os achados em neuroimagem, vistos na tomografia computadorizada do crânio, são bastante característicos: ventriculomegalia, calcificações intracranianas, hipoplasia de estruturas da fossa posterior, atrofia cortical e até casos mais graves de lisencefalia.⁷

Existe, contudo, um grupo de pacientes que além da microcefalia apresenta outras malformações associadas, sendo a mais frequente a artrogripose. Esta é definida como contraturas articulares congênitas envolvendo no mínimo duas diferentes áreas do corpo e, usualmente, não é progressiva. Observa-se, então, uma limitação passiva e ativa da movimentação com a presença de anormalidades estruturais

e/ou funcionais da cápsula articular e ligamentos. As principais articulações envolvidas são joelhos, quadris, tornozelos e punhos.⁸

O mecanismo patológico para esta alteração está relacionado à ausência de movimentos fetais ativos (acinesia), geralmente em torno da oitava semana de gestação, mas a acinesia fetal por pelo menos três semanas já é capaz de causar alterações no sistema articular que resultam na fibrose das estruturas peri-articulares. A lesão direta dos nervos motores periféricos parecem também contribuir para o quadro. A causa determinante para a diminuição da mobilidade fetal é incerta, mas pode ser decorrente de fatores neurogênicos, miogênicos, doenças dos tecidos conjuntivos e articulares, miastenia gravis materna, diabetes materna, anormalidades anatômicas do útero, bandas amnióticas, desordens nutricionais e vasculares, entre outras.⁹

Os fatores neurogênicos são os principais e incluem desordens do SNC como anormalidades de migração neuronal, desordens piramidais e olivoponto-cerebelares, além de doenças do neurônio motor alfa da coluna espinhal anterior. O Zika vírus possui característica intrínseca de neurotropismo, já comprovado por estudos de necropsia fetal com isolamento viral por *polimerase chain reaction* (PCR) em tecidos cerebrais. Por sua vez, o acometimento do Sistema Nervoso Cerebral nessas crianças sugere que o insulto ocorreu na fase inicial da embriogênese.¹⁰

É importante compreender todos os aspectos relacionados à Síndrome da Zika Congênita para oferecer aos pacientes e familiares um acompanhamento mais adequado. Este tipo de alteração em articulações requer um manejo de uma equipe multidisciplinar que envolve pediatra, ortopedista, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, dentre outros. O tratamento inclui o uso de órteses, cirurgias e reabilitação. Portanto, é necessário analisar a presença da artrogripose nas crianças pesquisadas, a severidade do quadro clínico e a repercussão no prognóstico.

Descrição

Durante o período de outubro de 2015 a abril de 2016 foram avaliados pela unidade de Neonatologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), 89 recém-nascidos com microcefalia congênita associada ao Zika vírus. Destes, 18 casos (20%) apresentaram artrogripose, que serão descritos quanto ao aspecto clínico e laboratorial. O IMIP é um hospital terciário, cuja unidade neonatal é constituída de alojamento conjunto, alojamento

canguru, unidade de cuidados intermediários e unidade de terapia intensiva (UTI).

A idade média das genitoras foi de 24 anos; 17 (94%) relatavam alguma sintomatologia de doença exantemática durante a gestação, tendo sido considerado a presença de febre, *rash* ou artralgia; doze (71%) apresentaram os sintomas no 1º trimestre da gestação, três (17%) no 2º e dois (12%) no 3º; o diagnóstico de microcefalia foi realizado durante o exame ultrassonográfico fetal em 16 (89%) dos pacientes.

O parto foi vaginal em 12 (67%) casos, 18 neonatos nasceram a termo, com idade gestacional média de 39,2 semanas ($\pm 1,39$), sendo 11 (61%) do sexo feminino, com peso médio ao nascer de 2.371g (± 508 g) e 15 (83%) foram classificados como pequenos para idade gestacional. A microcefalia severa, considerada quando o perímetro cefálico estiver menor que três ou mais desvios padrões, esteve presente em 15 casos (83%).

Observou-se que nove neonatos (50% dos casos) necessitaram de alguma manobra de reanimação em sala de parto. A mediana do Apgar no primeiro minuto foi 7 (6-9, intervalo inter-quartis) e no quinto, 9 (8-9, intervalo inter-quartis).

No exame físico, verificou-se o acometimento do quadril em todos os pacientes, havendo associações com alterações em joelhos, tornozelos e punhos. A Figura 1 representa um dos recém-nascidos avaliados pelo estudo, sendo observada artrogripose em membros superiores e inferiores. Estes neonatos manifestaram os quadros mais graves, incluindo maiores taxas de desconforto respiratório, necessidade de admissão em UTI neonatal e tempo mais prolongado de internamento hospitalar. Houve um total de quatro óbitos (22%), os demais 14 (78%) pacientes evoluíram favoravelmente, recebendo alta hospitalar com dieta via oral, sendo posteriormente encaminhados para acompanhamento multiprofissional específico.

Quanto aos exames de imagem, 14 (78%) fizeram tomografia computadorizada de crânio (TAC) e em todas foram encontradas alterações como: calcificações (100%); ventriculomegalia (100%); alterações de sulcação (85,7%) e hipoplasia de fossa posterior (78,6%). Pela gravidade do quadro clínico, quatro pacientes só realizaram ultrassonografia transfontanela, com alterações semelhantes às evidenciadas na TAC.

A Tabela 1 descreve os 18 casos avaliados no estudo, quanto às características clínicas e achados

em TAC.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP, sob o número do CAE 52537516.3.0000.5201 e aprovada em nove de março de 2016.

Discussão

Em recém-nascidos com microcefalia congênita associada ao Zika vírus destacou-se um grupo que apresentava também alterações articulares compatíveis com artrogripose. Diante do neurotropismo do vírus e das alterações em neuroimagem que evidenciaram o acometimento na fase inicial de desenvolvimento cerebral nestas crianças, este parece ser o mecanismo patogênico para a manifestação do acometimento articular.¹⁰

O primeiro trimestre foi a época em que a maioria das gestantes relataram ter tido a doença exantemática. Desta forma, a mobilidade fetal estaria comprometida por um tempo mais prolongado. De qualquer maneira, a literatura descreve que mesmo um período de três semanas poderia causar evolução para fibrose articular do feto, justificando, portanto, o desencadeamento de artrogripose mesmo nos quatro casos cujas mães relataram sintomas mais tardios na gestação.⁹

Em neonatos a termo, considera-se a taxa de necessidade de reanimação neonatal em torno de 10%. No grupo de pacientes com microcefalia, essa taxa foi maior, atingindo 22%. Na associação da microcefalia com artrogripose, esse valor tornou-se ainda mais elevado, atingindo metade dos pacientes. O achado pode ser justificado pelo maior comprometimento neurológico destes indivíduos, corroborado pela microcefalia severa, cuja gravidade ocasionou inclusive a diminuição da mobilidade fetal intra-útero. Igualmente, todos os pacientes com microcefalia que evoluíram para óbito apresentavam contratura articular.

Apesar do conhecimento ainda incipiente sobre o assunto, já é possível observar o importante comprometimento neurológico nos pacientes portadores da Síndrome da Zika Congênita. A identificação de fatores, tais como artrogripose, que adicionem morbidade e piores o prognóstico destas crianças é essencial para que o manejo clínico seja mais bem planejado. A participação de equipe multidisciplinar precocemente neste cenário confere ao paciente uma adaptação mais adequada, além de maior apoio e esclarecimentos à família.

Figura 1

Neonato com diagnóstico de microcefalia congênita associada ao Zika vírus com artrogripose. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, 2016.



Tabela 1

Características clínicas e achados de neuroimagem dos neonatos com diagnóstico de microcefalia congênita associada ao zika vírus com artrogrípse. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, 2016.

Paciente (n°)	Tipo de parto	Sexo	Idade gestacional	Peso ao nascer	Z-score do PC	Apgar 1	Apgar 5	Alterações em tomografia de crânio			
								Calcificações	Ventriculomegalia	Hipoplasia de fossa posterior	Alterações de Sulcação
1	V	M	37	1630	22	-	-	S	S	N	S
2	V	M	39	2356	28	9	10	S	S	S	S
3	C	F	40	2025	26	6	9	-	-	-	-
4	C	M	40	2975	25	8	9	S	S	N	N
5	V	M	39	2110	28,5	9	9	S	S	N	S
6	C	M	40	2175	28	7	8	S	S	S	S
7	C	F	37	3005	29	9	10	S	S	S	S
8	V	F	37	1475	25	5	7	S	S	S	S
9	V	F	40	2320	29,5	7	8	S	S	S	N
10	C	F	38	2165	25	7	8	S	S	S	S
11	V	F	42	2395	26,5	1	1	-	-	-	-
12	V	M	38	2610	26	9	10	S	S	S	S
13	V	F	39	3195	26	8	9	S	S	S	S
14	V	F	40	1715	28	6	8	S	S	S	S
15	V	F	39	2565	31	7	7	-	-	-	-
16	C	F	41	2075	28	5	8	-	-	-	-
17	V	M	40	2770	29,5	10	10	S	S	S	S
18	V	F	40	3110	28,5	9	9	S	S	S	S

V= vaginal; C= cesáreo; F= feminino; M= masculino; PC= perímetro cefálico; S= Sim; N= Não.

Referências

1. WHO (World Health Organization). Epidemiological Alert. Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. 2015 December. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en.%20Accessed%20January%2016,%202016.
2. WHO (World Health Organization). Child growth standards: Head circumference for age. [Online]. Available from: http://www.who.int/childgrowth/standards/hc_for_age/en/.
3. Baxter PS, Rigby AS, Rotsaert MHEPD, Wright I. Acquired Microcephaly: causes, patterns, motor and IQ effects, and associated growth changes. *Pediatrics*. 2009; 124 (2): 590-5.
4. Campos GS, Bandeira AS, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21 (10): 1885-6.
5. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis*. 2009 September; 15.
6. Fauci AS, Morens DM. Zika Virus in the Americas - Yet Another Arbovirus Threat. *The New England Journal of Medicine*. 2016 January.
7. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A, Doriqui MJR, Neri JJ, Pina Neto JM, Wanderley HYC, Cernach M, El-Husny AS, Pone MVS, Seroa CLC, Sanseverino MTV, Brazilian Medical Genetics Society- ZikaEmbryopathy Task Force. Possible association between Zika Virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6503e2.htm>
8. Alencar Júnior CA, Gontei FELFM, Maia SB, Meneses DB. Prenatal diagnosis of arthrogryposis multiplex congenita - a case report. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1998; 20 (8): 481-4.
9. BartłomiejKowalczyk, JarosławFeluś. Arthrogryposis: an update on clinical aspects, etiology, and treatment strategies. *Arch Med Sci*. 2016; 12, 1: 10-24.
10. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, Kolenc M, ResmanRus K, Vipotnik TV, Vodušek VF, Vizjak A, Pižem J, Petrovec M, Županc TA. Zika Virus associated with microcephaly. *N Engl J Med*. 2016; 374: 951-8.

Recebido em 5 de julho de 2016

Versão final apresentada em 13 de setembro de 2016

Aprovado em 27 de setembro de 2016