

Infecção Congénita por Citomegalovirus: a propósito de um caso clínico

ROSA M. LIMA, MARGARIDA PONTES, VIRGÍNIA SAMPAIO, WALTER ALVES, LUÍSA CARREIRA,
EDUARDO GONÇALVES, JORGE MOREIRA, OCTÁVIO CUNHA

*Serviço de Cuidados Intensivos Neonatais e Pediátricos
Hospital Geral de Santo António*

Resumo

A infecção congénita sintomática por CMV no recém-nascido é rara. A clínica é evocadora, mas a serologia e a detecção do vírus fazem o diagnóstico definitivo.

Os autores apresentam um caso de infecção sintomática por CMV em criança com prematuridade extrema que apresentou evolução clínica mais favorável em termos hematológicos e ventilatórios, após a utilização de ganciclovir, mantendo um prognóstico reservado em termos neurológicos.

A propósito faz-se algumas considerações de carácter epidemiológico, clínico, terapêutico e diagnóstico de sequelas a longo prazo.

Palavras-chave: Citomegalovirus, infecção congénita, infecção perinatal.

Congenital Cytomegalovirus Infection: a clinical case review.

Summary

Neonatal symptomatic congenital cytomegalovirus infection (CMV) is a rare occurrence. The clinical presentation is evocative, but serology and viral isolation is the cornerstone to diagnosis.

The authors review a case of symptomatic CMV infection in a premature neonate who had a favourable hematologic and ventilatory outcome associated with ganciclovir use, although a poor neurologic prognosis was registered.

Some considerations are made regarding epidemiology, clinical presentation, diagnosis and therapy of long term handicap.

Key-words: Cytomegalovirus, congenital infection, perinatal infection.

Introdução

O CMV é um vírus DNA, da família dos herpesvírus, conhecidos pela sua distribuição ubiqüitária nos humanos^(1, 2).

As infecções in vivo e in vitro provocam alterações citopatológicas típicas produzindo células grandes que contêm inclusões nucleares e citoplasmáticas características⁽¹⁾.

Tal como os outros herpesvírus, depois de uma infecção primária, a excreção do vírus por vários locais, persiste durante semanas, meses ou mesmo anos. Episódios de infecção recorrente são comuns, mesmo anos depois da infecção primária. Estes episódios, mais frequentemente devem-se a reactivação de vírus latente, mas as reinfeções com estirpes antigénicamente diferentes de CMV também podem ocorrer^(1, 2).

A infecção por CMV é endémica atingindo quase todos os seres humanos em determinado momento da sua vida. A prevalência da infecção é maior nos países em desenvolvimento e, nos países desenvolvidos, nas populações de classes sócio-económicas mais baixas. Por exemplo, em crianças em idade pré-escolar, afroasiáticas foram encontradas taxas de seropositividade de 95 a 100%, enquanto na Grã-Bretanha menos de 20% das crianças da mesma idade eram seropositivas. Nas mulheres em idade

fértil esta diferença de seropositividade também se verifica^(1, 2).

A incidência de infecção congênita é de cerca de 1% de todos os recém-nascidos, sendo a primeira causa de infecção vírica congênita nos Estados Unidos. A transmissão da infecção ao feto depende da susceptibilidade da mãe à infecção por CMV, tendo uma grávida não imune uma probabilidade de 1 - 4% de ter uma infecção primária e destas apenas 40% transmitem a infecção ao feto. A grávida imunizada pode apresentar uma infecção recorrente sendo a probabilidade de transmissão de infecção ao feto de cerca de 0,5 - 1%^(1, 2, 3, 4, 5, 6).

Apenas 10% dos recém-nascidos com infecção congênita por CMV são sintomáticos ao nascimento e destes apenas metade apresentam doença sistémica com atingimento de múltiplos órgãos; a outra metade apresenta um envolvimento moderado ou atípico e 85 a 90% apresentam infecção subclínica mas crónica^(1, 2).

As infecções sintomáticas com doença sistémica caracterizam-se pelo envolvimento de múltiplos órgãos, em particular do sistema reticuloendotelial e SNC com ou sem danos oculares (coriorretinite, atrofia óptica, estrabismo, microftalmia e cataratas) e auditivos. Os principais sinais clínicos são a hepatomegalia, esplenomegalia, microcefalia, icterícia e petéquias. O baixo peso ao nascer com ou sem ACIU e a prematuridade são sinais inespecíficos, mas frequentes. A pneumonite é uma situação rara na infecção congênita (1%), sendo mais frequente nas infecções perinatais. Os recém-nascidos sintomáticos têm uma taxa de mortalidade de 20 a 30%^(1, 7, 8).

A infecção assintomática tem um prognóstico melhor a longo prazo, sendo que apenas 10 a 15% desenvolvem sequelas nos primeiros 2 anos de vida, sendo principalmente a surdez com atraso de linguagem (1, 7, 9, 10).

O diagnóstico definitivo é realizado através do isolamento do vírus nas primeiras 4 semanas de vida na urina ou detecção de anticorpos Ig M no sangue do cordão^(1, 7).

Caso Clínico

M. P. M. G., recém-nascido do sexo feminino, primeira filha de pais jovens, não consanguíneos, produto de uma gestação de 25 semanas, vigiada, sem intercorrências até às 25 semanas altura em que a mãe inicia metrorragias. O parto foi por cesareana, por apresentação de pelve, sendo a placenta anterior e marginal com área de deslocamento. O Índice de Apgar foi de 8 ao 1.º e ao 5.º minuto, tendo sido feita a entubação endotraqueal ao 3.º minuto. Apresentava um peso de 750 g, estatura 33 cm e perímetro cefálico de 23 cm (A. C. I. U. simétrico) e o exame físico não apresentava alterações.

O Rx pulmonar à entrada não era compatível com doença das membranas hialinas, tendo necessidade de ventilação mecânica (VM) durante 4 dias. No 5.º dia de

vida foi reventilada e o Rx apresentava uma imagem compatível com pneumonia à direita. Manteve necessidade de VM com parâmetros pouco agressivos e com 8 tentativas de desmame ventilatório sem sucesso, tendo feito 6 episódios interpretados como pneumonia.

Apresentava trombocitopenia e anemia desde o nascimento e hepatoesplenomegalia detectada clinicamente ao 9.º dia de vida. A bioquímica sérica ao 3.º dia mostrava: TGO (38 U/L), TGP (7 U/L), γ -GT (264U/L), bilirrubina total (16,73 mg/dl), fosfatase alcalina 238 (Quadro I).

QUADRO I

Evolução dos valores hematológicos e bioquímicos até aos 12 meses

Idade	3 dias	1M	2M	3M	4M	12M
TGO	38	42	101	76	54	28
TGP	7	10	35	33	30	23
Bilir. T.	16,7	1,2	3,6	1,1	0,3	0,6
Bilir. Conj	2,4	—	3,2	—	—	—
γ -GT	264	84	67	89	102	15
Fosfatase Alcalina	238	594	654	659	503	461
Hemogl.	12,2	7,3	9,5	7,2	10,7	13,4
Plaquetas	50000	44000	107000	170000	173000	127000

Necessitou de apoio transfusional de glóbulos rubros, desleucocitados por 11 vezes, sendo a primeira transfusão efectuada no 4.º dia de vida.

A serologia TORCH realizada ao 37.º dia revelou uma Ig M anti - CMV positiva e a cultura de citomegalovirus na urina, através de detecção de antigénios precoces foi positiva.

A ecografia transfontanelar até ao 1.º mês de vida era normal e no 2.º mês mostrava quisto subependimário bilateral, não apresentando lesões típicas de infecção congênita por CMV, assim como o exame de fundo ocular.

Aos 3 meses de idade como se mantivesse necessidade de ventilação mecânica e hepatoesplenomegalia de dimensões consideráveis (7,3 cm / 7,9 cm de dimensões ecográficas), que poderia ser factor condicionante de insuficiência respiratória restritiva, adaptou-se uma atitude mais agressiva e iniciou o tratamento com ganciclovir 7,5 mg/Kg tid durante 2 semanas após o que passa a 10 mg/Kg 3 vezes por semana durante 3 meses.

Posteriormente iniciou desmame ventilatório progressivo e foi extubada com 110 dias, tendo necessidade de O2 suplementar até aos 5 meses. As dimensões ecográficas do fígado e do baço aos 4 meses eram de 7,1 e 5,8 cm, respectivamente. A evolução dos valores laboratoriais decorreu favoravelmente (Quadro I) e não ocorreu nenhum dos efeitos colaterais descritos para o ganciclovir.

Aos 12 meses de idade corrigida a criança apresenta no exame físico uma diplegia espástica, não tem fígado ou baço palpáveis e o exame do fundo ocular é normal. A ecografia transfontanelar apresenta moderado alargamento dos ventrículos laterais, sem imagens sugestivas de calcificação. Os potenciais evocados auditivos são normais.

Discussão

No caso clínico em discussão, o diagnóstico definitivo não foi efectuado, a serologia para o CMV e a detecção do vírus feitas para além das 4 semanas não provam a infecção congénita, no entanto a clínica é de facto sugestiva: prematuridade, ACIU, hepatoesplenomegalia e trombocitopenia de instalação neonatal muito precoce, e insuficiência respiratória por provável pneumonite a CMV.

O diagnóstico de infecção perinatal é pouco provável, apesar de o risco ser grande, uma vez que a clínica se apresentou antes das 4 semanas de vida. O risco de infecção perinatal por CMV está de facto aumentado quando grandes quantidades de sangue são transfundidos em crianças com baixo peso ao nascer (< 1250g) e a permanência numa Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais^(1, 11).

A gravidade do quadro clínico sobretudo do ponto de vista ventilatório levou-nos a ponderar a utilização do ganciclovir.

Não há tratamento específico para a infecção congénita por CMV^(1, 12). Experimentalmente tem sido utilizado o ganciclovir em RN com doença grave, sendo a eficácia difícil de comprovar, tendo em conta que esta infecção tem um curso natural muito imprevisível e o facto de a maioria de grandes lesões irreversíveis ocorrerem antes do nascimento. Assim, estudos realizados no sentido de determinar a eficácia desta droga no tratamento da infecção congénita sintomática por CMV, uma vez que é uma droga já demonstrada eficaz no tratamento de infecções CMV em doentes imunodeprimidos, indicam que na criança uma dose mais alta de droga e cursos mais prolongados serão necessários, sendo referidas doses de 8-14 mg/kg/dia e cursos de 6 semanas a 3 meses. A dose de ganciclovir referida para adultos imunocomprometidos é de 5 mg/Kg/dia em cursos de 14 a 21 dias⁽¹¹⁾.

Apesar dos múltiplos efeitos colaterais descritos após utilização do ganciclovir em adultos (depressão medular, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade), este parece ser bem tolerado pelo RN⁽¹¹⁾.

No caso clínico em discussão não se detetaram os efeitos colaterais descritos e a boa evolução em termos ventilatórios foi observada, embora a evolução neurológica a longo prazo não tenha sido satisfatória. As sequelas neurológicas observadas com um ano de idade corrigida leva-nos a pensar que de facto as lesões neurológicas por CMV já estariam instaladas, apesar de não apresentar alterações ecográficas transfontanelares e o exame de fundo ocular ser normal. É de referir que no

prognóstico a longo prazo da infecção congénita por CMV um ou mais problemas de desenvolvimento ocorrem em cerca de 90% dos doentes com infecção sintomática. As sequelas a longo prazo são principalmente a surdez com atraso de linguagem, a coriorretinite, a microcefalia, convulsões, paralisias ou parésias e o atraso mental. A surdez é o problema mais comum, sendo uma das causas mais importantes de surdez na infância e em cerca de 80% dos casos desenvolve-se após o 1.º ano. No nosso caso clínico os potenciais evocados auditivos realizados com 6 e 14 meses são normais, no entanto, avaliações seriadas devem ser feitas uma vez que os déficits auditivos de instalação tardia não são detectados por rastreios neonatais^(1, 7, 9, 12).

Para terminar salienta-se a importância da investigação de todos os recém-nascidos com sinais de infecção congénita, ACIU, ou com história de seroconversão ou síndrome mononucleásico materno durante a gravidez. O seguimento regular da serologia para CMV na gravidez, considerámo-lo de extrema importância para a detecção de infecção congénita, uma vez que, estas são sobretudo assintomáticas (90%) e entre estas algumas poderão desenvolver sequelas tardias.

BIBLIOGRAFIA

1. Remington J, Klein G. Infectious disease of fetus and newborn infant, 4th edition. Saunders. 1995; 312-353.
2. Gaudy V, Lamy M E, Mulongo N K, Lierde M Van. Cytomégalo-virus et grossesse: Risque foetal et néonatal. J Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 1992; 21: 779-790.
3. Morris D J, Sims D, Chiswick M, Das V K, Newton V E. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection after maternal recurrent infection. Pediatr Infect Dis J, 1994; 13: 61-4.
4. Nigro G, Clerico A, Mondaini C. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in two consecutive sisters. Arch Dis Child, 1993; 69: 527-528.
5. Fowler K B, Stagno S, Pass R F, Britt W J, Boll T J, Alford C A. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. N Engl J Med, 1992; 326: 663-667.
6. Britt W J, Vugler L. Antiviral antibody responses in mothers and their newborn infants with clinical and subclinical congenital cytomegalovirus infections. J Inf Dis, 1990; 161: 214-219.
7. Volpe J J, Neurology of the Newborn, 2nd edition. Saunders Company. 549-556.
8. Boppana S B, Pass R F, Britt W J, Stagno S, Alford C A. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. Pediatr Infect Dis J, 1992; 11: 93-9.
9. Hicks T, Fowler K, Richardson M, Dahle A, Adams L, Pass R. Congenital cytomegalovirus infection and neonatal auditory screening. J Pediatr, 1993; 123: 779-82.
10. Peckham C S, Stark O, Dudgeon J A, Martin J A M, Hawkins G. Congenital cytomegalovirus infection: a cause of sensorineural hearing loss. Arch Dis Child, 1987; 62: 1233-7.
11. Ballard R, Drew B, Hufnagle KG, et al. Acquired cytomegalovirus infection in preterm infants. Am. J. Dis. Child., 1979; 133: 482-5.
12. Nigro G, Scholz H, Bartmann U. Ganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants: a two-regimen experience. J Pediatr, 1994; 124: 318-22.

Correspondência: Rosa Maria Lima
Serviço de Pediatria
Hospital Geral de Santo António
4000 Porto

The first part of the paper discusses the historical context of the problem, tracing its roots back to the work of ancient mathematicians. It highlights the challenges faced by these scholars and the methods they employed to solve the problem. The second part of the paper presents a modern solution to the problem, detailing the steps and mathematical principles involved. This section includes several diagrams and equations that illustrate the solution process. The final part of the paper discusses the implications of the solution and its relevance to contemporary mathematics.

REFERENCES

1. [Author Name], *Journal of the History of Mathematics*, 1980, pp. 1-10.

2. [Author Name], *Journal of the History of Mathematics*, 1985, pp. 11-20.

3. [Author Name], *Journal of the History of Mathematics*, 1990, pp. 21-30.

4. [Author Name], *Journal of the History of Mathematics*, 1995, pp. 31-40.

5. [Author Name], *Journal of the History of Mathematics*, 2000, pp. 41-50.

6. [Author Name], *Journal of the History of Mathematics*, 2005, pp. 51-60.

7. [Author Name], *Journal of the History of Mathematics*, 2010, pp. 61-70.

8. [Author Name], *Journal of the History of Mathematics*, 2015, pp. 71-80.

9. [Author Name], *Journal of the History of Mathematics*, 2020, pp. 81-90.

10. [Author Name], *Journal of the History of Mathematics*, 2025, pp. 91-100.

Received by the Editor: [Date]
Accepted for publication: [Date]
Published online: [Date]

The second part of the paper discusses the historical context of the problem, tracing its roots back to the work of ancient mathematicians. It highlights the challenges faced by these scholars and the methods they employed to solve the problem. The third part of the paper presents a modern solution to the problem, detailing the steps and mathematical principles involved. This section includes several diagrams and equations that illustrate the solution process. The final part of the paper discusses the implications of the solution and its relevance to contemporary mathematics.

REFERENCES

1. [Author Name], *Journal of the History of Mathematics*, 1980, pp. 1-10.

2. [Author Name], *Journal of the History of Mathematics*, 1985, pp. 11-20.

3. [Author Name], *Journal of the History of Mathematics*, 1990, pp. 21-30.

4. [Author Name], *Journal of the History of Mathematics*, 1995, pp. 31-40.

5. [Author Name], *Journal of the History of Mathematics*, 2000, pp. 41-50.

6. [Author Name], *Journal of the History of Mathematics*, 2005, pp. 51-60.

7. [Author Name], *Journal of the History of Mathematics*, 2010, pp. 61-70.

8. [Author Name], *Journal of the History of Mathematics*, 2015, pp. 71-80.

9. [Author Name], *Journal of the History of Mathematics*, 2020, pp. 81-90.

10. [Author Name], *Journal of the History of Mathematics*, 2025, pp. 91-100.