

# Infecção Congénita por CMV

## Caso Clínico

Sónia Lira<sup>1</sup>, Luísa Lopes<sup>1</sup>, Paula Soares<sup>1</sup>, Manuel Dias<sup>2</sup>, Cármen Carvalho<sup>1</sup>

### RESUMO

A infecção congénita por Citomegalovirus (CMV) representa actualmente a infecção congénita mais frequente nos países desenvolvidos, podendo considerar-se um problema de saúde pública nestes países. Apresenta-se o caso clínico de uma trombocitopenia grave, inicialmente interpretada como uma trombocitopenia aloimune, mas cujo diagnóstico diferencial revelou tratar-se de uma infecção congénita por CMV. Na evolução clínica identificaram-se sequelas neurológicas graves, traduzidas num atraso global do desenvolvimento e surdez unilateral. Discute-se a abordagem diagnóstica e controvérsias da terapêutica, alertando-se para a frequência e importância deste agente.

**Palavras-chave:** citomegalovirus, congénita, trombocitopenia

### INTRODUÇÃO

A infecção congénita por Citomegalovirus (CMV) representa actualmente a infecção congénita mais frequente nos países desenvolvidos, a segunda causa de atraso mental com etiologia identificável e a causa vírica mais frequente de malformações congénitas<sup>(1)</sup>. Apresenta-se o caso clínico de um recém-nascido (RN) com trombocitopenia grave, cuja investigação etiológica suscitou algumas dúvidas, mas que culminou com este diagnóstico.

### CASO CLÍNICO

Pais jovens, saudáveis, não consanguíneos, sem história de patologia hereditária. Primeira gestação, vigiada,

sem intercorrências. Os hemogramas maternos e as ecografias obstétricas foram normais e o rastreio do estado de portador do Estreptococo do Grupo B, realizado a menos de 4 semanas do parto, foi negativo. As serologias realizadas no 2º e 3º trimestre revelaram imunidade para a toxoplasmose e rubéola e seronegatividade para o antígeno HBs e para o anticorpo do Vírus da Imunodeficiência Humana. A reacção de VDRL foi negativa em ambos.

O parto foi eutócico e ocorreu às 38 semanas de gestação com rotura de membranas peri-parto. Ao recém-nascido, do sexo feminino, foi atribuído um índice de Apgar de 9 ao 1º minuto e 10 ao 5º minuto. Nasceu impregnado de mecónio e a sua somatometria correspondia a um Atraso de Crescimento Intra-Uterino assimétrico: Peso – 2020g (<P10); Comprimento – 42,5 cm (<P10); Perímetro cefálico – 31,5 cm (P10).

Nas primeiras horas de vida surgiram petéquias difusas pelo que foi realizado estudo analítico. A identificação de trombocitopenia (12000 plaquetas/ $\mu$ l) e proteína C reactiva positiva motivou o internamento na Unidade de Cuidados Intensivos. A terapêutica instituída compreendeu a transfusão de plaquetas sem antígeno HPA-1a e antibioterapia empírica de largo espectro.

Nesta data foram pedidos à mãe o doseamento de anticorpos anti-plaquetários, cujo resultado foi positivo, a pesquisa de antígenos de superfície das plaquetas HPA – 1a, também positiva e a serologia para o Citomegalovirus. Perante estes resultados foi administrada imunoglobulina polivalente (efectuado em dois dias consecutivos na dose de 1 g/Kg/dia).

A partir do 4º dia de vida tornaram-se evidentes alterações do estado neurológico com períodos de agitação, irritabilidade,

movimentos descoordenados, polegares em adução e hiperextensão dos membros. No 5º dia de vida por trombocitopenia de 22000 plaquetas/ $\mu$ l efectuou-se a segunda transfusão do mesmo dador.

A ultrassonografia cerebral seriada revelou dilatação ventricular bilateral assimétrica (com predomínio do ventrículo lateral esquerdo), quistos volumosos na matriz germinal bilaterais, vasculopatia lenticulo-estriada e lesão cavitada na região inferior ao ventrículo lateral esquerdo, na região frontal (figura 1 e 2).

Após o conhecimento da positividade da IgM materna para o Citomegalovirus, foi pesquisada virúria ao recém-nascido pelo método de cultura shell-vial que foi fortemente positiva. O exame anatómo-patológico da placenta revelou vilite e o estudo imunohistoquímico foi positivo para os anticorpos anti-CMV (figura 3). Ficou assim corroborado o diagnóstico de infecção congénita por Citomegalovirus.

A trombocitopenia resolveu-se após o 10º dia de vida (figura 4). Para investigação complementar das sequelas mais frequentes na infecção congénita por CMV foi realizado um exame oftalmológico e rastreio de défices auditivos. A observação por Oftalmologia em D12 identificou hemorragias superficiais da retina esquerda e não se observaram processos de coriorretinite. As otoemissões acústicas foram normais em D13, mas ficaram dúvidas nos potenciais auditivos evocados ao tronco cerebral (PAETC).

Teve alta clínica ao 21º dia, mantendo as alterações neurológicas descritas. Foi orientado para a consulta externa da Maternidade e para a consulta de Oftalmologia.

Aos 3 meses os PAETC revelam ausência de resposta evocada auditiva nos

<sup>1</sup> Unidade de Cuidados Intensivos de Neonatologia da Maternidade Júlio Dinis

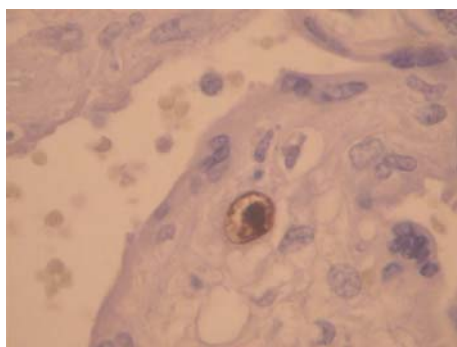
<sup>2</sup> Serviço de Anatomia Patológica da Maternidade de Júlio Dinis



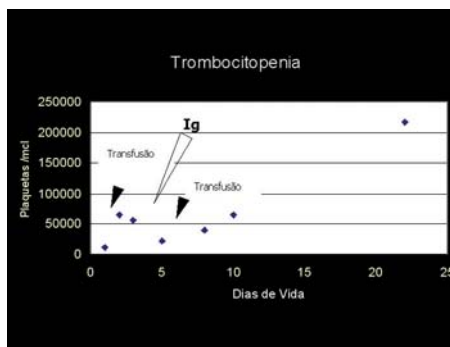
**Figura 1** - Imagem quística da matriz germinal, dilatação do ventrículo lateral esquerdo, vasculopatia lenticulo-estriada



**Figura 2** - Dilatação do ventrículo lateral esquerdo, lesão cavitada parenquimatosa do núcleo caudado, calcificação das paredes dos vasos lenticulo-estriados bilateral



**Figura 3** - Exame anato-patológico da placenta: inclusão citomegálica



**Figura 4** - Evolução da trombocitopenia e sua relação com as intervenções terapêuticas

100 dB à direita, pelo que foi referenciado à consulta de surdez.

Na data da última consulta, com 10 meses de vida, a evolução ponderal situava-se no percentil 25 para a idade e o comprimento e o perímetro cefálico no percentil 5. Apresentava um atraso global de desenvolvimento, hipotonia axial, estrabismo e pouco contacto visual. Estava já orientada para a Unidade de Apoio ao Desenvolvimento e Intervenção Precoce.

## DISCUSSÃO

O caso clínico relatado tem como apresentação uma trombocitopenia, que pela sua gravidade motivou a intervenção terapêutica imediata, prévia à investigação etiológica. A trombocitopenia é a anomalia hematológica mais frequentemente encontrada no período neonatal<sup>(2)</sup>, usualmente em contexto infeccioso. A trombocitopenia aloimune é um diagnóstico a considerar no contexto de uma

trombocitopenia neonatal grave, sem trombocitopenia materna e com a presença de anticorpos anti-plaquetários em circulação<sup>(3)</sup>. A abordagem da trombocitopenia aloimune pressupõe a transfusão de plaquetas desprovidas do antígeno responsável pela imunização, se houver risco de hemorragia, e a administração de imunoglobulina polivalente. A resposta esperada é uma subida da contagem das plaquetas entre as 24 e 72 horas<sup>(2,3,4)</sup>.

No caso descrito a trombocitopenia manteve-se após a administração da imunoglobulina e a presença de antígenos HPA-1a nas plaquetas maternas excluiu a forma mais frequente de aloimunização. Uma vez que não existiam registos quanto às serologias maternas para o citomegalovírus e sendo a infecção por este agente uma das causas frequentes de trombocitopenia com apresentação semelhante<sup>(3)</sup>, a investigação etiológica foi reorientada, resultando no diagnóstico

de certeza de infecção congénita por este agente.

O citomegalovírus é um vírus ubíquo, específico da espécie humana, pertencente à família Herpesviridae, cuja infecção causa maior morbidade e mortalidade<sup>(1)</sup>. O diagnóstico de infecção congénita só poderá ser considerado com certeza, se o produto obtido para cultura for colhido antes da 2ª ou 3ª semanas de vida, caso contrário poder-se-á tratar apenas de uma infecção peri-natal, adquirida nomeadamente através do leite materno<sup>(1,5)</sup>. A determinação do DNA vírico por PCR no sangue parece ser tão sensível e específica como a identificação do vírus na urina. Resultados negativos nestes testes excluem infecção congénita por CMV<sup>(5)</sup>.

Nos países em vias de desenvolvimento a maioria das crianças adquire a infecção nos primeiros anos de vida, pelo que a seroprevalência nos jovens adultos

é de quase 100%. Pelo contrário, nos países desenvolvidos a seroprevalência nesta faixa etária é de apenas 50%, aumentando por isso o risco de infecção congénita sintomática, uma vez que esta ocorre mais frequentemente quando a infecção primária materna é simultânea com a gravidez (com 40% de taxa de transmissão, presumivelmente transplacentária)<sup>(1)</sup>. A probabilidade de infecção congénita e a extensão da doença no recém-nascido depende do estado da imunidade materna<sup>(1)</sup>. Na generalidade, ao nascimento, 85 a 90% dos recém-nascidos infectados estão assintomáticos<sup>(6)</sup>. Estima-se no entanto que 8 a 15% desenvolvam no futuro complicações tardias<sup>(7)</sup>. Dos recém-nascidos sintomáticos, a maioria por primoinfecção materna durante a gestação, 80% desenvolve sequelas com 20% de mortalidade perinatal<sup>(6)</sup>.

Apesar da sua frequência, é ainda escasso o conhecimento da patogénese da lesão tecidual originada por este vírus<sup>(1)</sup>. O Sistema Nervoso Central é o principal alvo para a lesão tecidual do feto em desenvolvimento. Os mecanismos indutores da trombocitopenia propostos são o efeito citopático directo, nomeadamente ao nível dos megacariócitos e um efeito mediado imunologicamente<sup>(9)</sup>. Este último poderia explicar a presença de anticorpos anti-plaquetários, embora a bibliografia encontrada não descreva de forma clara este mecanismo no RN.

A questão colocada após o diagnóstico de infecção congénita, na sua forma mais severa de doença de inclusão citomegálica (englobando a trombocitopenia e as petéquias, o ACIU e as alterações do Sistema Nervoso Central), centrou-se na abordagem terapêutica. Existe ainda uma experiência limitada da utilização do ganciclovir na infecção congénita. Os resultados de estudos recentes sobre a eficácia desta terapêutica são contraditórios<sup>(10)</sup>, mas a análise de uma grande série sugere uma diminuição ou estabilização das sequelas auditivas avaliadas aos 6 meses de vida (Schleiss and McVoy, 2004)<sup>(1)</sup>. No entanto são conhecidos os efeitos adversos deste fármaco, que além de imunossupressor tem potencial carcinogénico a longo prazo e toxicidade na espermatogénese e fertilidade feminina<sup>(11)</sup>.

Neste caso foram ponderados os riscos e benefícios desta opção. Perante um recém-nascido clinicamente estável, sob antibioterapia de largo espectro por rastreio séptico positivo nas primeiras horas de vida, foi decidido não iniciar terapêutica com ganciclovir. Permanecerá no entanto a dúvida quanto à possível diminuição das sequelas, nomeadamente auditivas, que esta intervenção poderia ter proporcionado.

Este caso alerta para a importância da infecção por Citomegalovirus, que se afigura um problema de saúde pública para os países desenvolvidos<sup>(12)</sup>; lembra que na investigação diagnóstica, as etiologias mais frequentes têm sempre prioridade na orientação dos estudos complementares; e por último levanta a dúvida quanto à oportunidade de intervenção terapêutica específica, ainda pouco satisfatória e não consensual.

## CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

### ABSTRACT

The cytomegalovirus (CMV) congenital infection represents actually the most frequent congenital infection in developed countries, and is considered a public health problem. The authors present a case of severe thrombocytopenia, initially interpreted as alloimmune, but in the course of differential diagnosis revealed to be a CMV congenital infection. The clinical evolution identified serious neurological sequelae, with global development retardation and unilateral deafness. The diagnostic approach and therapeutics are discussed, with focus on the frequency and importance of this agent.

**Key-words:** cytomegalovirus, congenital, thrombocytopenia.

Nascer e Crescer 2006; 15(4): 241-243

### BIBLIOGRAFIA

1. Schleiss M R. Cytomegalovirus infection. [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com)
2. Roberts I, Murray N A. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F359-F364

3. Millar L. Immune thrombocytopenia and pregnancy. [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com)
4. Raju C, Arora L. Neonatal Immune Thrombocytopenia. *MJAFI* 2004;60: 333-336
5. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V et al. Neonatal Cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics* 2006;117:76-83
6. Fowler KB, Mc Collister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ, Pass RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 1997;130:624-630
7. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med*. 1992;326:663-667
8. Pass RF, Stagno S, Myers GJ, Alford CA. Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of longterm longitudinal follow-up. *Pediatrics*. 1980;66:758-762
9. Eisenberg MJ, Kaplan B. Cytomegalovirus-induced thrombocytopenia in an immunocompetent adult. *West J Med* 1993;158:525-526
10. Tanaka-Kitajima N, Sugaya N, Futatani T et al. Ganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection in six infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(9):782-5
11. Ganciclovir – Laboratórios Roche
12. Kylat RI, Kelly EN, Ford-Jones EL. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Pediatr* 2006;165(11):773-778

### CORRESPONDÊNCIA

Sónia Lira  
Serviço de Pediatria  
Maternidade de Júlio Dinis  
Largo da Maternidade  
4050 PORTO  
E-mail: [biasu@sapo.pt](mailto:biasu@sapo.pt)