Citomegalovírus: Transmissão Vertical e Doença

Realidade de Uma Unidade

Maria José Cálix*, Andreia Teles*, Anabela João†

RESUMO

Introdução: O Citomegalovírus (CMV) é um dos principais agentes de infecção congénita, ocorrendo em 1 a 4% das grávidas, sendo o risco de transmissão particularmente elevado na primo-infecção. A incidência de infecção intra-uterina varia entre 0,2 a 2,4%. A maioria dos recém-nascidos é assintomática. O rastreio materno pré-natal não é feito de rotina no nosso país, persistindo a dúvida da necessidade da sua implementação. No entanto, o tratamento do CMV está actualmente em desenvolvimento, parecendo ser promissor.

Objectivos: O objectivo deste trabalho foi aprofundar o conhecimento da realidade da transmissão materno-fetal e evolução da infecção congénita por CMV no nosso Hospital.

Material e Métodos: Baseamo-nos na análise retrospectiva dos processos de todos os recém-nascidos com suspeita de infecção congénita, de 01-01-2001 a 31-12-2006, sendo o diagnóstico feito na urina por cultura pelo método de *Shell-Vial* ou *Polimerase Chain Reaction*.

Os parâmetros avaliados foram: motivo do pedido, idade materna, altura de detecção, idade gestacional, somatometria. Nos recém-nascidos infectados foi ainda analisada a clínica, feito rastreio auditivo e oftalmológico, ecografia transfontanelar e avaliado o crescimento/desenvolvimento.

Resultados: Foram revistos 60 processos, sendo a maioria dos motivos de pedido devidos a seroconversão materna durante a gestação. A taxa de transmissão foi de 23%. Verificou-se que 40% das crianças com infecção congénita são filhos de mães jovens. Ao nascimento 71% eram assintomáticos. Os achados clínicos incluíram doença de inclusão citomegálica (14%), restrição de crescimento intra-uterino (14%), baixo peso (21%) e microcefalia (21%). Durante o *follow-up*, 14% apresentaram atraso do desenvolvimento psicomotor e 7% surdez neurossensorial.

Discussão: Dado o tamanho reduzido da amostra não se pode inferir conclusões, no entanto, o conhecimento da realidade de cada centro poderá contribuir para avaliar a pertinência do diagnóstico perinatal.

PALAVRAS-CHAVE: CITOMEGALOVÍRUS; INFECÇÃO CONGÉNITA; DOENÇA DE INCLUSÃO CITOMEGÁLICA; TRANSMISSÃO VERTICAL

Cytomegalovirus: Vertical Transmission and Disease.

SUMMARY

Introduction: Cytomegalovirus (CMV) is one of the most common causes of congenital infection, occurring during pregnancy in 1 to 4%, with a particularly high transmission risk in mothers with primary infection. The incidence of intrauterine infection varies between 0.2 and 2.4%. Most of the newborns are asymptomatic. Routine prenatal screening is not routinely done our country, persisting doubt about the need of this implementation. Therefore, in nowadays treatment of CMV infection has been developed, appearing to be promising.

Objective: The aim of this study was to improve the knowledge of the reality of mother-to-child transmission and evolution of congenital CMV infection in our Hospital.

Material and Methods: We based on retrospective analysis of the clinical records of newborns with suspected congenital CMV infection, from January 2001 to December 2006. Cytomegalovirus diagnosis was made by isolating the virus from urine samples by culture methods (Shell-Vial assay) or by Polymerase Chain Reaction.

We evaluated the motive of demand, maternal age, timing of seroconversion, gestacional age and somatometry. In the newborns with infection we also analyse clinical manifestations, hearing and ophthalmologic screening, cranial ultrasonography and evaluation of the growth and development.

Results: Sixty patients were reviewed, being the most of the motive of demand the maternal seroconversion. The transmission rate was 23%. It was observed that 40% of the newborns with infection were born from young mothers. At birth, 71% of the cases were asymptomatic. The clinical manifestations include cytomegalic inclusion disease (14%), intrauterine growth retardation (14%), low-birthweight (21%) and microcephaly (21%). During follow-up, 14% of the cases had development delay and 7% sensorineural hearing loss.

Discussion: As the sample was small we can not take conclusions. So, the knowledge of the reality of each medical centre may help evaluating the importance perinatal screening.

KEY-WORDS: CYTOMEGALOVIRUS; CONGENITAL INFECTION; CYTOMEGALIC INCLUSION DISEASE; VERTICAL TRANSMISSION

INTRODUÇÃO

A infecção Citomegalovírus (CMV) é uma das causas mais comuns de infecção vírica congénita nos países desenvolvidos, sendo a principal causa infecciosa de surdez neurossensorial na criança (1,2). Esta infecção ocorre em 1 a 4% das grávidas (3). O risco de transmissão é particularmente elevado no caso de primoinfecção, com uma taxa de transmissão fetal de cerca de 40% (2,4,5). A incidência de infecção intra-uterina varia entre 0,2 a 2,4% (3), sendo a maioria dos recém-nascidos (RN) assintomáticos (6). As manifestações clínicas estão presentes em apenas 10% dos casos (6,7), contudo 10 a 15% das crianças assintomáticas ao nascimento podem vir a desenvolver mais tarde manifestações clínicas nomeadamente surdez neurossensorial, défices neurológicos, corio-retinite, atraso do desenvolvimento psicomotor entre outras (2,5-9). O rastreio materno pré-natal não é feito de rotina no nosso país, persistindo a dúvida da necessidade da sua implementação (5,7,10). No entanto, sabemos que existem hoje em dia novas terapêuticas nomeadamente o ganciclovir e o valganciclovir que poderão limitar as sequelas a longo prazo e que está em desenvolvimento uma vacina imunogénica (2,6,10-13).

OBJECTIVOS

Os objectivos deste estudo foram detectar a taxa de

*Serviços de *Pediatria e † Neonatologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho*

transmissão materno-fetal e avaliar as eventuais repercussões da infecção congénita por Citomegalovírus até à idade escolar nas crianças do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho.

MATERIAL E MÉTODOS

Baseamo-nos na análise retrospectiva dos processos de todos os recém-nascidos com suspeita de infecção congénita por CMV, que nasceram no nosso hospital no período de 1 de Janeiro de 2001 a 31 de Dezembro de 2006.

Dado que o rastreio materno pré-natal de infecção por citomegalovírus não é feito por rotina no nosso país, consideramos como nossa amostra os recém-nascidos com suspeita desta infecção, ou seja, aqueles em que ocorreu seroconversão materna durante a gestação ou, nos casos em que, após o nascimento, o recém-nascido apresentou algum tipo de manifestação clínica ou ecográfica sugestiva desta infecção congénita.

O estudo do estado de imunização materno baseou-se no doseamento das IgG e IgM maternas, com determinação da avidez da IgG em todos os casos de IgM positiva (3,5,10,14). Tal com o descrito na literatura, consideramos avidez elevada como indicativo de infecção antiga, ou seja ocorrida há mais de 20 semanas, e avidez baixa indicativo de infecção recente, ou seja ocorrida nas últimas 20 semanas (3,6,14), podendo deste modo obter uma orientação relativa ao momento de ocorrência da seroconversão (1º, 2º ou 3º trimestre). Em todos os casos foi registado o motivo do pedido de pesquisa de CMV na urina do recém-nascido.

Todos os RN foram submetidos a avaliação clínica ao nascimento e o diagnóstico foi feito, de forma sistemática, por cultura do CMV pelo método de Shell-Vial ou detecção de DNA de CMV por *Polimerase Chain Reaction* (PCR), em amostra de urina colhida até às 3 semanas de vida (2,6,7,10,15,16).

Na amostra populacional obtida foi avaliado a idade materna no momento do parto, idade gestacional, somatometria do RN ao nascimento e sua relação com os percentis para idade e sexo.

Nos casos de infecção por Citomegalovírus confirmada foram ainda analisadas as manifestações clínicas apresentadas ao nascimento ou sequelas tardias que foram surgindo durante o período de *follow-up*.

Considerou-se como clínica todas as manifestações compatíveis com infecção por CMV (7).

Todos os RN com infecção foram submetidos a avaliação da sua repercussão sobre os órgãos e sistemas com realização de hemograma, provas de função hepática e estudos imagiológicos, nomeadamente ecografia abdominal, ecografia transfontanelar e tomografia computorizada ou ressonância magnética crânio-encefálica (6).

Foi também realizado rastreio oftalmológico e auditivo no intuito de detectar atempadamente défices nestas áreas, tal como preconizado por outros autores (6,7,17). O rastreio oftalmológico foi realizado através da observação do fundo ocular periodicamente de 2 em 2 anos, considerando o diagnóstico de corio-retinite quando estavam presentes alterações do fundo ocular sugestivas, definidas por um oftalmologista com experiência. Em todos os casos foi também realizado rastreio auditivo periódico nomeadamente com execução de potenciais evocados auditivos inicialmente de 6 em 6 meses até aos 2 anos e depois anualmente.

Em todos os casos seguidos no nosso hospital procedeu-se à regularmente à avaliação do crescimento e desenvolvimento psicomotor com o intuito de detectar alterações precocemente.

RESULTADOS

No período em análise nasceram, no nosso hospital, um total de 13.646 crianças. Destas foram revistos 60 processos, correspondentes aos recém-nascidos que foram submetidos a rastreio através da pesquisa de CMV na urina. Dos 60 casos, o motivo de pesquisa de CMV foi a seroconversão materna durante a gestação em 53 casos, o que corresponde a 88% da nossa amostra. Os restantes 7 casos dizem respeito a recém-nascidos que apresentaram, ao nascimento, clínica sugestiva desta infecção.

No que se refere ao meio de diagnóstico, utilizou-se o método de *Shell-Vial* em 51 casos (85%), sendo que o resultado foi positivo em 12 (23,5%) e negativo em 39 casos (76,5%). Nos últimos 9 casos com suspeita de infecção o diagnóstico foi feito pela pesquisa de CMV na urina por PCR, sendo que destes 2 casos (22%) foram positivos e 7 negativos (78%).

No total dos 60 casos incluídos no estudo tivemos, portanto, infecção congénita por CMV confirmada em 14 casos (tabela 1) o que representa uma taxa de transmissão na nossa amostra de 23%.

Passando à análise dos casos com infecção confirmada, verificamos que a idade materna variou entre os 16 e os 39 anos, sendo que 43% dos RN são filhos de mães jovens, com idade igual ou inferior a 21 anos.

Dos 14 casos de RN com infecção congénita por CMV, a sua pesquisa foi motivada pela clínica apresentada pelo RN em 3 casos (21%) e pela seroconversão materna em 11 casos (79%). Destes, verificamos que a maioria (6 casos) ocorreu no 3º trimestre (43%), ocorrendo apenas 3 casos no 2º trimestre e 2 no 1ºtrimestre.

Tendo em conta a idade gestacional tivemos 2 recém-nascidos prematuros, com 32 e 34 semanas, sendo os restantes 12 recém-nascidos de termo (86%). Assim, na nossa amostra, ao nascimento 64% RN eram assintomáticos. Os achados clínicos encontrados incluíram doença de inclusão citomegálica (14%), restrição de crescimento intra-uterino (14%), baixo peso (21%) e microcefalia (21%) (tabela 1).

Na nossa amostra todos os casos diagnosticados por seroconversão materna (79%) trataram-se de primo-infecções por citomegalovírus. Em 21% dos casos des-conhecemos se se tratava de uma primo-infecção ou de uma reactivação de infecção latente, assim como des-conhecemos o momento de ocorrência da seroconversão materna, dado que a suspeita de diagnóstico se colocou no período pós-parto pela presença de manifestações clínicas, não dispondo das serologias maternas.

Todas as crianças excepto uma, cuja vigilância foi realizada no hospital da área de residência, foram, após a alta, orientadas para a consulta de infecciologia do nosso hospital

Tabela 1 - Casos com infecção congénita por CMV confirmada (idade materna, motivo do pedido, momento da seroconversão, meio de diagnóstico, idade gestacional, somatometria, clínica e sequelas).

Caso	IM	MP	MS	P-If	Dx	IG	P	C	PC	Clínica	Sequelas
1	17	IgM+	3º	P-If	SV	37	2665	47	33,5		
2	31	IgM+	3º	P-If	SV	38	2705	47	34		
3	34	IgM+	1º	P-If	SV	39	3950	52	35		
4	18	Clínico	?	?	SV	39	2710	49,5	32,5	Icterícia. Colestase. Hepatite. Trombocitopenia. Hepatosplenomegalia.	ADPM. Surdez neurosensorial
5	20	IgM+	3º	P-If	SV	40	2910	46	35,5		
6	24	IgM+	1º	P-If	SV	41	3620	51	35,5		
7	21	IgM+	3º	P-If	SV	34	1445	39	29,3	RCIU. Hipoglicemia. PT.	
8	23	IgM+	3º	P-If	SV	40	2590	47	33,3		
9	16	IgM+	3º	P-If	SV	37	2420	47	33	Baixo peso.	
10	31	IgM+	2º	P-If	SV	38	3345	50	34,5		‡
11	26	IgM+	2º	P-If	SV	38	2775	47	33,5		
12	19	Clínico	?	?	SV	39	2285	47,5	32,3	RCIU. Icterícia.	ADPM
13	25	Clínico	?	?	PCR	32	2290	46,5	31,6	PT. Baixo peso. Icterícia. Colestase. Hepatomegalia. Trombocitopenia. RCIU. S polimalformativo.	
14	39	14s:IgM-IgG- 28s:IgM-IgG+ 39s: IgM/IgG+ avidez baixa	2º	P-If	PCR	39	3280	49	33,5		

IM - Idade Materna (anos); MP - Motivo do Pedido; MS - Momento da Seroconversão (trimestre); P-If - Primo-infecção/Reactivação; Dx - Meio de Diagnóstico; SV - Shell-Vial; PCR - Polimerase Chain Reaction; IG - Idade Gestacional; P - Peso (g); C - Comprimento (cm); PC - Perímetro Cefálico (cm); PT - Prematuridade; RCIU - Restrição de Crescimento Intra-Uterino; ADPM - Atraso de Desenvolvimento Psicomotor; ‡ recém-nascido transferido para outro hospital.

mantendo-se em vigilância.

Das 13 crianças com infecção congénita por CMV, 11 apresentam até à data, crescimento e desenvolvimento adequados, mantendo em vigilância regular na consulta. Os restantes 2 casos (14%) apresentaram sequelas nomeadamente atraso do desenvolvimento psicomotor, uma dos quais com surdez neurossensorial. Do ponto de vista oftalmológico, até à data, todas as crianças apresentam exame sem alterações.

A tabela 2 analisa mais pormenorizadamente os dois casos que apresentaram doença de inclusão citomegálica, não só no âmbito de diagnóstico clínico, serológico e imagiológico, como também em termos de evolução.

DISCUSSÃO

Na nossa amostra, a prevalência de infecção congénita por CMV foi de 23,3%. Esta frequência tão elevada deve-se ao facto de tratar-se de uma população em que a grande maioria das mulheres são seropositivas para CMV ou em que

Tabela 2 - Casos com doença de inclusão citomegálica.

	Caso 4	Caso 13
Idade Materna (anos)	18	25
Serologias maternas (após o parto)	IgG e IgM elevados e teste de avidez alta	IgG+ IgM-
Clínica ao nascimeno	Icterícia hepatoesplenomegalia	Icterícia hepatomegalia
Análises Clínicas	Elevação das transaminases, colestase, trombocitopenia	Elevação das transaminases, colestase, trombocitopenia
Ecografia Transfontanelar	Vasculopatia estriada e hipereco-genecidade parasagital bilateral	"Ventrículos laterais filiformes; provável hemorragia da região occipital/para-sagital esquerda"
RMN Cerebral	Alterações sugestivas e sequelas de infecção congénita a CMV (focos de calcificação e polimicrogiria)	"Focos hemorrágicos parenquimatosos cortico-subcortical, temporal e occipital, frontal esquerdo e face superior do hemisfério cerebeloso esquerdo... lesão encefaloclástica frontal esquerda"
Exame oftalmológicos	Sem alterações	Sem alterações
Potenciais evocados	Surdez neurossensorial à esquerda	Normais
Última consulta	34 meses: microcefalia, ADPM com aquisição progressiva das capacidades	12 meses: microcefalia e ADPM

a clínica do RN foi extremamente sugestiva desta infecção.

Tal como descrito na literatura verificamos uma alta incidência de infecção em RN filhos de mães jovens (1,2).

No que se refere às manifestações clínicas, ao nascimento e tardias, são variáveis em função do estado imunitário materno e do momento de ocorrência da transmissão, sendo potencialmente mais graves no 1º trimestre. Na nossa casuística 11 dos 14 RN apresentaram crescimento e desenvolvimento adequado para a idade, sendo que, os 2 casos que apresentaram sequelas foram os que tiveram doença de Inclusão Citomegálica, o que nos faz questionar a real necessidade do rastreio seriado. Contudo, serão necessários outros estudos com casuísticas mais alargadas para se poder inferir da efectividade da implementação de um rastreio universal.

Dado o tamanho reduzido da amostra não se pode inferir conclusões, no entanto, o conhecimento da realidade de cada centro poderia contribuir para avaliar a pertinência do diagnóstico perinatal.

REFERÊNCIAS

1 - Fowler K, Stagno S, Pass R. Maternal Immunity and Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection. JAMA 2003;289:1008-11.
2 - Pass R. Cytomegalovirus. In Long S, Pickering L, Prober C. Principles and practice of Pediatric Infectious Diseases. 3rd edition. Churchill Livingstone; 2008. p.1029-36.
3 - Stagno S. Cytomegalovirus. In: kleigman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007.p.1377-19.
4 - Stagno S, Brito B. Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 6th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.p.740-81.
5 - Munro SC, Hall B, Whybin LR, et al. Diagnosis of and Screening for Cytomegalovirus Infection in Pregnant Women. J. Clin Microbiol 2005;43:4713-8.
6 - Adler S, Marshall B. Cytomegalovirus Infections. Pediatr. Rev 2007;28:92-100.
7 - Graça A, Silverio C, Ferreira JP, et al. Citomegalovírus, infecção congénita ou neonatal. Acta Med Port 2004;17:335-40.
8 - Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, et al. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Am J Obstet Gynecol 2000;183:476-82.
9 - Azam AZ, Vial Y, Fawer CL, Zufferey J, Hohlfeld P. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. Obstet Gynecol 2001;97:443-8.
10 - Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. Clin Microbiol Rev 2002;15:680-715.

11 - Schleiss MR, McVoy MA. Overview of congenitally and perinatally acquired cytomegalovirus infections: recent advances in antiviral therapy. Expert Rev Anti Infect Ther 2004;2:389-403.
12 - Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. J Pediatr 2003;143:16-25.
13 - Griffiths PD, McLean A, Emery VC.Encouraging prospects for immunisation against primary cytomegalovirus infection. Vaccine 2001;19:1356-62.
14 - Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. J Clin Virol 2008;41:192–7.
15 - Pass R. Cytomegalovirus Infection. Pediatr Rev 2002; 23:163-70.
16 - Davies EG, Elliman DAC, Hart CA, Nicoll A, Rudd PT and The Royal College of Paediatrics and Child Health. Cytomegalovirus. Manual of Childhood Infections. 2nd edition. London: WB Saunders. 2001. p. 254-5.
17 - Jacquemard F. Pour le groupe CMV: Donnés preliminaries du groupe CMV et perspectives de dépistage de l'infection materno-foetale à CMV. Medicine Fetal et chographie en Gynécologie 1998;35:14-8.

Correspondence to:
Dr.ª Maria José Cálix
Serviço de Pediatria
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho
Rua Dr. Francisco Sá Carneiro
4430-502 Vila Nova de Gaia

e-mail: mariajosecalix@gmail.com