

Citomegalovirose perinatal: aspectos clínico-patológicos

Perinatal cytomegalovirus infection: clinical and pathological aspects

Resumo

Objetivo: Descrever um caso de infecção viral por citomegalovírus em lactente com possível contaminação durante o parto ou aleitamento materno.

Descrição do caso: Após o nascimento sem intercorrências e com bom desenvolvimento, o lactente necessitou vários atendimentos emergenciais e internações, até uma evolução para sepse decorrente de episódio de enterocolite refratária que resultou em óbito. Os exames macroscópicos e histopatológicos demonstraram uma agressão sistêmica pelo vírus de inclusão citomegálica.

Discussão: Diante de um pré-natal de baixa qualidade associado a um quadro infeccioso progressivo no conceito, a doença de inclusão citomegálica deve ser considerada, mesmo na ausência de exames laboratoriais comprobatórios.

Palavras-chave: citomegalovírus, sepse, leite humano, cuidado do lactente.

Paula Figueiredo Simões¹
Glaucia Macedo de Lima²
Israel Figueiredo Junior³
Vânia Silami Lopes⁴

- 1 Residente de Terapia Intensiva Pediátrica pelo Ministério da Saúde (MS)
Pediatria pelo Departamento Materno-Infantil da Universidade Federal Fluminense (UFF) no Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP)
- 2 Doutora em Clínica Médica em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Coordenadora da Residência em Pediatria na UFF; Professora do Mestrado Materno-Infantil na UFF e da Escola de Medicina Souza Marques. Membro do Comitê de Ensino da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (SOPERJ)
- 3 Doutor em Patologia pela UFF
Professor Adjunto do Departamento Materno-Infantil e do Mestrado Materno-Infantil da UFF
- 4 Doutora em Patologia na UFF
Professora Titular do Departamento de Patologia da UFF e do Mestrado Materno-Infantil da UFF

Correspondência:

Glaucia Macedo de Lima
Av. Prefeito Dulcídio Cardoso, 1.400,
bloco 1, apto. 2.203,
Barra da Tijuca
22620-311 - Rio de Janeiro-RJ
E-mail: glauciamacedo@id.uff.br
Tel.: 21 2491-2506

Recebimento 10.02.2016

Aprovação 12.04.2016

Abstract

Objective: We aim to describe a case of viral cytomegalovirus infection in an infant with possible contamination during childbirth or breastfeeding.

Case description: After birth without complications and with good development, the infant presented after several visits and hospitalizations, an evolution to sepsis due to refractory enterocolitis episode which ended in death. Macroscopic examination and histopathology indicated a systemic aggression by CMV inclusion virus.

Conclusion: Facing a prenatal low quality and progressive infectious condition, the inclusion of CMV disease should be considered and even without laboratory tests.

Keywords: cytomegalovirus, sepsis, breast milk, infant care.

Introdução

A infecção causada pelo citomegalovírus (CMV) em recém-nascido (RN), também conhecida como doença de inclusão citomegálica, é uma das infecções congênicas virais mais comuns em países desenvolvidos, ocorrendo em uma prevalência de 0,6%.¹

Aquela adquirida intraútero por via transplacentária² gera, em 10% a 20% dos casos, lesões importantes no feto e no RN,³ diferentemente da perinatal, que acontece durante a passagem pelo canal de parto infectado ou pelo aleitamento, especialmente em prematuro e com baixo peso,⁴ apesar de essa via de transmissão ser relativamente rara.⁵

Embora a infecção por CMV seja, muitas vezes, assintomática⁶ ou causadora de doenças leves, nos recém-nascidos,

o vírus pode causar doença grave, principalmente em crianças de baixo peso.⁷

Com o objetivo de relatar um caso comprovado de doença citomegálica, ressalta-se a atenção para a forma progressiva e grave neste lactente estudado.

Descrição do caso

Menino internado com 3 meses de vida no Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense (HUAP-UFF), onde permaneceu durante 56 dias até a constatação do óbito, com idade de 4 meses e 27 dias. Os pais autorizaram a publicação deste caso, bem como as imagens.

Mãe, 27 anos, GIII PII AØ (dois filhos na época dessa gestação, um com 6 anos e outro com 2 anos). Pré-natal

iniciado ao 5º mês com quatro consultas, sem intercorrências. Relata ter feito “exames de sangue”. Foram prescritos sulfato ferroso e *ácido fólico*. Negou hipertensão arterial, diabetes, infecção e sangramentos. O parto ocorreu por via transvaginal, a termo, em uma maternidade do Sistema Único de Saúde (SUS) de Niterói, no Estado do Rio de Janeiro.

O peso do RN ao nascer foi de 3.300g e não houve registro de Apgar. A mãe relata que o RN “chorou ao nascer” e permaneceu no alojamento conjunto sem intercorrências, obtendo alta com 48h de vida sob aleitamento materno exclusivo. Nega icterícia à primeira semana de vida.

Com 21 dias, o menino foi levado a um pronto-socorro com quadro de diarreia aguda, vômitos e desidratação,

sendo internado para hidratação venosa por 48h. Obteve alta, melhorado, com orientação de oferta de terapia de reidratação oral (TRO) e aleitamento materno. O lactente continuou com evacuações amolecidas e tendência a vômitos sempre, necessitando de vários atendimentos pediátricos com a orientação de TRO e de aleitamento. Foi medicado com bromoprida por 30 dias, mas sem êxito de melhora, quando obteve diagnóstico clínico de refluxo gastroesofágico.

Como a criança, com idade de 3 meses, “emagreceu”, a mãe iniciou há três semanas da internação no HUAP-UFF alimentação com “leite de vaca engrossado com açúcar e amido de milho”. Ao receber esse leite, o lactente piorou muito a frequência de evacuações e vômitos, iniciou febre e foi trazido ao HUAP-UFF, sendo internado com o cartão vacinal em dia para a idade, “sorriso social” e boa sustentação da cabeça.

Evolução clínica

Ao exame, à internação, o peso era de 4.210g; o comprimento, de 58cm; o perímetro cefálico, de 38cm; a temperatura axilar, de 36°C; a frequência cardíaca, de 146 batimentos por minuto; e a frequência respiratória, de 48 incurções por minuto.

Apresentava-se gemente, irritado, hipocorado ++/4, icterico, extremidades frias e mal perfundidas, acrocianose, batimento de aletas nasais e taquidispnéia. Também apresentava escabiose generalizada e monilíase oral. O aparelho cardiovascular mostrava ritmo cardíaco regular em dois tempos, bulhas normofonéticas e sem sopros.

No exame do aparelho respiratório, apresentava murmúrio vesicular rude, com estertoração crepitante à esquerda. Ao exame de abdome, percebeu-se uma acentuada hepatoesplenomegalia (fígado a 5cm do rebordo costal direito; baço

a 2,5cm do rebordo costal esquerdo) e peristalse débil. Na ocasião, na possibilidade de possível infecção intraútero com agressão bacteriana sistêmica. Exames de isolamento bacteriano e viral foram colhidos, e iniciou-se oxacilina e ampicilina.

No 10º dia, teve piora clínica, com distensão abdominal e febre, e foi novamente rastreado com exames laboratoriais, sendo modificado o esquema antimicrobiano. No 5º dia de cefepima, pioraram a icterícia e a anemia, surgindo edema, abaulamento de fontanela e apnéia. Foi submetido à punção lombar e passou a receber meropenem, vancomicina e ventilação mecânica.

Além disso, o lactente recebeu nutrição parenteral total, que teve de ser suspensa no 22º dia por instabilidade clínica e metabólica. Nesse momento, o laboratório liberou resultado com IgM positivo paracitomegalovirose na criança e foi, então, introduzido o ganciclovir. Ao 27º dia de internação, com 4 meses de idade, apresentou piora clínica progressiva com o aparecimento de hemorragia intracraniana e pulmonar, sem resposta às medidas de suporte instaladas. Foi constatado o óbito e encaminhado o corpo para estudo anatomopatológico no HUAP-UFF.

Principais exames complementares

Os hemogramas seriados mais expressivos mostraram, em diversos momentos, um modelo de anemia contínua e padrão bacteriano com leucopenia, evoluindo para leucocitose e neutrofilia com desvio para a esquerda, além de trombocitopenia. O VDRL mostrou-se não reagente, e o anti-HIV foi negativo. Além disso, os exames sorológicos para rubéola e toxoplasmose mostraram-se não reatores.

As gasometrias à internação mostraram acidose metabólica com melhora após expansão volumétrica com

cristaloides. Já a do 15º dia de internação mostrava acidose mista, melhorada após ventilação mecânica. As proteínas totais e frações mostraram-se sempre diminuídas, especialmente a albumina. Houve uma piora progressiva da colestase, que se manteve com o predomínio de uma hiperbilirrubinemia mista e posteriormente, com o predomínio da bilirrubina direta.

O exame do líquido ao 15º dia de internação, revelou 15 células, sendo 75% mononucleares e 25% polimorfonucleares; glicose de 94mg/dL; proteína de 42.6g/dL e cultura: negativa. Já no 22º dia de internação, o resultado do líquido evidenciou 11.320 células, sendo 5% mononucleares e 95% polimorfonucleares; glicose de 11mg/dL; proteína de 117g/dL e cultura negativa.

Ao 27º dia, o perfil sérico eletrolítico demonstrou sódio de 140mEq/L; potássio de 3,6mEq/L; ureia de 1,7mg/dL; creatinina de 1,2mg/dL; reticulócitos de 1,8 %, e radiografia de tórax com imagem de broncopneumonia.

Principais achados patológicos

A macroscopia da cavidade toracoabdominal mostrou alças intestinais distendidas, com fígado aumentado, ultrapassando cerca de 4cm do rebordo costal direito. Os pulmões preenchiam totalmente as cavidades pleurais. As pleuras estavam livres brilhantes e transparentes. O parênquima pulmonar mostrava uma coloração rósea e uma consistência uniformemente aumentada, havendo presença de crepitação reduzida difusamente.

Na microscopia, ficou evidente um coração com fibras miocárdicas vacuoladas. Os rins apresentavam túbulos com epitélio de revestimento com vacúolo citoplasmático. O fígado tinha área focal com hepatócito, mostrando vacúolo grosseiro citoplasmático e desvio do núcleo para a periferia da célula. A zona

cortical do timo apresentava rarefação linfocitária. A glândula salivar apresentava discreto afluxo inflamatório interglandular, células aumentadas de volume, núcleo basofílico e halo perinuclear (imuno-histoquímica com resultado positivo para citomegalovírus).

Os brônquios tinham a mucosa com necrose epitelial e presença na submucosa e camada muscular de afluxo mononuclear (linfócito). Nos pulmões, foi observado um septo interalveolar espessado, com a presença de afluxo mononuclear, luzes alveolares livres e células aumentadas de volume com inclusão intranuclear, além de emparênquima, luzes alveolares preenchidas por fibrina, material hemorrágico e afluxo inflamatório neutrofílico.

O fígado mostrou uma área focal de necrose dos hepatócitos com afluxo mononuclear e o baço um folículo linfóide aumentado com presença de neutrófilo, bem como sinusoide congesto. Os achados do cérebro caracterizaram um lobo temporal apresentando espesso material amarelado na leptomeninge, meninge espessada apresentando afluxo inflamatório misto e, na zona subcortical, a presença de um granuloma microglial, com a presença de células citomegálicas.

Discussão

A apresentação da citomegalovirose nesse lactente sugere que a via de infecção tenha sido o aleitamento ou o canal de parto, em virtude de ter nascido com peso normal e de adoecer progressivamente, mesmo em vigência de aleitamento materno exclusivo. Cabe ressaltar a falha na realização do pré-natal, gerando atraso do diagnóstico nas primeiras semanas de vida pela falta das sorologias de último trimestre, não obstante saber que o diagnóstico

pode ser difícil durante o acompanhamento obstétrico.⁸

A desnutrição consequente à enteropatia provocada pelo CMV, em geral, predispõe qualquer organismo a infecções bacterianas de repetição. Esse caso, em particular, desenvolveu um quadro clássico de enterocolite, semelhantemente às que vêm sendo descritas,⁹ broncopneumonia, meningoencefalite e hepatite, caracterizando um quadro de resposta inflamatória sistêmica mantida durante todo o período de internação, definindo um quadro de sepse pelo CMV. Diferentemente, esses casos de infecção sistêmica viral têm sido relatados em prematuros, de baixo peso⁷ ou naqueles recém-nascidos muito imaturos.⁴

A detecção de ácido nucleico viral pela reação em cadeia da polimerase (PCR) com amplificação do DNA viral em espécimes clínicos (amostras de sangue, urina, saliva, líquido etc.), nos últimos anos, vem sendo amplamente utilizada na detecção genômica de CMV,¹⁰ possuindo sensibilidade superior a outros métodos usualmente utilizados e tem permitido definir o diagnóstico.

Exames de biologia molecular foram solicitados imediatamente após a internação, mas não chegaram a tempo de mostrar a positividade do IgM, propiciando um tratamento precoce. Durante a internação, houve uma maior preocupação em controlar um quadro franco de sepse bacteriana, já que essa, mascarando a doença de base viral, poderia levar a óbito. Quando o diagnóstico de CMV é realizado, o uso de ganciclovir ou de valganciclovir¹¹ procura controlar a doença e prevenir perda auditiva e alterações no desenvolvimento, podendo também melhorar a hepatite colestática e inibir reativação viral, causadora

principal das infecções recorrentes.

Esse caso mostrou uma evolução rapidamente progressiva, e os achados anatomopatológicos apontaram para uma agressão sistêmica viral com sialodente citomegálica, uma pneumonite citomegálica com hemorragia pulmonar terminal, uma enteropatia e uma hepatite graves, uma broncopneumonia viral e bacteriana, além de uma agressão infecciosa meningoencefálica irreversível. Provavelmente com a introdução precoce do ganciclovir ou valganciclovir nas primeiras semanas de vida, poderia, com certeza, gerar um tratamento do sistema nervoso central, já que sua penetração foi comprovada recentemente.¹²

Os achados patológicos consideraram como causa de morte uma septicemia secundária a meningoencefalite purulenta, por bactéria não identificada e provavelmente com alto grau de resistência a antibióticos habitualmente utilizados. Como vem sendo relatado, a citomegalovirose é uma importante causa de infecção neonatal, a qual pode resultar em óbitos em recém-nascidos ou mais tarde na infância.¹³

Na prevenção da aquisição pós-natal de infecção por CMV por meio do leite materno atualmente, a pasteurização desse leite seria imperativa.¹⁴ Também a administração de globulina hiper-imune na gestação não pode aqui ser recomendada pela ausência do diagnóstico de citomegalovirose.¹⁵

Conclusão

A infecção perinatal pelo citomegalovírus quando não identificada prontamente pode produzir uma doença mais tardia com desnutrição e imunocomprometimento suficientes para desencadear resposta inflamatória sistêmica viral grave.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Swanson EC, Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. *Pediatric clinics of North America*. 2013; 60(2): 335-49.
- Ryćel M, Gaj Z, Wilczyński J, Paradowska E, Studzińska M, Suski P, et al. Ocena zwiqzku poziomu wirerii HCMV u matki z przebiegiem ciqzy i stanem urodzeniowym noworodkow. [Evaluation of the association between maternal HCMV viremia and the course of pregnancy and neonatal outcome]. *Ginekologia polska*. 2013; 84(12):1005-11.
- Buonsenso D, Serranti D, Gargiullo L, Ceccarelli M, Ranno O, Valentini P. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2012; 16(7): 919-35.
- Mehler K, Oberthuer A, Lang-Roth R, Kribs A. High rate of symptomatic cytomegalovirus infection in extremely low gestational age preterm infants of 22-24 weeks gestation after transmission via breast milk. *Neonatology*. 2014; 105(1): 27-32.
- Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, Schmid DS, Bialek SR. Breast milk acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. *Pediatrics*. 2013; 131(6):e193745. Epub 2013/05/29.
- Botet F, Figueras Aloy J, Alvarez E, de Alba C, Dorronsolo I, Echaniz Urcelay I, et al. Cribadouniversal de infeccion por citomegalovirus en prematuros de menos de 1.500 g. [Universal cytomegalovirus infection screening in premature newborns less than 1500 g.]. *An Pediatr (Barc)*. 2014.
- Okulu E, Akin IM, Atasay B, Ciftci E, Arsan S, Turmen T. Severe postnatal cytomegalovirus infection with multisystem involvement in an extremely low birth weight infant. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*. 2012; 32(1): 72-4.
- Yamada H, Tairaku S, Morioka I, Sonoyama A, Tanimura K, Deguchi M, et al. Nationwide survey of mother to child infections in Japan. *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2015; 21(3): 161-4.
- Lee SL, Johnsen H, Applebaum H. Cytomegalovirus enterocolitis presenting as abdominal compartment syndrome in a premature neonate. *World journal of pediatrics*. 2012; 8(1): 80-2.
- Xu LL, Mou WF, Yang L, Wang YC. Zhongguo dang dai er ke za zhi [Application of HCMV DNA detection in infant's blood, urine and mothers breast milk in the diagnosis of HCMV infection among infants]. *Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2013; 15(9): 748-50.
- Stronati M, Lombardi G, Garofoli F, Villani P, Regazzi M. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of valganciclovir in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Current drug metabolism*. 2013; 14(2): 208-15.
- Natale F, Bizzarri B, Cardi V, Gaeta A, Villani P, Liuzzi G, et al. Ganciclovir penetrates into the cerebrospinal fluid of an infant with congenital cytomegalovirus infection. *Italian journal of pediatrics*. 2015; 41:26.
- Smithers-Sheedy H, Raynes-Greenow C, Badawi N, Khandaker G, Menzies R, Jones CA. Cytomegalovirus related childhood mortality in Australia 1999-2011. *Journal of paediatrics and child health*. 2015; 51(9): 901-5.
- Yoo HS, Sung SI, Jung YJ, Lee MS, Han YM, Ahn SY, et al. Prevention of cytomegalovirus transmission via breast milk in extremely low birth weight infants. *Yonsei Medical Journal*. 2015; 56(4): 998-1006.
- Nigro G, Capretti I, Manganello AM, Best AM, Adler SP. Primary maternal cytomegalovirus infections during pregnancy: association of CMV hyperimmune globulin with gestational age at birth and birth weight. *The journal of maternal fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2015; 28(2): 168-71.