

## **Citomegalovirose congênita mascarada por sorologia para Toxoplasmose: relato de caso**

### **Congenital Cytomegalovirus masked by Toxoplasmosis serology: case report**

DOI:10.34119/bjhrv6n6-492

Recebimento dos originais: 10/11/2023

Aceitação para publicação: 11/12/2023

#### **Alessandra Miramontes Lima**

Graduada em Medicina

Instituição: Hospital Infantil Sabará

Endereço: Av. Angélica, 1987, Consolação, São Paulo - SP, CEP: 01227-200

E-mail: alemiramonteslima@hotmail.com

#### **Bruno Andrade Horta**

Residente de Cirurgia Geral

Instituição: Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais

Endereço: Avenida do Contorno, 2787, Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG,

CEP: 30110-013

E-mail: bruno.a.horta@gmail.com

#### **Denise Neves Ladeia**

Residente de Pediatria

Instituição: Hospital Municipal da Criança e do Adolescente

Endereço: R. José Maurício, 191, Centro, Guarulhos - SP, CEP: 07011-060

E-mail: denise-ladeia@hotmail.com

#### **Diana Neves Ladeia**

Residente de Clínica Médica

Instituição: Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais

Endereço: Avenida do Contorno, 2787, Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG,

CEP: 30110-013

E-mail: diananevesladeia@gmail.com

#### **RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** A infecção congênita sintomática por Citomegalovírus (CMV) é uma infecção neonatal de extrema importância devido sua alta prevalência mundial, sua variabilidade clínica e possibilidade de evolução com sequelas neurosensoriais graves. Esse é um relato de caso de Citomegalovirose Congênita com diagnóstico inicial mascarado por sorologia positiva para Toxoplasmose. **RELATO DE CASO:** Recém-nascido (RN) do sexo feminino, com idade gestacional de 34 semanas e 4 dias. Na sala de parto, apresentou cianose central e hipotonia, recebendo APGAR 6-7. Foi internada em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, com necessidade de intubação orotraqueal. Recebeu tratamento empírico para Toxoplasmose Congênita dados achados compatíveis em exames de neuroimagem e anticorpos IgG positivos nas sorologias materna e do RN, com IgM negativo em ambos. Contudo paciente apresentou, a despeito de sorologia para CMV IgM também negativa, reação de cadeia de polimerase (PCR) para CMV na urina e no líquido cefalorraquidiano positivos. Dessa forma, foi instituído

tratamento para Citomegalovirose Congênita e seguimento adequado. **DISCUSSÃO:** Os achados clínicos do paciente sintomático infectado pelo CMV são semelhantes ao de outras infecções congênitas, muitas vezes dificultando seu diagnóstico. O tratamento deve ser iniciado imediatamente após a confirmação dos testes virológicos em recém nascidos sintomáticos. O Ganciclovir e o Valganciclovir são os agentes antivirais de primeira escolha. Não é recomendado o tratamento antiviral para CMV em recém-nascidos assintomáticos **CONCLUSÃO:** O diagnóstico de infecções congênitas é por vezes complexo e não pode ser baseado apenas na apresentação clínica e testes sorológicos pré e pós natais, necessitando de investigação ampla e buscando a confirmação por testes moleculares de isolamento viral em casos suspeitos de infecção congênita por CMV.

**Palavras-chave:** Citomegalovirose congênita, Toxoplasmose congênita, infecção neonatal.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Symptomatic congenital Cytomegalovirus (CMV) infection is a neonatal infection of extreme importance due to its high global prevalence, clinical variability, and the potential for severe neurosensory sequelae. This is a case report of Congenital Cytomegalovirus infection with an initial diagnosis masked by positive serology for Toxoplasmosis. **CASE REPORT:** A female newborn with a gestational age of 34 weeks and 4 days presented central cyanosis and hypotonia in the delivery room, with an APGAR score of 6-7. She was admitted to the Neonatal Intensive Care Unit, requiring orotracheal intubation. Empirical treatment for Congenital Toxoplasmosis was initiated due to compatible findings in neuroimaging and positive IgG antibodies in maternal and neonatal serologies, with negative IgM in both. However, despite a negative CMV IgM serology, polymerase chain reaction (PCR) for CMV in urine and cerebrospinal fluid was positive. Therefore, treatment for Congenital Cytomegalovirus was initiated with appropriate follow-up. **DISCUSSION:** The clinical findings of symptomatic CMV-infected patients resemble those of other congenital infections, often complicating diagnosis. Treatment should commence immediately upon confirmation of virological tests in symptomatic newborns. Ganciclovir and Valganciclovir are the first-choice antiviral agents. Antiviral treatment for asymptomatic CMV in newborns is not recommended. **CONCLUSION:** The diagnosis of congenital infections is sometimes complex and cannot rely solely on clinical presentation and prenatal/postnatal serological tests, requiring comprehensive investigation and confirmation through molecular tests for viral isolation in suspected cases of congenital CMV infection

**Keywords:** congenital Cytomegalovirus, congenital Toxoplasmosis, neonatal infection.

## 1 INTRODUÇÃO

A infecção congênita por CMV tem relevância mundial, com prevalência de 0,6% nos países desenvolvidos, sendo considerada umas das principais infecções congênitas no período neonatal. Ela ocorre por transmissão intrauterina do CMV em casos de infecção primária da gestante, reativação da infecção por CMV latente ou pela aquisição de uma cepa diferente do CMV (DEMMLER-HARRISON, 2023) (FIGUEIREDO et al., 2020). A taxa de infecção por CMV está diretamente relacionada com a soroprevalência do vírus em mulheres em idade fértil. Em regiões de alta soroprevalência (80% a 100%), as taxas de infecção congênita oscilam entre

1% a 5%, enquanto em áreas de relativamente baixa soroprevalência (40% a 70%), as taxas de infecção congênita variam de 0,4% a 2% (DEMMLER-HARRISON, 2023).

Cerca de 90% dos recém-nascidos infectados são assintomáticos e, naqueles sintomáticos, observa-se grande variabilidade clínica. As manifestações mais comuns incluem petéquias, icterícia, hepatomegalia, coriorretinite, letargia e/ou hipotonia, tamanho pequeno para a idade gestacional, anemia hemolítica, pneumonia, calcificações intracranianas, microcefalia e surdez central (principal causa de perda auditiva neurossensorial não hereditária). Dentre as manifestações neurológicas, a surdez neurossensorial adquire importância no contexto da pediatria. Ela pode estar presente ao nascimento ou se desenvolver nos primeiros anos de vida, o que torna importante o acompanhamento auditivo seriado do recém nascidos com suspeita ou diagnóstico de CMV congênito. Ascite, miocardite e endocrinopatias também podem ocorrer, contudo, são achados menos comuns (DEMMLER-HARRISON, 2023).

A idade gestacional parece não influenciar na incidência de infecção. Todavia, observam-se casos mais graves quando a infecção é adquirida no início da gestação. A taxa de mortalidade das crianças sintomáticas ao nascimento é em torno de 30%, e aproximadamente 80 a 95% das crianças sintomáticas sobreviventes desenvolverão sequelas como microcefalia, crises convulsivas, retardo do desenvolvimento neuromotor e coriorretinite. Já as crianças assintomáticas poderão desenvolver sequelas tardias como a surdez neurossensorial e graus variáveis de alterações neurológicas em cerca de 10 a 15% dos casos (YAMAMOTO et al., 1999). O diagnóstico e tratamento precoce são importantes para evitar a progressão da doença ou o desenvolvimento da doença no recém-nascido infectado (DEMMLER-HARRISON, 2023) (FIGUEIREDO et al., 2020).

## 2 RELATO DE CASO

Recém-nascido (RN) do sexo feminino, com idade gestacional de 34 semanas e 4 dias, nascido via parto vaginal de mãe primigesta com 18 anos de idade. A gestante havia realizado 7 consultas de pré-natal durante as quais foi constatada sorologia para Toxoplasmose IgG não reagente no primeiro trimestre de gestação, com IgG reagente no segundo trimestre, com IgM mantendo-se negativa durante todo o pré-natal, o qual não teve outras intercorrências. Todavia, durante o pré-natal não foram colhidas sorologias para CMV, impedindo um rastreamento precoce.

Na sala de parto, RN apresentou cianose central e hipotonia, recebendo APGAR 6-7. Foi internado em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, com necessidade de intubação

oro-traqueal, iniciado protocolo de seps neonatal precoce e introduzida antibioticoterapia com Ampicilina e Gentamicina. Realizada triagem para Toxoplasmose Congênita com base nas sorologias maternas do pré-natal e quadro clínico do RN. A Ultrassonografia de Crânio evidenciou dilatação dos ventrículos laterais e Tomografia Computadorizada de Crânio demonstrou tecido cerebral com sinais de atrofia e microcalcificações esparsas, além de ventrículos laterais e cisternas cerebrais alargadas, achados compatíveis com Toxoplasmose. Neste momento, foi iniciado tratamento empírico para Toxoplasmose Congênita com Pirimetamina, Sulfadiazina e Ácido fólico.

Os testes sorológicos apresentaram resultados conflitantes. A sorologia de Toxoplasmose do recém-nascido apresentava título de IgG 8,8 com IgM não reagente, enquanto a sorologia materna tinha IgG 19,8 e IgM não reagente com teste de avididade para Toxoplasmose com alta avididade. A sorologia para CMV do recém-nascido tinha IgG > 250 e IgM não reagente. Contudo, a reação de cadeia de polimerase (PCR) para CMV na urina e no líquido cefalorraquidiano positivas indicando presença de replicação viral.

Descartada, então, a hipótese inicial de Toxoplasmose Congênita e confirmado diagnóstico de Citomegalovirose Congênita, sendo iniciada a terapia antiviral com Ganciclovir 5 mg/kg endovenoso duas vezes ao dia.

Foram realizadas coletas seriadas de PCR para CMV na urina nas 2<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup>, 6<sup>a</sup>, 8<sup>a</sup> e 10<sup>o</sup> semanas de vida, com resultados positivos nas 2<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup> e 6<sup>a</sup> semanas. Coletados também hemograma, ureia, creatinina e bilirrubinas nos 28<sup>o</sup>, 35<sup>o</sup>, 42<sup>o</sup> dias de tratamento, com resultados dentro da normalidade.

O paciente recebeu alta hospitalar, após 42 dias de tratamento em uso de Ganciclovir. Nesse momento, apresentava pesquisa de PCR para CMV negativa no líquido cefalorraquidiano e urina. Ele foi submetido a triagem auditiva com Emissão Otoacústica (EOA) e com Exame de Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico (PEATE), que se apresentaram dentro da normalidade. Na alta foi encaminhado para o ambulatório de infectologia, oftalmologia e neuropediatria para acompanhamento seriado, além de retorno ambulatorial na maternidade de origem.

### 3 DISCUSSÃO

As crianças nascidas com Citomegalovirose Congênita são classificadas de acordo com a presença ou não de sintomas ao nascimento, podendo ser sintomáticas, assintomáticas ou assintomáticas com perda auditiva isolada. Cerca de 90% dos casos são assintomáticas, podendo, todavia, desenvolver durante a vida sintomas como estrabismo, lesão retiniana e

lesões cerebrais como leucomalácia, ventriculomegalia, calcificações pontuadas e/ou perda auditiva. O termo assintomático com perda auditiva refere-se àqueles que apresentam perda auditiva isolada ao nascimento com ausência de outros sintomas, sendo a infecção congênita por CMV. Os achados clínicos do paciente sintomático infectado pelo CMV são semelhantes ao de outras infecções congênitas, podendo se apresentar com hepatoesplenomegalia, presença de petéquias, icterícia colestática, letargia, hipotonia, microcefalia e alterações laboratoriais como transaminases hepáticas elevadas, trombocitopenia e bilirrubina sérica direta e indireta elevadas (DEMMLER-HARRISON, 2023).

Dentre as complicações mais comuns da Citomegalovirose Congênita, a coriorretinite é a anormalidade ocular mais observada em lactentes sintomáticos e está correlacionada com um pior desfecho do neurodesenvolvimento. As sequelas neurológicas podem manifestar-se a longo prazo, como paralisia cerebral, deficiência intelectual e visual e convulsões (BURNS, 2017). Crianças sintomáticas ao nascer comumente apresentam lesões cerebrais em exames de neuroimagem (Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética de Crânio), sendo as calcificações intracranianas periventriculares e a vasculopatia lentículo-estrida as alterações mais comumente encontradas (DEMMLER-HARRISON, 2023) (BURNS, 2017).

O diagnóstico laboratorial é obtido pelo isolamento em cultura ou detecção molecular por PCR do CMV em amostras de urina ou saliva que são coletadas durante as três primeiras semanas de vida (DEMMLER-HARRISON, 2023). A não identificação do vírus na saliva e/ou urina ao nascimento até a 3ª semana de vida descarta o diagnóstico (BURNS, 2017).

No caso relatado, os sintomas apresentados pelo recém-nascido foram inespecíficos e comuns a outros agravos infecciosos ou metabólicos que podem acometer lactentes jovens. A suspeição diagnóstica foi direcionada pelos exames de neuroimagem e sorologia materna com IgG positiva para Toxoplasmose. A sorologia do recém-nascido não contribuiu com o diagnóstico etiológico, uma vez que somente anticorpos da classe IgG foram positivos para Toxoplasmose e para CMV. A confirmação diagnóstica foi realizada após isolamento viral de CMV na urina e no líquido através de reação de cadeia de polimerase, permitindo a instituição do tratamento adequado.

Segundo a literatura, o tratamento deve ser iniciado imediatamente após a confirmação dos testes virológicos em recém nascidos sintomáticos. O Ganciclovir e o seu pró-fármaco de apresentação oral, o Valganciclovir, são os agentes antivirais de primeira escolha (BURNS, 2017). A dose de Ganciclovir é de 6 mg/kg endovenoso duas vezes ao dia por 6 meses, não sendo, porém, recomendado o seu uso por mais de 6 semanas devido ao risco de toxicidade da

medicação, sendo o tratamento finalizado com o Valganciclovir (DEMMLER-HARRISON, 2023).

A resposta ao tratamento deve ser avaliada através do monitoramento dos sintomas clínicos e da carga viral do CMV. A avaliação clínica é realizada por exame físico geral regular com monitoramento do perímetro cefálico, exame neurológico e avaliação oftalmológica a cada 3 meses, ou mais frequente em casos de coriorretinite. A carga viral pode ser medida através do plasma ou sangue total com PCR quantitativo, sendo que a frequência da dosagem virológica depende da gravidade da doença. Em lactentes que apresentam a doença com risco de vida, o PCR é realizado semanalmente e nos lactentes com boa evolução, o exame é realizado a cada duas a quatro semanas. Os lactentes com a doença sem risco de vida e que recebem Valganciclovir oral ambulatorialmente podem fazer o controle ao iniciar o tratamento, aos 3 meses de idade e aos 6 meses de vida (DEMMLER-HARRISON, 2023).

O objetivo da terapia é que a carga viral do CMV se torne indetectável ou quase indetectável antes de finalizar o tratamento, porém alguns lactentes podem não negatizar a carga viral (DEMMLER-HARRISON, 2023). A falha na terapia antiviral é considerada diante das seguintes situações: doença progressiva do órgão-alvo, mesmo que realizado o tratamento adequado; aumento da viremia de CMV após duas semanas do início do tratamento; e aumento da carga viral do CMV após uma queda inicial quando foi instituído o tratamento (DEMMLER-HARRISON, 2023).

Os eventos adversos observados com a terapia antiviral são neutropenia, trombocitopenia, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade. Por isso, é importante realizar monitorização com hemograma (semanal nas primeiras seis semanas de tratamento e se o paciente estiver estável, a cada duas a quatro semanas até o final do tratamento), testes de função hepática (aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, bilirrubina total e direta, semanalmente de início e depois a cada mês) e testes de função renal (ureia e creatinina, realizados inicialmente toda semana e depois a cada 3 meses) (DEMMLER-HARRISON, 2023).

Não é recomendado o tratamento antiviral para CMV em recém-nascidos assintomáticos, uma vez que os efeitos colaterais da medicação superariam os benefícios do tratamento (BURNS, 2017).

#### **4 CONCLUSÃO**

O diagnóstico de infecções congênitas é amplo e não pode ser baseado apenas na apresentação clínica e testes sorológicos pré e pós natais, havendo vários fatores confusionais

a serem considerados. No caso descrito, o diagnóstico foi mascarado devido a sorologia materna IgG reagente para Toxoplasmose no primeiro trimestre da gestação. De fato, haviam manifestações clínicas e achados nos exames de neuroimagem compatíveis com Toxoplasmose Congênita, os quais corroboraram para o início do tratamento empírico. Contudo, os achados também são comuns a outras infecções congênitas, o que mostra a imprescindibilidade de uma triagem ampla para o diagnóstico correto. Ainda assim, as sorologias do neonato não contribuíram com o diagnóstico, pois não houve produção de anticorpos IgM para Toxoplasmose ou CMV e a IgG não é útil devido passagem transplacentária dos anticorpos maternos. Dessa maneira, apenas o resultado do PCR para CMV na urina e líquido foram esclarecedores para o diagnóstico (FIGUEIREDO et al., 2020).

No Brasil, o sistema de saúde pública não realiza triagem da gestante para CMV. Diante disso, se reforça a importância da implementação da triagem sorológica do lactente sintomático e confirmação com estudos de isolamento viral por PCR, sendo um exame que fornece diagnóstico rápido e com alta sensibilidade para detecção do CMV. O início do tratamento precoce e a monitorização do paciente previne alterações no neurodesenvolvimento e o surgimento da surdez neurossensorial. Ademais, destaca-se importância do pediatra, sobretudo do neonatologista, realizar investigação ampla - não se pautando apenas em testes sorológicos - e buscando a confirmação por testes de isolamento viral em casos suspeitos de infecção congênita por CMV (FIGUEIREDO et al., 2020).

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, LBN *et al.* Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of São Paulo, Brazil: Soroepidemiologia da citomegalovirose em comunidade urbana de São Paulo, Brasil. **Revista Saúde Pública**, [S. l.], p. 124-129, 4 fev. 2000

BURNS, Dennis. **Tratado de Pediatria**. 4. ed. [S. l.: s. n.], 2017. v. 2.

DEMMLER-HARRISON, Gail. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical features and diagnosis. **Uptodate**, [s. l.], 31 maio 2023.

DEMMLER-HARRISON, Gail. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical features and diagnosis. **Uptodate**, [s. l.], 16 fev. 2023.

DEMMLER-HARRISON, Gail. Overview of cytomegalovirus infections in children. **Uptodate**, [s. l.], 16 fev. 2023.

FIGUEIREDO, Carla *et al.* Infecção congênita e perinatal por citomegalovírus: aspectos clínicos, epidemiologia, diagnóstico e tratamento. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [S. l.], p. 1-6, 14 jul. 2020.

SANTOS, Jaqueline *et al.* Impacto do Citomegalovírus no período gestacional e suas repercussões fetais: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, [s.l.] v. 6, n.5, p. 25161-25174, 18 out. 2023.

YAMAMOTO, Aparecida *et al.* Infecção congênita e perinatal por citomegalovírus: aspectos clínicos, epidemiologia, diagnóstico e tratamento. **Virologia Médica**, [S. l.], p. 49-56, 9 mar. 1999.