

## INFECÇÃO CITOMEGALICA

IMPORTANCIA DA CITOMEGALIA CONGÊNITA NA GÊNESE DA PARALISIA CEREBRAL

LUCIA M. C. FONTENELLE \*

---

**RESUMO** — A citomegalia é considerada a mais frequente das infecções congênitas, sendo responsável por numerosos casos de deficiência mental e surdez. No Brasil, as publicações sobre este assunto prendem-se, mais especificamente, aos aspectos patológico e epidemiológico. Este estudo preocupa-se em mostrar a importância desta infecção na origem da paralisia cerebral, dando ênfase aos aspectos clínico e laboratorial.

**PALAVRAS CHAVE:** citomegalovírus, infecção congênita, paralisia cerebral.

**The importance of congenital cytomegalovirus infection in the genesis of cerebral palsy.**

**SUMMARY** — In developed countries the congenital cytomegalovirus inclusion disease is considered to be nowadays an important problem of public health due to the great number of mental deficiency and deafness caused by it. In Brazil, publications related to the subject are rare, and more specifically they treat about pathologic and epidemiological aspects of the infection. In this study it is intended to show in our country the importance of the infection in the genesis of chronic encephalopathies. Emphasis is given to the clinical and serologic aspects.

**KEY WORDS:** cytomegalovirus, congenital infection, cerebral palsy.

---

A citomegalia, produzida pelo vírus citomegálico (CMV), passou a ser mais divulgada nos últimos anos, quando a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) revelou-a como frequente complicação oportunística e causa importante de óbito. Contudo, publicações que se avolumam desde a década de 50 mostram que a infecção congênita deveria ser considerada como a mais temida das complicações produzidas por este vírus, devido a sua frequência e em razão das sequelas neurológicas que determina. De 0,5 a 2% dos recém-natos apresentam citomegalia<sup>10</sup>. Cerca de 10% das crianças infectadas mostram sintomas ao nascer e, destas, 90% evoluem com sequelas neurológicas irreversíveis<sup>12</sup>. Alguns recém-nascidos, inicialmente assintomáticos, desenvolvem manifestações tardias<sup>11</sup> e, mais raramente, alguns casos tomam curso progressivo semelhante ao daquele das «víroses lentas»<sup>2,14</sup>. Os casos sintomáticos caracterizam-se pelo envolvimento de vários órgãos e sistemas. A forma clássica da infecção congênita exterioriza-se por hepatoesplenomegalia, «rash» cutâneo, coriorretinite, microcefalia e calcificações periventriculares. O tropismo do vírus pelo sistema nervoso pode se revelar por paralisias, atrofia óptica e crises convulsivas, entre outros, além dos sinais próprios da forma clássica. Deficiência mental e surdez são as sequelas mais comuns, alguns autores<sup>3,13</sup> citando a citomegalia como a causa viral de maior responsabilidade na gênese de ambos os sintomas. O diagnóstico é melhor definido pelo isolamento do CMV na urina do recém-nascido. Na impossibilidade de se realizar tal pesquisa, deve-se lançar mão da dosagem sérica de anticorpos específicos, que necessita interpretação judiciosa dos resultados face a presença de

---

\* Professora Assistente de Neurologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Chefe do Setor de Neurologia Infantil do Instituto de Neurologia Deolindo Couto da UFRJ; Neuropediatra do Hospital Municipal Miguel Couto.

imunoglobulinas G (IgG) de origem materna e face a soroconversão precoce que ocorre em nosso meio<sup>9</sup>. A presença de imunoglobulinas M (IgM), detectada nas três primeiras semanas de vida, confirma o diagnóstico. Após este período, títulos positivos de IgM podem significar infecção adquirida na fase neonatal. O prognóstico das crianças que mostram envolvimento do sistema nervoso é tido, universalmente, como reservado. Apesar das tentativas terapêuticas com drogas antivirais e com corticosteróides, os resultados são desencorajadores. O comportamento pouco convencional do CMV e a complexidade da resposta imunológica dos infectados têm dificultado a produção de vacina eficaz e segura. As dúvidas que cercam a relação mãe-feto-vírus impossibilitam a construção de modelo definido da infecção congênita, tornando temerário qualquer aconselhamento que vise à interrupção da gravidez, como medida profilática.

Neste estudo procura-se mostrar a importância da infecção congênita pelo CMV na gênese da paralisia cerebral.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionadas 20 crianças, de forma aleatória, cujas queixas principais eram retardo psicomotor (RPM) e alteração do perímetro craniano (PC), associados ou não. As idades variavam entre 4 e 30 meses. Nove pacientes eram do sexo masculino e 11 do feminino. Treze eram brancos e 7 da raça negra.

Na Tabela 1 estão resumidos os principais aspectos clínicos da casuística. Apenas três pacientes apresentavam alterações no exame clínico geral: dois (pacientes 6 e 15) mostravam desenvolvimento pondo-estatural abaixo da média esperada e um (paciente 10) tinha sopro cardíaco.

A investigação complementar consistiu de: exames sorológicos para pesquisa de anticorpos para sífilis (reação de floculação), toxoplasmose (reação de imunofluorescência), Herpes simplex (reação de fixação do complemento), rubéola (reação de inibição da hemoaglutinação) e citomegalia (reações de fixação do complemento e imunoenzimática); isolamento do CMV na urina; radiografias de crânio; tomografia computadorizada de crânio (TCC) e eletroencefalograma (EEG).

Tabela 1. Identificação dos pacientes e principais aspectos clínicos.

Paciente (nº)	Sexo	Idade (meses)	Cor	PC (cm)	RPM	Fundo de Olho
1	masc	7	br	39,0	+	Normal
2	masc	21	pt	44,5	+	Não realizado
3	masc	30	br	46,0	+	Normal
4	masc	24	br	44,0	+	Palidez macular
5	fem	23	pt	38,0	+	Palidez de papilas
6	fem	18	pt	37,5	+	Coriorretinite AO
7	masc	8	pt	41,0	+	Normal
8	fem	25	pt	43,5	+	Catarata
9	fem	28	br	43,0	+	Atrofia óptica bil.
10	fem	5	br	38,0	?	Normal
11	fem	14	pt	44,0	+	Normal
12	masc	11	br	44,0	+	Normal
13	masc	11	br	45,0	+	Normal
14	fem	12	br	46,0	+	Normal
15	masc	24	pt	48,0	+	Normal
16	fem	23	br	41,5	+	Normal
17	fem	5	br	36,0	+	Coriorretinite AO
18	masc	4	br	43,5	?	Coriorretinite
19	fem	8	br	41,0	+	Coriorretinite
20	fem	4	br	36,0	?	Normal

PC, perímetro craniano; RPM, retardo psicomotor; AO, ambos os olhos; bil, bilateral; ?, interrogável; +, presente; -, ausente.

## RESULTADOS

Na Tabela 2 são mostrados os resultados dos exames sorológicos e da pesquisa do CMV em células do sedimento urinário. Da Tabela 3 constam os resultados da investigação radiológica e da eletroencefalográfica. Dados quanto aos pacientes soro-positivos para o CMV que foram analisados constam na Tabela 4.

## COMENTARIOS

Sabendo que até 2% dos neonatos são infectados, congenitamente, pelo CMV e conhecendo a morbidade que caracteriza o comportamento deste vírus, nesta situação específica, tentamos, em um grupo de crianças com paralisia cerebral, estabelecer uma relação de causa e efeito. As crianças foram escolhidas aleatoriamente, em função de apresentarem retardo psicomotor ou alteração do perímetro cefálico ou ambos, que, com frequência, são manifestações das formas mais severas da citomegalia congênita. O grupo de pacientes foi submetido a titulação sorológica de anticorpos para as infecções congênitas, exame fundoscópico que objetivava mostrar alterações comuns a essas moléstias — principalmente coriorretinite — e estudo radiológico que visava encontrar, dentre outras anormalidades, calcificações periventriculares. Os resultados, analisados em conjunto, forneceram subsídios à nossa proposta.

Dentre os 20 pacientes estudados, podemos afirmar que o paciente 17 apresentava paralisia cerebral secundária a citomegalia congênita e que os pacientes 4, 10, 11 e 19 tinham manifestações clínicas e resultados laboratoriais que, correlacionados, sugeriam o mesmo diagnóstico. A análise dos casos 6 e 8 não permitiu excluir essa etiologia, como justificativa para as anormalidades clínicas encontradas (Tabela 4).

Temos a convicção de que o paciente 17 foi infectado, intra-uterinamente, pelo CMV. Trata-se de criança microcéfala, que apresentava tetraparesia espástica, coriorretinite e calcificações periventriculares (Figs. 1 e 2). Tais sinais são descritos por

Tabela 2. Resultados das pesquisas sorológicas e da pesquisa do CMV em células do sedimento urinário.

Paciente (nº)	Sífilis VDRL	Toxoplasmose Imunofl.		Herpes s. FC	Rubéola HI	Citomegalia			Pesquisa CMV-Urina
		IgG	IgM			FC	ELISA IgG	IgM	
1	—	—	—	—	—	—	1/100	—	NR
2	—	—	—	—	—	—	—	—	NR
3	—	—	—	—	—	—	1/100	—	—
4	—	—	—	—	—	1/16	1/400	—	—
5	NR	—	—	—	—	—	1/100	—	—
6	—	—	—	—	—	—	1/400	—	—
7	—	—	—	—	—	—	—	—	NR
8	—	—	—	—	—	—	1/400	—	—
9	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	1/16	1/400	—	—
11	—	NR	NR	—	1/80	1/16	1/1600	—	PR
12	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14	—	—	—	—	—	—	—	—	NR
15	—	—	—	—	—	—	1/100	—	NR
16	—	1/16	—	—	—	—	1/100	—	—
17	—	—	—	—	—	1/16	1/100	+	+
18	—	—	—	—	—	—	1/100	—	—
19	—	—	—	—	—	1/16	1/400	—	—
20	—	1/16	—	—	—	—	1/100	—	—

Herpes s., Herpes simples; VDRL, reação de floculação do «Veneral Disease Research Laboratory»; FC, reação de fixação de complemento; Imunofl, reação de imunofluorescência; HI, reação de inibição da hemaglutinação; ELISA, reação imunoenzimática; NR, não realizado; PR, prejudicado; —, negativo; +, positivo.

Tabela 3. Resultados das investigações eletrencefalográficas (EEG) e radiológica.

Paciente (nº)	EEG	RX	TCC
1	anormal	sug. de microcefalia	atrofia cortical
2	anormal	sug. de microcefalia	NR
3	anormal	Normal	Normal
4	anormal	sug. de microcefalia platibasia	Áreas de necrose AH
5	anormal	sug. de microcefalia cal. intracranianas	Atrofia cortical e cal. cerebelares
6	anormal	sug. de microcefalia	Atrofia cortical
7	anormal	sug. de microcefalia	Áreas de necrose AH
8	anormal	sug. de microcefalia	Áreas de necrose AH
9	anormal	sug. de microcefalia	Atrofia cortical
10	anormal	sug. de microcefalia	Normal
11	anormal	Cal. intracranianas	Cal. periventriculares
12	anormal	Normal	Normal
13	anormal	Normal	Atrofia cortical
14	anormal	Macrocrania	Normal
15	anormal	Normal	NR
16	anormal	sug. de microcefalia	Áreas de necrose AH
17	anormal	sug. de microcefalia Cal. intracranianas	Atrofia cortical e cal. periventriculares
18	anormal	Normal	Efusão subdural
19	Normal	sug. de microcefalia	Atrofia cortical
20	anormal	sug. de microcefalia	Normal

TCC, tomografia computadorizada de crânio; sug, sugestivo; NR, não realizado; AH, ambos os hemisférios cerebrais; cal, calcificações.

Tabela 4. Identificação dos pacientes soropositivos para o CMV (analisados).

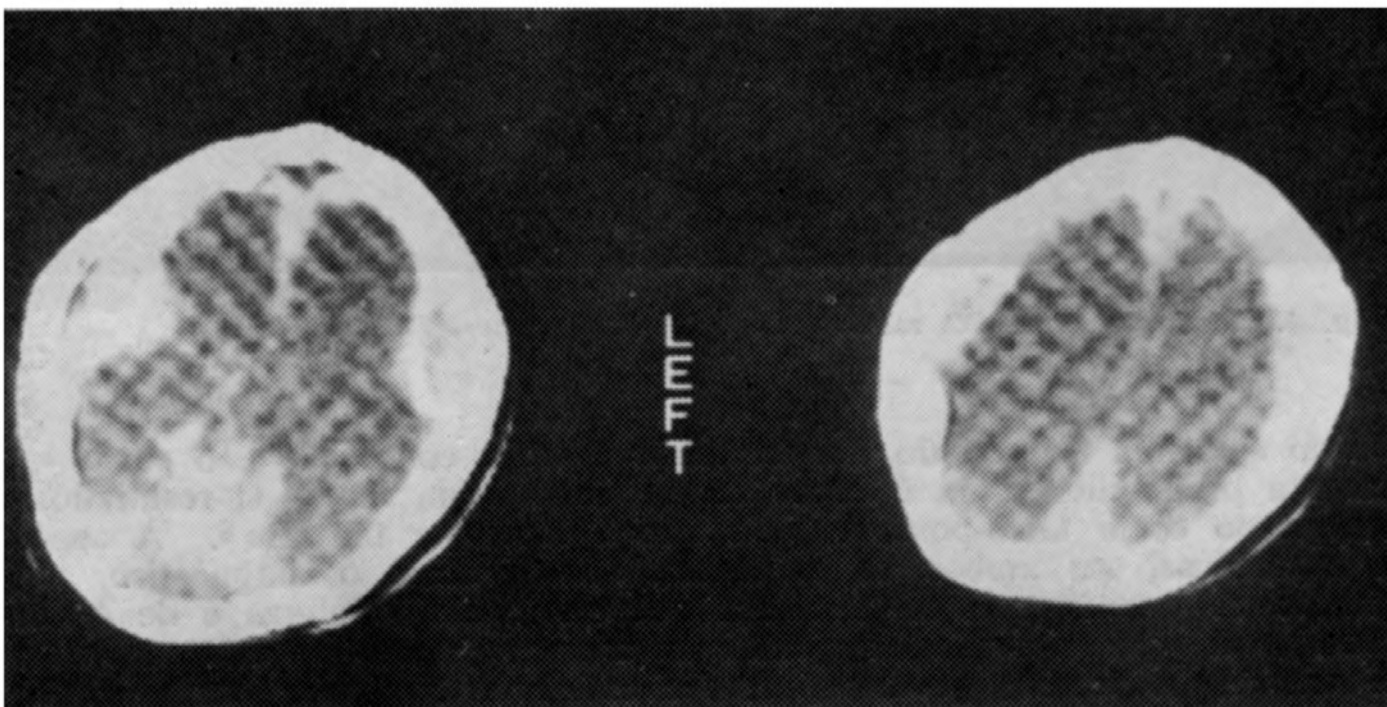
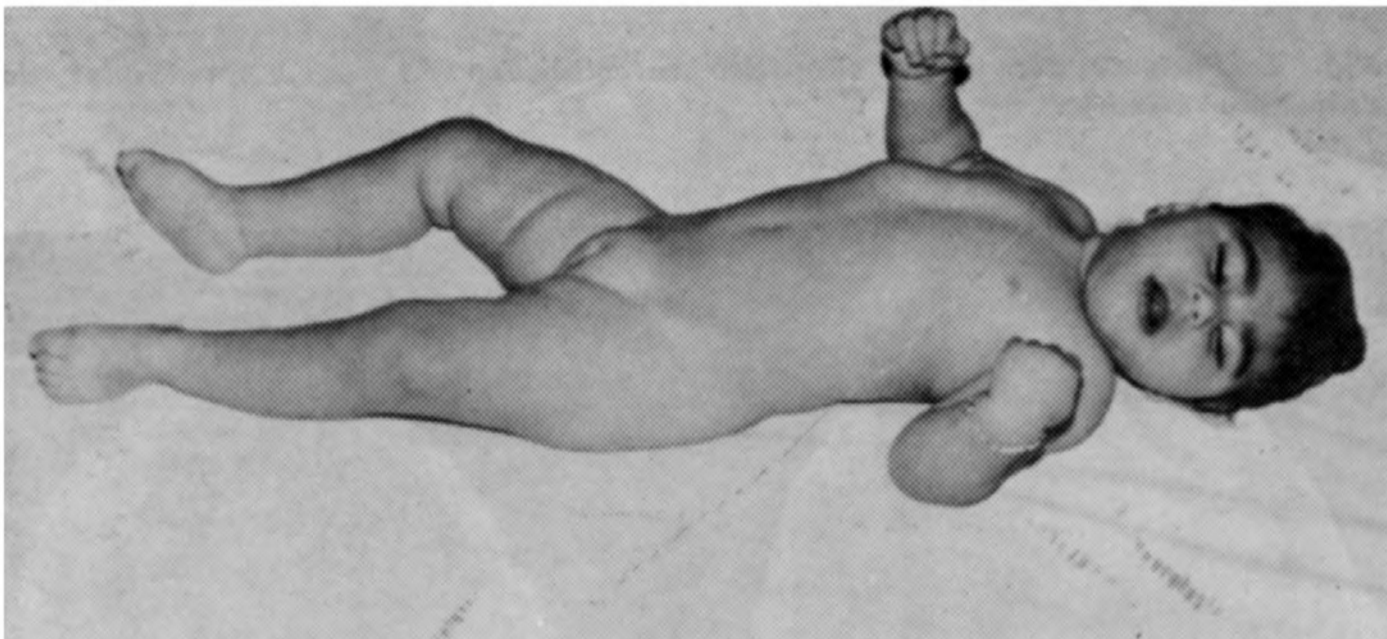
Paciente (nº)	Idade (meses)	Quadro clínico	TC	Sorologia-CMV			Excreção CMV-Urina
				FC	ELISA IgG	IgM	
17	5	Microcefalia, tetraplegia e coriorretinite.	Cal. PV	1/16	1/100	+	+
11	14	Paraplegia espástica	Cal. PV	1/16	1/1600	—	Prejudicada
19	8	Tetraplegia e coriorretinite	Atrofia cerebral	1/16	1/400	—	—
4	24	microcefalia, tetraparesia palidez macular	Necrose AH	1/16	1/400	—	—
10	5	microcefalia e hipotonia axial	Normal	1/16	1/400	—	—
6	18	microcefalia, coriorretinite, atrofia óptica, tetraplegia	Atrofia cerebral	—	1/400	—	—
8	25	microcefalia, tetraplegia e cataratas	Atrofia cerebral	—	1/400	—	—

Cal. PV, calcificações periventriculares; AH, ambos os hemisférios.

Hanshaw<sup>4</sup> como os mais significativos para o diagnóstico da citomegalia congênita. Os exames sorológicos para as demais infecções congênitas — que poderiam ser responsabilizadas por quadros clínicos semelhantes — foram negativos. A reação de fixação de complemento (FC) para o CMV foi positiva na diluição de 1/16. Como tal reação mede anticorpos (Ac) totais, foram pesquisados Ac-IgG e Ac-IgM pelo método ELISA, ambos positivos, confirmando a produção de Ac pelo próprio paciente. Havia excreção urinária do CMV, comprovada pelo isolamento do vírus (Fig. 3). A excreção urinária do CMV, aos 5 meses de idade, pode significar infecção congênita ou adquirida no período neonatal. No entanto, a excreção costuma ser mais prolongada e intensa nas formas sintomáticas<sup>8</sup>, e sintomas como os do paciente em questão só são compatíveis à forma congênita da infecção.

Os pacientes 4, 10, 11 e 19 apresentavam títulos de Ac para o CMV, em valores significativos, tanto pelo método de FC quanto por ELISA estando, portanto, definida a infecção. Há elementos que apontam para a possibilidade de ter a infecção ocorrido no período intrauterino. Contudo, com os dados disponíveis, não podemos afirmar, em definitivo, que se trata da citomegalia congênita.

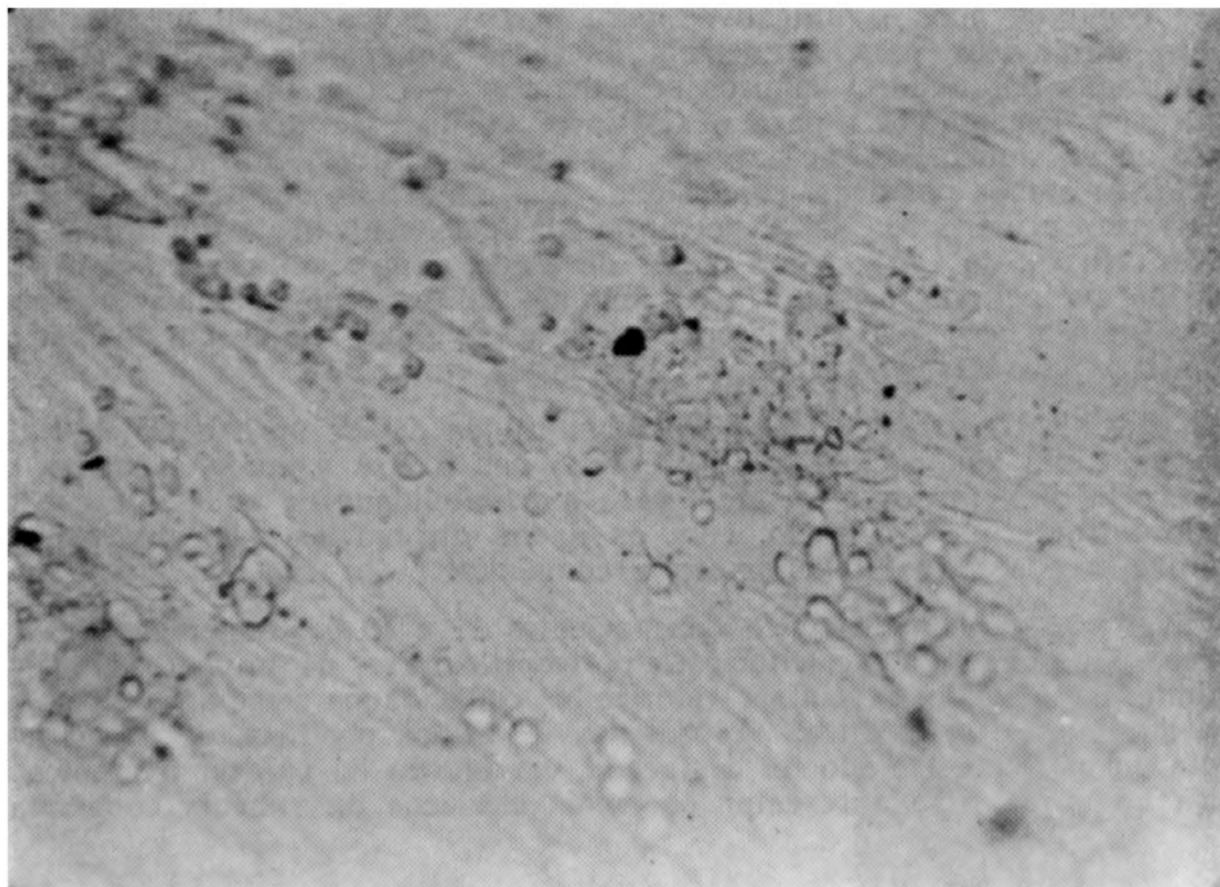
A avaliação clínico-sorológica dos pacientes 11 e 19 é altamente sugestiva deste diagnóstico. Os achados de calcificações periventriculares, no primeiro (Fig. 4), e de coriorretinite, no segundo, devem ser valorizados como dados semióticos de importância para a determinação diagnóstica. A presença de títulos positivos de Ac para o vírus da rubéola, no paciente 11, não foi destacada, em função de não ter a criança história da doença adquirida, não apresentar os sinais clássicos da rubéola congênita e não



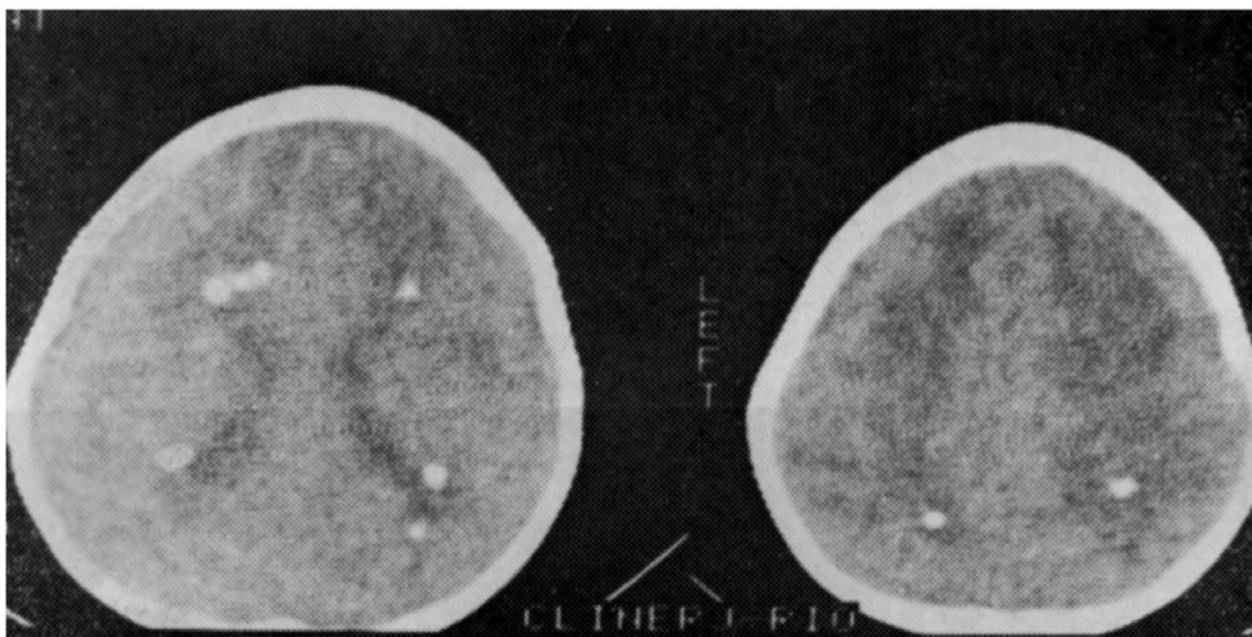
*Fig. 1 (no alto). Paciente 17: microcefalia, tetraplegia e coriorretinite.*

*Fig. 2 (em baixo). Paciente 17: TCC mostrando calcificações periventriculares e hidrocefalia ex-vácuo.*





*Fig. 3. Paciente 17: efeito citopático característico do CMV, em células do sedimento urinário.*



*Fig. 4. Paciente 11: TCC mostrando calcificações periventriculares.*

ter ocorrido epidemia no período compreendido entre a concepção e o parto — o que aumentaria a probabilidade da infecção ter se dado nesta fase. O resultado poderia ser interpretado como falso-positivo, pois não é incomum tal fato<sup>6</sup>. A ausência de Ac-IgM específicos, em ambos os pacientes, não invalida o diagnóstico, porque o tempo médio de permanência na circulação destas imunoglobulinas é de 4 meses<sup>6</sup> e a pesquisa sorológica foi realizada quando as crianças tinham 14 e 8 meses de idade, respectivamente. A mesma justificativa, tempo decorrido, pode ser utilizada para explicar a pesquisa negativa do vírus em sedimento urinário, de material colhido do paciente 19. Tal excreção pode ser verificada por tempo prolongado, de até dois anos, mas costuma cessar num espaço mais curto e, na maioria das vezes, é intermitente<sup>7</sup>. Não contamos com a pesquisa do CMV na urina do paciente 11, prejudicada por problemas técnicos na feitura da lâmina.

Apesar de constatada a presença de Ac para o CMV em títulos expressivos, nos pacientes 4 e 10, é menos provável que a infecção seja de origem intrauterina, em ambos. O paciente 4 apresentava microcefalia e retardo psicomotor acentuado. O estudo tomográfico mostrou áreas de necrose nos hemisférios cerebrais. Embora esta associação clínico-tomográfica possa complementar o diagnóstico sorológico da citomegalia congênita, é também indicativa de encefalopatia hipóxica — situação que caracterizou a história perinatal desta criança. Nosso paciente, aos 24 meses de idade, pode ter apresentado soroconversão precoce, como acontece para grande número de crianças que vivem em regiões de nível sócio-econômico desfavorável, como o Brasil. No paciente 10, a possibilidade da infecção citomegálica — determinada pela sorologia — ser congênita é ainda mais tênue. Contudo, como observado por Hanshaw<sup>5</sup>, em toda criança microcéfala que mostre FC positiva para o CMV, deve se considerar esta hipótese diagnóstica, mesmo na falta de outros sinais e sintomas. Mas, no caso em questão, nossa impressão é a de que os Ac titulados representem a fração materna de IgG, transmitida passivamente para o feto, pois era de se esperar que um lactente de 5 meses, infectado intrauterinamente, não só excretasse o vírus pela urina, como apresentasse títulos positivos de Ac-IgM, resultados não obtidos na avaliação diagnóstica.

Os pacientes 6 e 8 apresentavam títulos negativos de Ac para o CMV pelo método da FC, mas quando utilizado o teste ELISA — mais sensível do que o primeiro — verificou-se titulação positiva, no valor significativo de 1/400, em ambos os casos. Portanto, não se pode afastar a possibilidade diagnóstica de citomegalia congênita, principalmente no paciente 6, que mostrava alterações clínicas características da mais grave das formas da infecção. A idade em que este paciente foi atendido, 18 meses, impedia que se estabelecesse relação definida entre o quadro clínico e o resultado da sorologia pois, em nosso meio, grande número de crianças, com a mesma idade, evidenciam soropositividade em função de infecção adquirida após o nascimento. O paciente 8, com 25 meses de idade, tinha microcefalia, retardo psicomotor, tetraparesia espástica e cataratas. O mesmo raciocínio diagnóstico, empregado para as considerações do caso anterior, pode ser usado nesta discussão. Mas, no presente caso, a relação entre o quadro clínico, a soropositividade e o tempo de infecção fica mais tênue, porque, dentre as anomalias oculares, as cataratas raramente são associadas à citomegalia congênita<sup>1</sup>.

Resta-nos comentar o paciente 18, que apresentava título positivo de Ac-IgG para o CMV, dosado pelo método ELISA, e quadro clínico caracterizado por retardo psicomotor e coriorretinite. Apesar de esta alteração fundoscópica participar da tríade clássica, que mostra o envolvimento do sistema nervoso na citomegalia congênita, outros elementos clínicos seriam exigidos para fundamentar tal diagnóstico. Títulos, na diluição pouco significativa de 1/100, parecem corresponder à transmissão materno fetal, neste lactente. Para consubstanciar essa hipótese diagnóstica, era de se esperar que uma criança, de 4 meses, excretasse vírus pela urina e apresentasse títulos positivos de Ac-IgM.

Conclusão — Frente à interpretação dos resultados, obtidos na avaliação dos nossos pacientes, podemos afirmar que a citomegalia congênita é responsável por expressivo número de casos de paralisia cerebral, em nosso meio. Embora a amostra estudada tenha sido constituída de apenas 20 pacientes, nossa afirmação é favorecida pela forma aleatória com que o grupo de crianças foi escolhido. Dentre os 20 pacientes consideramos que o de nº 17 certamente apresenta manifestações secundárias a infecção citomegálica congênita. Os pacientes 4, 10, 11 e 19 possivelmente sofrem das consequências do mesmo processo infeccioso e não podemos excluir tal hipótese etiológica para explicar o quadro neurológico apresentado pelos pacientes 6 e 8. Como observação final, chamamos a atenção para a prevalência da citomegalia em comparação às demais infecções pesquisadas (Tabela 2).

Agradecimento — Agradecemos à Professora Rita Maria Ribeiro Nogueira, do Departamento de Virologia da Fundação Oswaldo Cruz, a investigação sorológica e virológica.

#### REFERÊNCIAS

1. Bale JF Jr. Human cytomegalovirus infection and disorders of the nervous system. Arch Neurol 1984, 41:310-318.

2. Bray PF, Bale JF, Anderson RE, Kern ER. Progressive neurological disease associated with cytomegalovirus infection. *Ann Neurol* 1981, 9:499-502.
3. Elek SD, Stern H. Development of a vaccine against mental retardation caused by cytomegalovirus infection in utero. *Lancet* 1974, 1:1-5.
4. Hanshaw JB. Cytomegalovirus complement-fixing antibody in microcephaly. *N Engl J Med* 1966, 275:476-479.
5. Hanshaw JB. Congenital cytomegalovirus infection: a fifteen year perspective. *J Infect Dis* 1971, 123:555-561.
6. Herrmann KL, Stewart JA. Serological diagnosis of perinatal infections. *Am J Med Tech* 1983, 49:149-154.
7. McCracken GH Jr, Shinefield HR, Cobb K, Rausen AR, Dische MR, Eichenwald HF. Congenital cytomegalic inclusion disease: a longitudinal study of 20 patients. *Am J Dis Child* 1969, 117:522-539.
8. Medearis DN Jr. Observations concerning human cytomegalovirus infection and disease. *Bull Johns Hopk Hosp* 1964, 114:181-211.
9. Nogueira RMR, Schatzmayr HG, Assis CER, Pinhão AT. Infecções pelo citomegalovírus e herpes simples tipo 2: amostragem em crianças de baixa idade no município do Rio de Janeiro. *Clinica Pediátrica* 1986, 10:22-28.
10. Pass RF, Stagno S, Myers GT, Alford CA. Outcome of symptomatic cytomegalovirus infection: results of long-term longitudinal follow-up. *Pediatrics* 1980, 66:758-762.
11. Saigal S, Lunik O, Larke RPB, Chernesky MA. The outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. *Am J Dis Child* 1982, 136:896-901.
12. Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. Part I: Cytomegalovirus and Epstein Barr virus infections. *N Engl J Med* 1985, 313:1270-1274.
13. Strauss M, Davis GL. Viral disease of the labyrinth: I. Review of the literature and discussion of the role of cytomegalovirus in congenital deafness. *Ann Otol* 1973, 82:577-583.
14. Virnig NL, Balfour HH. Hemiatrophy and hemiparesis in a patient with congenital cytomegalovirus infection. *Am J Dis Child* 1975, 129:1359-1360.