

PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO CITOMEGALOVÍRUS EM UMA UNIDADE DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

Prevalence of cytomegalovirus infection in a pediatric oncology unit

ELIANA MONTEIRO CARAN¹ ANTONIO SÉRGIO PETRILLI² JOSÉ ORLANDO BORDIN³ ADAUTO CASTELO FILHO⁴ HELENA T. TOMIYAMA⁵ LIDINÉIA E. PUCCA⁶

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência da infecção pelo citomegalovírus (CMV) em crianças e adolescentes com câncer. Os portadores de neoplasias malignas constituem um grupo de alto risco, predisposto a infecções graves pelo CMV. Os marcadores séricos do CMV (IgG) foram avaliados em 267 pacientes com câncer. A idade destes pacientes variou de 1 mês a 25 anos e as neoplasias foram divididas em leucemias e linfomas, tumores ósseos e outros. Cerca de 193 (72,3%) pacientes dos 267 pesquisados apresentaram anticorpos anti-CMV e a imunoglobulina IgM anti-CMV foi positiva em 37 (19,1%) dos 193 pacientes com marcadores sorológicos para o CMV. E, este anticorpo foi encontrado em 59,4% (22/37) das crianças com idade inferior a dez anos. Na população estudada a infecção pelo CMV ocorreu precocemente, atingindo crianças de baixa idade. A alta prevalência dos marcadores para o CMV constitui um alerta para o perigo de suas complicações nas fases mais acentuadas de imunodepressão, mesmo em crianças com idade inferior a dez anos.

Unitermos: Infecção. Citomegalovírus*. Crianças*. Adolescentes. Câncer.
Keywords: Infection. Cytomegalovirus*. Children*. Adolescents. Neoplasms*.

Introdução

O sistema imunológico é a pedra fundamental na balança do relacionamento entre o citomegalovírus (CMV) e o hospedeiro. Em indivíduos imunologicamente saudáveis a infecção pelo CMV geralmente é oligo ou assintomática. Em contraste, o CMV é um dos patógenos mais temidos em portadores de imunossupressão: fetos em desenvolvimento, receptores de transplantes, pacientes em terapia imunodepressora, portadores da síndrome de imunodeficiência adquirida (Aids)^(15, 20).

As crianças e os adolescentes com câncer em quimioterapia intensiva constituem um grupo de risco, sujeito a manifestações graves da doença pelo CMV: pneumonite⁽¹⁾, colite⁽²²⁾, retite⁽⁶⁾ e etc. Portanto, o conhecimento do estado sorológico dos portadores de câncer em relação ao CMV é um fator relevante, especialmente se no curso do tratamento estiverem previstos a terapia imunossupressora agressiva e o transplante de medula óssea.

Objetivando oferecer um ponto de referência sobre a prevalência da infecção pelo CMV em um centro de oncologia pediátrica do Brasil,

1 - Mestre em Pediatria. Médico Assistente do Setor de Oncologia Pediátrica da Unifesp-EPM.

2 - Doutor em Pediatria. Professor Adjunto do Departamento de Pediatria. Chefe do Setor de Oncologia Pediátrica da Unifesp-EPM.

3 - Professor Adjunto de Hematologia e Hemoterapia da Unifesp-EPM.

4 - Professor Adjunto da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

5 - Biomédica da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

6 - Bióloga. Sorologista do Núcleo de Hemoterapia do Hospital São Paulo.

Endereço para correspondência: Setor de Oncologia Pediátrica - Rua Botucatu, 743 - Vila Clementino - CEP 04023-062 - São Paulo SP - Telefone (011) 5080-8475 - Fax - (011) 5080-8480 - e-mail: ioepm@dialdata.com.br

pesquisamos a presença de seus marcadores sorológicos (IgM e IgG) em 267 crianças e adultos jovens com câncer.

Pacientes e métodos

No período de abril a agosto de 1995, 267 pacientes com câncer, do Setor de Oncologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM - São Paulo - Brasil), foram consecutivamente incluídos no estudo. Este grupo era constituído de 94 (35,2%) pacientes com leucemia ou linfoma, 49 (18,3%) com tumores ósseos, e 124 (46,4%) com outros tumores (neuroblastoma, sarcomas, tumor de Wilms, etc.). A faixa etária variou de 1 mês a 25 anos e 169/267 (63,2%) dos pacientes tinham idade inferior a dez anos. A mediana e a média de idade dos pacientes do estudo foram de 9 e 9,3 anos, respectivamente. Cento e cinquenta e um pacientes (56,5%) haviam terminado o tratamento anticancerígeno, 108 (40,4%) estavam em vigência de terapia imunossupressora e 8 (2,9%) foram admitidos no estudo ao diagnóstico.

Foi colhida de cada participante do estudo uma amostra de sangue, que após a centrifugação era mantida a menos 20 graus Celsius, até a realização dos testes. Nestes 267 soros, realizamos a pesquisa de marcadores sorológicos para o CMV: anticorpos totais (IgM/IgG). Nos casos com anti-CMV positivo, foram pesquisados anticorpos da classe IgM. Os testes utilizados foram os de imunoensaio enzimático (ELISA) (ABBOTT-Diagnostics-Division).

Através de análise retrospectiva, avaliamos o número de transfusões de sangue e derivados que recebeu cada um dos pacientes do estudo.

Resultados

193/267 (72,2%) dos pacientes avaliados apresentaram marcadores sorológicos (IgM/IgG) positivos para o CMV. Estes marcadores do CMV estavam presentes em 67,4% (114/169) das crianças com idade inferior a dez anos e em 80,6% (79/98) dos pacientes com idade igual ou superior a dez anos (tabela I).

A imunoglobulina da classe IgM foi detectada em 37 (19,1%) dos 193 pacientes com anticorpos totais anti-CMV. E das crianças com IgM anti-CMV positiva, 59,4% (22/37) apresentavam idade inferior a dez anos.

As transfusões de sangue foram necessárias durante o tratamento do câncer, em 226 (84,6%) dos 267 pacientes deste estudo. O número de unidades de concentrados de glóbulos vermelhos e de plaquetas variou de 1 a 71, e a média de unidades transfundidas por paciente foi de 6,9. Não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os portadores de anticorpos anti-CMV positivos e os negativos, em relação às transfusões de sangue (tabela II). Todavia, 29/37 (78,3%) dos pacientes com IgM anti-CMV receberam transfusão de derivados de sangue.

Tabela I - Associação entre idade e CMV

Idade	CMV	
	negativo	positivo
<2	11 (14,86%)	52 (26,94%)
2 a 7	32 (43,24%)	48 (24,87%)
7 a 10	12 (16,22%)	48 (24,87%)
10 a 15	11 (14,86%)	31 (16,06%)
>15	8 (10,82%)	14 (7,26%)
Total	74 (100,00%)	193 (100,00%)

No grupo de pacientes com idade inferior a 10 anos, 67,4% das crianças apresentaram anti-CMV positivos.

Tabela II - Associação entre transfusão de sangue e CMV

Transfusão de sangue	CMV	
	negativo	positivo
Não	11 (14,86%)	30 (15,54%)
Sim	63 (85,14%)	163 (84,46%)
Total	74 (100,00%)	193 (100,00%)

$$\chi^2 = 0,02 \text{ } P = 0,8904$$

Comentários: não houve associação entre CMV e transfusão de sangue.

Comentários

Estudos epidemiológicos apontam a ampla disseminação mundial do CMV⁽¹⁰⁾. No Brasil, pesquisas realizadas em São Paulo demonstraram a alta prevalência do CMV em gestantes, 76/82 (92,7%)⁽¹⁴⁾, em candidatos a transplante renal, 17/27 (63,0%)⁽¹⁷⁾. No nosso estudo, a prevalência dos marcadores sorológicos do CMV, nas crianças e nos adultos jovens com câncer, também foi alta. Dos pacientes avaliados, 193/267 (72,2%) apresentaram anticorpos anti-CMV positivos.

A frequência da infecção pelo CMV traça uma curva ascendente, em relação à idade⁽¹⁰⁾. No nosso estudo, 80,6% dos pacientes com idade igual ou superior a 10 anos apresentavam anticorpos (IgG) contra o CMV. Entretanto, nas crianças pequenas (idade < 10 anos), a prevalência desta infecção também foi elevada e atingiu taxas de 67,4%. As hipóteses para a ocorrência precoce da infecção pelo CMV nas crianças do presente estudo são o baixo nível socioeconômico e as transfusões de sangue.

Embora, no nosso estudo, a relação entre a presença de anticorpos anti-CMV e transfusões de sangue não tenha uma associação significativa ($p = 0,8904$), as transfusões de sangue são consideradas, há muitos anos, fontes de transmissão destas infecções^(8,19); 78,3% dos pacientes com IgM anti-CMV receberam transfusão de derivados de sangue. Essa via de transmissão é especialmente importante em neonatos e pacientes imunodeprimidos. A depressão do sistema imunológico facilita a sobrevivência e a ativação dos vírus

transmitidos através dos leucócitos do sangue transfundido^(10,16,23). Não dispomos em nosso serviço de filtros para deleucotização, que possibilitariam a remoção dos leucócitos nos concentrados de glóbulos e plaquetas, reduzindo o risco de infecções transfusionais pelo CMV⁽⁸⁾.

A presença da imunoglobulina da classe IgM foi encontrada em 37 (19,1%) dos 193 pacientes com marcadores sorológicos para o CMV. E a maioria dos portadores da IgM anti-CMV, 59,4% (22/37), apresentavam idade inferior a 10 anos. A positividade da IgM anti-CMV pode estar relacionada à infecção aguda primária ou à reativação de uma infecção latente ou ainda à reinfeção⁽⁷⁾. Na infecção primária, indivíduos soronegativos para o CMV são infectados com vírus exógeno. A reativação do vírus latente é desencadeada pela supressão do sistema imune, sempre presente durante o tratamento quimioterápico. A reinfeção exógena ocorre em pacientes soropositivos para o CMV que adquirem nova carga virótica, a partir de tecidos transplantados, transfusões de sangue e derivados e do contato com outros indivíduos infectados^(17,12).

É interessante notar que 17 (45,9%) das 37 crianças com IgM positiva apresentaram idade igual ou inferior a sete anos e, destas, 12/17 (70,5%) foram transfundidas. Apesar da baixa idade destas crianças (idade < 7 anos) e da alta taxa de transfusões de sangue (70,5%), não podemos concluir que estes pacientes apresentem primoinfecção relacionada às transfusões de sangue, pois o estado sorológico destas crianças, em relação ao CMV, não foi avaliado antes das transfusões.

Por outro lado, o tratamento antineoplásico deprime a resposta imune e os anticorpos virais podem não ser detectados⁽¹⁵⁾. É, portanto, possível que uma parcela de nossos pacientes apresente infecção aguda pelo CMV sem a elevação da IgM. Apesar da existência de métodos mais sensíveis e específicos para o diagnóstico do CMV (isolamento do vírus em culturas, detecção de antígenos virais, amplificação do DNA-CMV, etc.)^(3,2,9,12) a técnica imunoenzimática (ELISA), por sua sensibilidade e especificidade aceitáveis e pela disponibilidade em kits comerciais, tem sido considerada um excelente método de screening⁽²¹⁾.

Os pacientes com câncer suscetíveis às infecções graves pelo CMV são os que estão em terapia imunossupressora intensiva ou transplante de medula óssea^(13,21). Nestes pacientes o trato gastrointestinal pode ser infectado pelo CMV do esôfago ao cólon. Ulcerações submucosas são comuns, os sintomas variam de intensidade e as principais manifestações são: dor abdominal, diarreia, febre, hematêmese, perda de peso^(4,18). Na avaliação de 11 pacientes com Aids e colite ulcerativa, as manifestações clínicas mais frequentes foram a diarreia aquosa explosiva e a dor abdominal difusa, que ocorreram em 82% e 46%, respectivamente⁽⁵⁾.

A retinite é outra manifestação da infecção por este vírus e pode acarretar um déficit visual significativo. Em um estudo de 14 pacientes com imunossupressão e retinite, a diminuição da acuidade visual

ocorreu em 10 dos 21 olhos comprometidos⁽⁶⁾. A progressão rápida das lesões retinianas relacionou-se, neste estudo, ao aumento da intensidade das drogas imunossupressoras⁽⁶⁾. Todavia, a infecção pulmonar é a mais temida das formas de comprometimento do CMV. Neste caso, os sintomas mais frequentes são a febre prolongada, a tosse não produtiva, a dor torácica que geralmente associa-se a hipóxia^(1,15). Outros agentes infecciosos (*Pneumocystis carinii*, *Aspergillus*, *Mycobacterium tuberculosis*, etc.) têm sido detectados em associação com o CMV nas infecções pulmonares⁽¹¹⁾.

Uma das crianças deste estudo, dez anos de idade, era portadora de tumor do sistema nervoso central e recebeu tratamento quimio e radioterápico intensivos. Ao término da terapia desenvolveu pneumonite intersticial e evoluiu com quadro de insuficiência respiratória e óbito. Não realizamos biópsia pulmonar, entretanto, foram detectados anticorpos anti-CMV da classe IgM. Neste caso, não podemos descartar a ocorrência de outros agentes infecciosos simultâneos, mas teoricamente a reativação da infecção pelo CMV contribuiu para a grave evolução. O CMV aumenta a morbidade e mortalidade do paciente imunodeprimido, pois promove um distúrbio funcional nas células do estroma da medula óssea, responsáveis pela produção dos fatores de crescimento e nas citocinas que regulam a hematopoese⁽¹¹⁾. O resultado final é a mielossupressão, com prolongamento no tempo necessário para a recuperação hematológica dos pacientes em quimioterapia citorrredutora^(8,24). A intensidade e o tempo de pancitopenia predispõem às infecções por bactérias e fungos⁽¹⁸⁾. Por outro lado, pacientes imunodeprimidos tendem a eliminar o vírus durante longo período de tempo através de secreções orgânicas, constituindo uma importante fonte de infecção^(10,20). A tabela III apresenta as principais conseqüências das infecções pelo CMV no imunodeprimido.

Tabela III - Principais repercussões da infecção pelo CMV no imunodeprimido

1. Manifestações da doença (pneumonite, hepatite, retinite, etc.).
2. Predisposição a infecções por outros agentes (fungos, bactérias e etc.).
3. Prolonga o tempo para a recuperação medular.
4. Rompe barreiras de defesa (pele, mucosas).
5. Agrava a depressão imunológica.

Estes aspectos refletem a problemática da infecção pelo CMV no paciente com depressão imunológica, sendo que os tratamentos disponíveis nem sempre oferecem soluções satisfatórias, que possibilitem o controle da gravidade do quadro clínico^(2,24).

Na população estudada o CMV, por alta prevalência e caráter oportunista, deve ser sempre lembrado nas complicações infecciosas, especialmente durante as fases de imunossupressão acentuada (mesmo nas crianças de faixa etária inferior a dez anos).

Summary

The main purpose of this study was to assess the prevalence of the cytomegalovirus (CMV) infections in children and adolescents with cancer. Bearers of malignant neoplasms constitute a high risk group, with a predisposition to serious infections by CMV.

Serum markers of cytomegalovirus were assessed, in 267 patients with cancer. The patients' age varied from 1 month to 25 years old and the neoplasms were classified as leukemia and lymphomas, bone tumors and other tumors. About 193 (72.3%) patients of the 267 studied presented anti-CMV antibodies. IgM anti-CMV imunoglobuline was positive in 37 out 193 patients (19.1%) with sorological markers for CMV. This antibody was present in 59.4% (22 out of 37) of the children under 10 years of age. In the population assessed infection occurred early, affecting younger children. The high prevalence of markers for CMV constitutes a warning as to dangers of its complications in the most accentuated immunodepressive phases, even in children younger than 10 years.

Referências bibliográficas

1. Abdallah PS, Mark JBD, Merigan TC. Diagnosis of cytomegalovirus pneumonia in compromised hosts. *Am J Med* 1976; 61:326-31.
2. Boeckh M, Gooley TA, Reusser P, et al. Failure of high-dose acyclovir to prevent cytomegalovirus disease after autologous marrow transplantation. *J Infect Dis* 1995; 172:939-43.
3. Boström L, Brytting M, Mousavi-Jasi M et al. PCR Detection of CMV DNA in peripheral blood leucocytes and plasma from BTM recipients. *Trans Proc* 1994; 26:1.723-4.
4. Chetty R, Roskell DE. Cytomegalovirus infection in the gastrointestinal tract. *J Clin Pathol* 1994; 47:968-72.
5. Derodriguez CHV, Fuhrer J, Lake-Bakaar G. Cytomegalovirus colitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J R Soc Med* 1994; 87:203-5.
6. Egebert PR, Pollard RB, Gallagher JG et al. Cytomegalovirus retinitis in immunosuppressed hosts. *Ann Int Med* 1980; 93:664-70.
7. Forman SJ, Zaia JA. Treatment and prevention of cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation: Where do we stand? *Blood* 1994; 83:2.392-8.
8. Gilbert GL, Hayes K, James J, et al. The neonatal cytomegalovirus infection study group. Prevention of transfusion - acquired cytomegalovirus infection in infants by blood filtration to remove leucocytes. *Lancet* 1989; 1:1.228-31.
9. Gondo H, Minematsu T, Harada M et al. Cytomegalovirus (CMV) antigenaemia for rapid diagnosis and monitoring of CMV - associated disease after bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1994; 86:130-7.
10. Ho M. Epidemiology of cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 1990; 12:701-10.
11. Lagneaux L, Delforge A, Snoeck R et al. Human cytomegalovirus increases constitutive production of interleukin-6 and leukemia inhibitory factor by bone marrow stromal cells. *Blood* 1996; 87:59-66.
12. Landry ML, Ferguson D, et al. Comparison of quantitative cytomegalovirus antigenemia assay culture methods and correlation with clinical disease. *J Clin Microbiol* 1993; 31:2.851-6.
13. Locatelli F, Percivalle E, Camoli P et al. Human cytomegalovirus (HCMV) infection in paediatric patients given allogeneic bone marrow transplantation: role of early antiviral treatment for HCMV antigenaemia on patients outcome. *Br J Haematol* 1994; 88:64-71.
14. Machado CM, Fink MC, Vilas Boas LS et al. Infecção perinatal pelo citomegalovirus em hospital público do município de São Paulo: estudo prospectivo. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1991; 33:159-66.
15. Mustafa MM. Cytomegalovirus infection and disease in the immunocompromised host. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:249-59.
16. Numazaki K, Asanuma H, Nagata N et al. Analysis of human cytomegalovirus - infected peripheral blood mononuclear cells from infants with liver dysfunction by flow cytometry and polymerase chain reaction. *J Leuk Biol* 1994; 56:187-91.
17. Pannuti CS, Vilas Boas LS, Amatoneto V et al. Detecção de anticorpos IgM nas infecções primárias e secundárias pelo citomegalovirus em pacientes submetidos a transplante renal. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1987; 29:317-22.
18. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A et al. The child with cancer and infection II. non bacterial infections. *J Pediatr* 1991; 119:845-57.
19. Sayers MH. Transfusion-transmitted viral infections other than hepatitis and human immunodeficiency virus infection. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118:346-9.
20. Schooley RT. Cytomegalovirus in the setting of infection with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1990; 12:811-8.
21. Snyderman DR, Rubin RH, Werner BG. New developments in cytomegalovirus prevention and management. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:217-28.
22. Swansiger B, Orchard JL. A colonic mass lesion due to cytomegalia in an immunocompromised patient. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22:41-4.
23. Von Laer D, Serr A, Meyer-König V et al. Human cytomegalovirus immediate early and late transcripts are expressed in all major leukocyte populations in vivo. *J Infect Dis* 1995; 172:365-70.
24. Wingard JR, Piantadosi S, Burns WH et al. Cytomegalovirus infections in bone marrow transplant recipients given intensive cytoreductive therapy. *Rev Infect Dis* 1990; 12:793-803.