

BLUEBERRY MUFFIN BABY

Apresentação Rara de Infecção Congénita por Citomegalovírus

Sofia MARTINS, Gustavo ROCHA, Goretti SILVA, Ana CALISTRU, Susana PISSARRA, Hercília GUIMARÃES

RESUMO

A designação *blueberry muffin baby* foi utilizada para descrever as manifestações cutâneas da rubéola congénita. O diagnóstico diferencial inclui outras infecções TORCH, discrasias sanguíneas, neoplasias ou vasculopatias.

Apresenta-se o caso de um recém-nascido admitido ao nascimento por nódulos cutâneos violáceos disseminados. Gestação de termo, sem intercorrências febris, com diagnóstico pré-natal de restrição de crescimento intra-uterino, hidrâmnios e suspeita de atresia esofágica. Serologias maternas sem evidência de infecção. O estudo analítico do recém-nascido revelou trombocitopenia, hiperbilirrubinemia directa, elevação das transaminases e coagulopatia. No internamento apresentou hepatoesplenomegalia progressiva. A biópsia cutânea revelou eritropoiese extramedular. No mielograma verificou-se ausência de precursores megacariocíticos. O estudo molecular para citomegalovírus no sangue periférico e medula óssea foi positivo. A ecografia transfontanelar revelou calcificações bilaterais e hiperecogenicidade peri-ventricular. O exame anatomopatológico placentário era sugestivo de infecção por citomegalovírus. No quinto dia de vida foi iniciado ganciclovir.

Este caso pretende salientar que, embora seja uma manifestação rara, a infecção congénita por citomegalovírus deve ser considerada no diagnóstico diferencial de *blueberry muffin baby*.

SUMMARY

BLUEBERRY MUFFIN BABY

A rare presentation of congenital cytomegalovirus infection

The *blueberry muffin baby* designation was used to describe the cutaneous manifestations of congenital rubella. The differential diagnosis includes other TORCH infections, blood dyscrasias, neoplasms, or vascular disorders.

We present a case of a newborn admitted at birth for presenting disseminated violaceous cutaneous nodules. Pregnancy was full term and without infectious complications, with prenatal diagnosis of restrictive intrauterine growth, hydramnios and suspected esophageal atresia. Maternal serology with no evidence of infection. The newborn blood study showed thrombocytopenia, direct hyperbilirubinemia, elevated transaminases and coagulopathy. During hospitalization he showed progressive hepatosplenomegaly. Skin biopsy showed extramedullary erythropoiesis. Myelogram revealed absence of megakaryocytic line precursors. The molecular analysis for cytomegalovirus in peripheral blood and bone marrow was positive. Cerebral ultrasound examination revealed bilateral calcifications and periventricular hyperechogenicity. The placental anatomopathological exam showed features suggestive of cytomegalovirus infection. On the fifth day of life was initiated ganciclovir.

This case presentation is intended to emphasize that although it is a rare manifestation, congenital cytomegalovirus infection should be considered in the differential diagnosis of *blueberry muffin baby*.

S.M., G.R., G.S., S.P., H.G.:
Serviço de Neonatologia.
Unidade Autónoma de Gestão da Mulher e da Criança. Centro Hospitalar de S. João. Porto. Portugal
A.C.: Serviço de Dermatologia/Venereologia. Centro Hospitalar de S. João. Porto. Portugal

INTRODUÇÃO

A designação *blueberry muffin baby* é utilizada para descrever os recém-nascidos que apresentam, ao nascimento, exantema papular de coloração purpúrica, atingindo tipicamente a cabeça, pescoço e tronco¹. O exame histopatológico destas lesões é característico e demonstra a presença de eritropoiese extramedular dérmica, ou seja, devido à necessidade de reconstituição dos elementos sanguíneos verifica-se a reactivação da eritropoiese em locais onde ocorria no período embrionário ou fetal. Tradicionalmente este termo era usado para descrever as manifestações cutâneas da rubéola congénita nos anos sessenta, no entanto existem outras patologias que podem cursar com achados cutâneos idênticos. Deste modo, o diagnóstico diferencial destas lesões inclui outras infecções congénitas do grupo TORCH (toxoplasmose, outros, rubéola, citomegalovírus - CMV, herpes), discrasias hematológicas, neoplasias e lesões vasculares congénitas². Raramente aparecem novas lesões após o nascimento. Geralmente o exantema cutâneo involui e desaparece completamente em poucas semanas. Quando as lesões não desaparecem ou apresentam carácter evolutivo deve suspeitar-se de um distúrbio neoplásico¹.

Os autores descrevem o caso clínico de um recém-nascido *blueberry muffin baby*, cuja investigação etiológica revelou infecção congénita por CMV.

CASO CLÍNICO

Recém-nascido do sexo masculino, primeiro filho de pais jovens, saudáveis, consanguíneos (primos em primeiro grau), de etnia cigana.

A gestação foi de termo, sem intercorrências febris, com diagnóstico pré-natal de restrição de crescimento intra-uterino simétrica e hidrâmnios com suspeita de atresia do esófago. Foi efectuada amniocentese às 13 semanas, cujo cariótipo foi 46, XY. As serologias maternas durante a gravidez revelaram “imunidade” para rubéola e CMV, sem evidência de infecção por sífilis, hepatite B, vírus de imunodeficiência humana (HIV) ou *Toxoplasma gondii*. A pesquisa de *Streptococcus* grupo B, no terceiro trimestre, foi positiva. Foi efectuada cesariana às 38 semanas de gestação, tendo a ruptura de membranas ocorrido cerca de 20 horas antes, constatando-se líquido amniótico meconial. Ao nascimento, o recém-nascido apresentava pápulas e nódulos cutâneos disseminados de coloração violácea. Foi internado na Unidade de Neonatologia por risco infeccioso, restrição de crescimento intra-uterino, exantema papular e nódulos cutâneos. No exame objectivo à admissão apresentava somatometria abaixo do percentil 5 para a idade gestacional (peso no percentil <3 – 1995g, comprimento no percentil <3 – 44 cm, perímetro cefálico

no percentil 3 – 31,5 cm), lesões papulares e pequenos nódulos violáceos dispersos com tamanho inferior a 1 cm de diâmetro, mais evidentes na cabeça e tronco evocadoras do diagnóstico de *blueberry muffin baby* (figura 1). Não apresentava outras alterações relevantes no exame objectivo. O estudo analítico efectuado na admissão revelou: Hb 18,7 g/dL; leucócitos 8850/μL com 37% de neutrófilos e 55% de linfócitos; plaquetas 23000/μL; proteína C reactiva negativa (1,5 mg/L). Por risco infeccioso foi medicado com ampicilina e gentamicina, que manteve durante cinco dias. A hemocultura efectuada no primeiro dia de vida foi negativa.

A avaliação diagnóstica inicial foi efectuada no sentido de investigar causas hematológicas, oncológicas e infecciosas. O mielograma revelou representação granulocítica e eritróide normal, com ausência de precursores da linhagem megacariocítica. A imunofenotipagem de sangue periférico apresentava inversão CD4/CD8, sendo as células T CD8 todas CD38+. Os doseamentos de ácido homovalínico (26,5 μg/mg creatinina); ácido vanilmandélico (9,3 μg/mg creatinina) e dopamina na urina (255 μg/g creatinina); ferritina (1386 ng/mL) e ferro séricos (268 μg/dL) não revelaram valores fora do normal para a idade. Foi efectuada biópsia de pele que revelou eritropoiese extramedular que se enquadra no contexto clínico de *blueberry muffin* condicionado por infecção congénita (figuras 2 e 3). O estudo molecular por *polymerase chain reaction* (PCR) para CMV no sangue periférico e medula óssea foi positivo, sendo a pesquisa no sangue periférico para Parvovírus B19, vírus herpes simplex 1 e 2, enterovírus e *Toxoplasma gondii* negativa. O estudo molecular por PCR no líquido amniótico para CMV revelou-se, entretanto, positivo. O exame anatomopatológico da placenta apresentou lesões sugestivas de infecção crónica por CMV, tendo esta sido confirmada por imunocitoquímica (figura 4).

A ecografia transfontanelar apresentava calcificações bilaterais em vasos lenticulo-estriados e hiperecogenicidade periventricular bilateral difusa. O exame oftalmológico não apresentou lesões da retina sugestivas de infecção por CMV. Foram efectuadas otoemissões acústicas, que foram sugestivas de défice auditivo.

Durante o internamento observaram-se diversas intercorrências, nomeadamente icterícia colestática (bilirrubina total 21,5 mg/dL; bilirrubina directa 17,2 mg/dL; alanina-transaminase 66 UI/L; aspartato-transaminase 196 UI/L), anemia (Hb 4,5 g/dL; hematócrito 14,5%) no sétimo dia de vida; neutropenia (neutrófilos 888/μL), trombocitopenia (plaquetas 17000/μL) e coagulopatia (tempo de protrombina 50,8 s; tempo de tromboplastina parcial activada 20,6 s; fibrinogénio 169 mg/dL; D-dímeros 1,09 μg/mL) com necessidade de suporte transfusional. Apresentou hepatoesplenomegalia com aumento progressivo do segundo ao nono dias de vida, e posterior



Fig. 1 – Aspecto das lesões papulares e nódulos violáceos dispersos com tamanho inferior a 1 cm de diâmetro, mais evidentes na cabeça e tronco.

regressão. Verificou-se desaparecimento progressivo dos nódulos subcutâneos ao longo de várias semanas.

Foi iniciada terapêutica com ácido ursodesoxicólico, ferro e vitamina K. No quinto dia de vida iniciou terapêutica com ganciclovir, que manteve durante seis semanas.

Durante o seguimento verificou-se persistência de ligeira hepatoesplenomegalia até aos sete meses e desenvolvimento psicomotor adequado à idade. A ecografia transfontanelar efectuada aos três meses revelou calcificações lenticulo-estriadas e a ecografia renopélvica

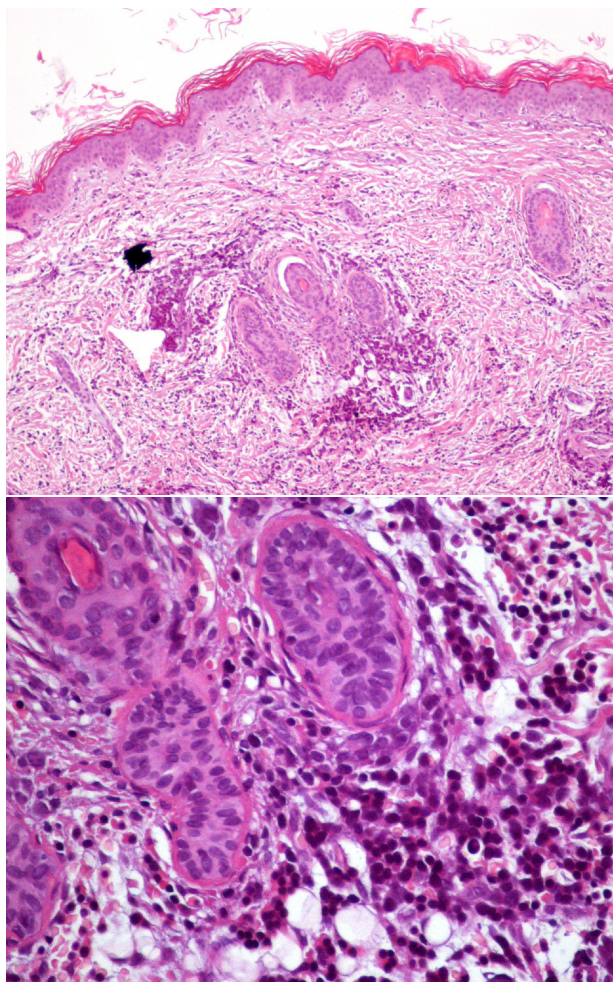


Fig. 2 – Hematoxilina-eosina: Eritropoiese dérmica.

apresentava rins globosos com parênquima difusamente ecogénico a indicar nefropatia. No entanto, a ecografia transfontanelar efectuada aos oito meses não apresentou alterações. A avaliação por otorrinolaringologia com potenciais evocados auditivos revelou défice auditivo bilateral.

Actualmente com 16 meses de idade apresenta somatometria e desenvolvimento adequados à idade, no entanto é de salientar a presença de défice auditivo bilateral.

DISCUSSÃO

Tradicionalmente, o termo *blueberry muffin baby* foi utilizado para descrever os achados cutâneos da rubéola congénita. No entanto outras condições poderão ser a causa de alterações cutâneas idênticas¹. O diagnóstico diferencial de *blueberry muffin baby* inclui patologias associadas a hematopoiese extramedular dérmica, infecções congénitas do grupo TORCH, doença hemolítica do recém-nascido, esferocitose hereditária, lesões

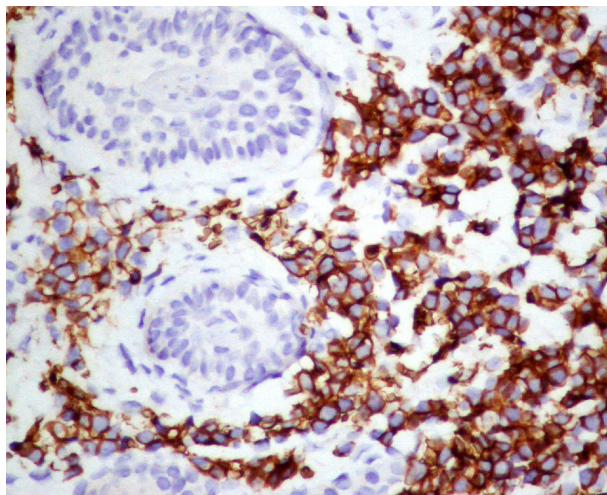


Fig. 3 – Marcação com glicoforina: evidência de abundantes eritroblastos na derme.

neoplásicas infiltrativas da pele e anomalias vasculares cutâneas².

A infecção por CMV é a infecção congénita mais comum (0,3 a 2,2%), contudo o atingimento cutâneo está presente em menos de 5% dos casos².

Algumas neoplasias que se manifestam na infância podem cursar com erupções cutâneas idênticas, nomeadamente neuroblastoma, leucemia mielóide aguda e histiocitose de células de *Langerhans*².

Muitas lesões vasculares congénitas conferem aparência *blueberry muffin*, sendo de destacar hemangiomas múltiplos, linfangioendoteliomatose, síndrome *blue rubber bleb nevus* e glomangiomas múltiplos².

Algumas apresentações de lúpus eritematoso neonatal podem ser incluídas no diagnóstico diferencial de *blueberry muffin baby*².

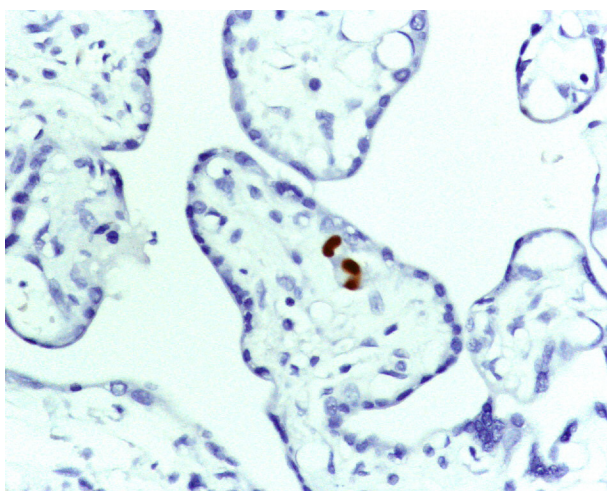


Fig. 4 – Placenta: evidência de inclusões víricas (olhos de coruja) no exame imunohistoquímico.

Estas lesões cutâneas no recém-nascido podem estar associadas a implicações sistêmicas graves o que implica um diagnóstico atempado através de biópsia cutânea e avaliação laboratorial².

Neste caso de *blueberry muffin baby* o diagnóstico foi de infecção congénita por CMV. Dos agentes infecciosos do grupo TORCH, o CMV é a causa mais comum de infecção vírica congénita². A incidência de infecção primária por CMV adquirida durante a gravidez é de 1% a 4% e a sua ocorrência está associada com um risco de infecção congénita de 40%. Aproximadamente 0,2 a 2% dos recém-nascidos de mães seropositivas para CMV antes da gravidez são infectados *in utero*, mas raramente têm doença clinicamente aparente ao nascimento³. Estudos recentes sugerem que a re-infecção materna com uma estirpe diferente de CMV pode resultar em doença congénita sintomática⁴.

Os achados clínicos dos recém-nascidos com infecção congénita por CMV podem incluir restrição de crescimento intra-uterino, hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia, lesões *blueberry muffin*, calcificações intracranianas periventriculares e défice auditivo. Estes achados foram constatados no nosso doente. As alterações laboratoriais incluem leucopenia, anemia, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia directa e indirecta e elevação das transaminases. A surdez neurossensorial é a anomalia mais frequentemente observada na infecção congénita por CMV³.

O diagnóstico de infecção congénita por CMV é estabelecido pela detecção do vírus no sangue, urina ou outros tecidos obtidos nas primeiras três semanas de vida^[1]. O isolamento do CMV do líquido amniótico tem sido utilizado para documentar infecção *in utero*³.

Os recém-nascidos com infecção congénita sintomática por CMV e envolvimento do sistema nervoso central quando são tratados com ganciclovir durante seis semanas têm

menor grau de perda auditiva e atraso de desenvolvimento quando comparados com controlos não tratados¹. Outra possível indicação para a terapêutica com ganciclovir é a coriorretinite que envolve a mácula e resulta em cegueira³. Neste caso a indicação para o uso de ganciclovir foi o diagnóstico de infecção congénita por CMV associada a alterações hematológicas, hepatoesplenomegalia e hepatite.

Mais de 90% dos recém-nascidos que têm infecção congénita por CMV sintomática manifestam anomalias nas avaliações de seguimento, que vão desde surdez neurossensorial a atraso mental e paralisia cerebral³.

A apresentação deste caso pretende salientar que, embora seja uma manifestação rara, a infecção congénita por CMV deve ser considerada no diagnóstico diferencial de *blueberry muffin baby*. A acuidade diagnóstica é fundamental para o início precoce da terapêutica e avaliação de comorbilidades.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

- GAFFIN JM, GALLAGHER PG: Blueberry muffin baby (extramedullary hematopoiesis) due to congenital cytomegalovirus infection. Arch Pediatr Adolesc Med 2007;11:1102-3
- MEHTA V, BALACHANDRAN C, LONIKAR V: Blueberry muffin baby: a pictorial differential diagnosis. Dermatol Online J 2008;14(2):8
- STEHLEK EK, SÁNCHEZ PJ: Cytomegalovirus infection in fetus and neonate. Neoreviews 2005;6:38-43
- BOPANA SB, RIVERA LB, FOWLER KB, MACH M, BRITT WJ: Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. N Engl J Med 2001;344:1366-71

