

## INCIDÊNCIA DA DOENÇA DE INCLUSÃO CITOMEGÁLICA EM NECROPSIAS DE ROTINA

Thales de BRITO (1) e M. Lucila MILANESI (2)

### RESUMO

Foi levado a efeito estudo de incidência da doença de inclusão citomegálica em 239 necropsias de rotina de crianças cujas idades variavam de 0 a 12 anos de idade, tendo sido encontrados 20 casos desta infecção, portanto uma percentagem de 8,4% sôbre o total de necropsias. Em nosso material, tivemos 3 casos da forma generalizada da doença, o que representa 1,3% em relação ao total de necropsias e 15% do total de casos.

Não se observou diferença significativa quanto à freqüência da virose no grupo de menores de 3 meses contra o de 6 a 11 meses e 3 a 5 meses contra o de 6 a 11 meses. Por outro lado, verificou-se diferença significativa entre os grupos menores de 3 meses contra 3 a 5 meses e 3 a 5 meses contra 1 ano.

### INTRODUÇÃO

A doença de inclusão citomegálica, com seus característicos clínicos <sup>6, 10, 12, 20, 24</sup> e anátomo-patológicos <sup>2, 16, 19</sup> clássicos, foi observada entre nós, pela primeira vez, por FARIA <sup>3</sup> em necropsias de rotina. Muito embora êle suspeitasse que sua incidência em nosso meio fôsse relativamente grande, nenhum estudo comprobatório desta impressão foi levado a cabo.

A finalidade do presente trabalho é apresentar informações relativamente a êste último item.

### MATERIAL E MÉTODOS

No decurso de 239 necropsias de crianças cujas idades variavam de 0 a 12 anos, realizadas no Departamento de Patologia do Hospital Infantil (LBA) pelo mesmo patologista, foram retirados, além dos cortes padronizados de rotina, que abrangem os vários órgãos, biopsias da glândula parótida. Todo o material, incluído em parafina e cortado da ma-

neira usual numa espessura de 5 a 6 micra, foi corado pela hematoxilina-eosina. O diagnóstico da doença obedeceu ao conhecimento morfológico clássico da célula e inclusões que a caracterizam <sup>2, 16</sup> (Fig. 1).

Com o objetivo de comparar a percentagem de citomegalia nas idades de 3 meses, 3 a 5 meses, 6 a 11 meses e 1 ano (Quadro II), foi realizado o teste de  $\chi^2$ , sendo o nível de significância igual a 5%. Comparações duas a duas entre as idades foram feitas utilizando uma adaptação do método de SCHEFFÉ <sup>18</sup>:

$$\frac{p_i - p_j}{\sqrt{p_0 q_0 \left( \frac{1}{n_i} + \frac{1}{n_j} \right)}}$$

cujo valor crítico é dado por:

$$\sqrt{(k - 1) F_{k-1, \infty}}$$

e onde:  $p_i$  e  $p_j$  são, respectivamente, as percentagens nos dois grupos etários compara-

Hospital Infantil "Darcy Vargas" (LBA), Departamento de Estatística Aplicada da Faculdade de Higiene e Saúde Pública da U.S.P. (Prof. E. S. Berquó) e Instituto de Medicina Tropical (Prof. Dácio F. do Amaral).

(1) Patologista.

(2) Médica, Instrutora do Departamento de Estatística.

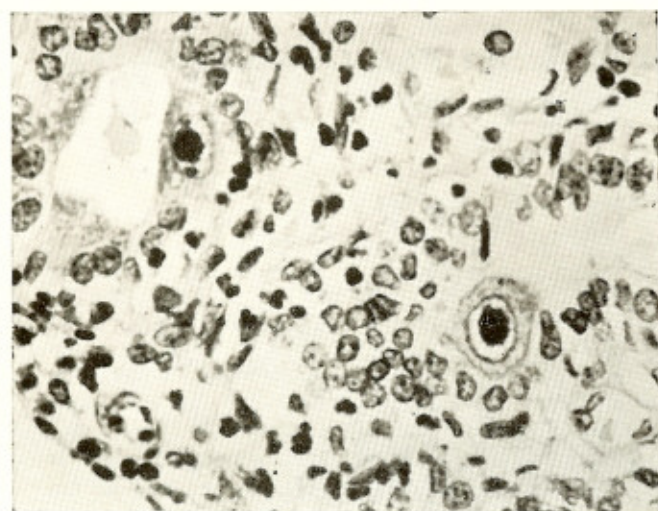


Fig. 1 — Morfologia de células de inclusão citomegálica em ductos excretores de parótida de criança com a forma localizada da doença. Notar o volume aumentado das células, a grande inclusão solitária nuclear e pontos basófilos no citoplasma, também representativos de inclusões. HE 480x.

dos;  $n_1$  e  $n_j$  são, respectivamente, os tamanhos dos dois grupos comparados;  $p_0 = \frac{19}{194}$ ,  $k$  é o número dos grupos (4) e  $F_{k-1, \infty}$  é dado na tabela da distribuição F para  $k-1$  e  $\infty$  graus de liberdade ao nível de 5%.

#### RESULTADOS

O Quadro I nos mostra a distribuição das necropsias realizadas, segundo a idade das crianças ao morrer, e a distribuição dos casos da doença de inclusão citomegálica.

QUADRO I

Necropsias realizadas e casos da doença de inclusão citomegálica

Idades	Necropsias realizadas	Nº de casos
< 4 semanas .....	29	—
4 semanas a 2 meses	48	1
3 a 5 meses .....	43	11
6 a 11 meses .....	45	6
1 ano .....	29	1
2 anos .....	21	—
3 anos .....	7	—
4 anos .....	6	1
5 a 12 anos .....	11	—
Total .....	239	20

Como vemos, com exceção do caso de uma criança de 4 anos, os demais estavam abaixo de 1 ano de idade. Também não se observou nenhum caso em recém-nascidos.

O valor de  $\chi^2$  encontrado para comparar as percentagens de casos nas idades < 3 meses, 3 a 5 meses, 6 a 11 meses e 1 ano foi de 67,8, o qual, para 3 graus de liberdade, foi significativo (valor crítico de  $\chi^2$  para 3 g. l. a 5% = 7,8).

A percentagem para 4 anos foi deixada de lado devido ao número muito pequeno de necropsias realizadas nesta idade.

Com o objetivo de explicar a significância encontrada foram realizadas comparações duas a duas entre as idades e encontrou-se o seguinte:

- grupo < 3 meses contra o grupo de 3 a 5 meses, foi significativamente diferente;
- grupo < 3 meses contra os grupos de 6 a 11 meses, e 1 ano não foi significativamente diferente;
- grupo 3 a 5 meses contra 6 a 11 meses não foi significativamente diferente;
- grupo 3 a 5 meses contra 1 ano foi significativamente diferente.

Não se observou comportamento diferente dos casos da doença no que se refere ao sexo e às estações do ano.

Como pode ser deduzido do Quadro I, a percentagem em relação ao total de necropsias foi de 8,4%. Em nosso material, tivemos 3 casos generalizados da doença, portanto uma percentagem de 1,3% em relação ao total de necropsias e de 15% em relação ao total de casos. Em nenhum deles o diagnóstico foi feito em vida. A "causa mortis" nos 20 casos foi variada.

#### QUADRO II

Necropsias realizadas, casos de doença de inclusão citomegálica encontrados segundo as idades e percentagem em relação ao número de necropsias nas diferentes idades

Idades	Necropsias realizadas	Nº de casos	
		Absoluto	%
< 3 meses . . . . .	77	1	1,3
3 a 5 meses . . . . .	43	11	25,6
6 a 11 meses . . . . .	45	6	13,3
1 ano . . . . .	29	1	3,4
Total . . . . .	194	19	9,8

#### DISCUSSÃO

A doença da inclusão citomegálica pode aparecer em recém-nascidos e natimortos, conforme as primeiras observações da literatura (RIBBERT <sup>apud</sup> 1). Nosso material não foi adequado para inquérito neste sentido.

A literatura mundial assinala incidência média de 8 a 32% de casos em necropsias de rotina <sup>8, 10, 11, 12, 14, 19</sup>, sendo que a forma generalizada da doença ocorre em apenas 1 a 2% dos casos. Tem predileção pelos prematuros <sup>12</sup>, mas não se observa incidência mais acentuada em determinadas estações do ano <sup>2</sup>. Alguns autores assinalam freqüente associação da doença com a coqueluche <sup>11, 20</sup>. Com exceção deste fato e do aparecimento, que é raro, da doença em adultos portadores de linfomas e outras afecções que sideram o SRE <sup>5, 15</sup>, não é notada sua tendência para acompanhar determinadas infecções.

A freqüência dos casos localizados e generalizados em nosso material não difere fun-

damentalmente daquele assinalado em outros países. A associação com a coqueluche não foi notada por nós.

Após o isolamento do vírus de casos humanos, feito por três grupos de pesquisadores aproximadamente na mesma época <sup>17, 21, 23</sup> e a comprovação que ele difere no que diz respeito a antigenicidade e infectividade daquele visto nos animais <sup>8, 13</sup>, o desenvolvimento de reações sorológicas pôde ser levado a cabo com interessantes resultados no que diz respeito a inquéritos epidemiológicos na população. Assim, ROWE <sup>17</sup> mostrou que anticorpos contra o vírus da doença de inclusão citomegálica estavam presentes no nascimento numa percentagem de 71% dos casos, caindo após 6 semanas para 29%. Após os 6 meses, eles eram demonstráveis em freqüência ascendente, a ponto de serem observados em 81% de adultos acima de 35 anos de idade. Aparentemente, segundo VERONESI <sup>22</sup>, este percentual não seria muito diferente daquele visto em nosso meio. Estes dados revelam que a doença, muito embora possa ser transmitida por via transplacentária <sup>9, 12, 20</sup>, é mais freqüentemente adquirida após o nascimento, depois dos 3 meses de idade, quando a criança perde a proteção dos anticorpos maternos e passa a responder com os seus às várias infecções que a acometem.

Estes fatos estão de acordo com os nossos achados que assinalam maior freqüência de casos da moléstia dos 3 aos 11 meses de idade.

O diagnóstico clínico não foi suspeitado em nenhum dos nossos casos. Entretanto, ele é possível em vida através do encontro da célula da inclusão citomegálica na saliva <sup>7</sup> e na urina <sup>4, 13</sup>. Segundo HOOFT & DELBEKE <sup>7</sup>, deve-se preferir o primeiro método.

#### SUMMARY

##### *The incidence of cytomegalic inclusion disease in routine necropsies.*

In 239 routine necropsies of infants and children dying between 0 to 12 years of age, twenty cases were found (8.4%). Three cases only were of the generalized form of the disease, which represents 1.3% of the necropsies studied. No significant difference in relation to frequency was seen in the group of children less than 3 months when tested against the group 6-11 months old. Also,

the same fact was observed when group 3-5 was tested against the group 6-11 months old.

On the other hand, significant difference was seen between the groups less than 3 months against 3-5 months old and 3-5 months against 1 year old.

There was no major incidence of the disease in relation to the sex. No particular seasonal incidence was found. Clinical and pathological studies of the series reported reveal no association of cytomegalic inclusion disease with a distinctive major disease.

#### REFERÊNCIAS

1. COWDRY, E. V. & SCOTT, G. H. — Nuclear inclusions suggestive of virus action in salivary glands of monkey *Cebus fatuellus* L. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 32:709-711, 1935.
2. FARBER, S. & WOLBACH, S. B. — Intranuclear and cytoplasmic inclusions ("protozoan like bodies") in the salivary glands and other organs of infants. *Am. J. Path.* 8:123-137, 1932.
3. FARIA, J. L. — Citomegalia em crianças: primeiros casos registrados no Brasil. *Rev. Paul. Med.* 50:153-160, 1957.
4. FETTERMAN, G. H. — A new laboratory aid in the clinical diagnosis of inclusion disease of infancy. *Am. J. Clin. Path.* 22:424, 1952.
5. FISHER, E. R. & DAVIS, E. — Cytomegalic inclusion disease in the adult. *New England J. Med.* 258:1036-1040, 1958.
6. GEAR, J.; KESSEL, I. & SICHEL, R. — Generalized cytomegalic inclusion disease: a review and a report of the isolation of virus from cases occurring in Johannesburg. *S.A. Medical J.* 36:8-15, 1962.
7. HOOFT, C. & DELBEKE, M. J. — Contribution à l'étude de la maladie des inclusions cytomegaliques. *Arch. franc. Pediat.* 17:914-920, 1960.
8. KUTTNER, A. G. & WANG, SHAO-HSUN — The problem of the significance of the inclusion bodies found in the salivary glands of infants and the occurrence of inclusion bodies in the submaxillary glands of hamsters, white mice and wild rats (Peiping). *J. Exper. Med.* 60:773-792, 1934.
9. LELONG, M.; LEPAGE, F.; LE TAN VINH-TOURNIER, P. & CHANY, C. — Le virus de la maladie des inclusions cytomegaliques. *Bull. Acad. Nat. Méd.* 144:28-32, 1960.
10. LEVIN, S. E. & KING, P. C. — Cytomegalic inclusion body disease in African infants. *S. A. Medical J.* 36:228-231, 1962.
11. McCORDOCK, H. A. & SMITH, M. G. — Intranuclear inclusions: incidence and possible significance in whooping cough and in a variety of other conditions. *Am. J. Dis. Child.* 47:771-779, 1934.
12. MEDEARIS, D. N. — Cytomegalic inclusion disease: an analysis of the clinical features based on the literature and six additional cases. *Pediatrics* 19:467-480, 1957.
13. MERCER, R. D.; LUSE, S. & GUYTON, D. H. — Clinical diagnosis of generalized cytomegalic inclusion disease. *Pediatrics* 11:502-514, 1953.
14. OEHME, J. — Klinik und Bedeutung der Zytomegalie. *Munchener Medizinische Wochenschrift.* 103:143-147, 1961.
15. PEACE, R. J. — Cytomegalic inclusion disease in adults: a complication of neoplastic disease of the hemopoietic and reticulo-histiocytic systems. *Am. J. Med.* 24:48-56, 1958.
16. PINKERTON, H. — The morphology of viral inclusions and their practical importance in the diagnosis of human disease. *Am. J. Clin. Path.* 20:201-207, 1950.
17. ROWE, W.; HARTLEY, J. W.; WATERMAN, S.; TURNER, H. C. & HUEBNER, R. J. — Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 92:418-424, 1956.
18. SCHEFFÉ, H. — A method for judging all contrasts in the analysis of variance. *Biometrika* 40:87-104, 1953.
19. SEIFERT, G. — Die Speicheldrüsenviruskrankheit Cytomegalie. *Med. Klin.* 54:1734-1741, 1959.
20. SMITH, M. G. & VELLIOS, F. — Inclusion disease or generalized salivary gland virus infection. *Arch. Path.* 50:862-884, 1950.
21. SMITH, M. G. — Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus (SGV) disease. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 92:424-430, 1956.
22. VERONESI, R. — Citomegalia. Revelação da presença dos VGS em crianças de São Paulo através de inquérito sorológico. *Rev. Hosp. Clín.* 14:249-255, 1959.
23. WELLER, T. H.; MACAULEY, J. C.; CRAIG, J. M. & WIRTH, P. — Isolation of intranuclear inclusion producing agent from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 94:4-12, 1957.
24. WELLER, T. H. & HANSHAW, J. B. — Virologic and clinical observations on cytomegalic inclusion disease. *New England J. Medicine* 266:1233-1244, 1962.

Recebido para publicação em 27 dezembro 1963.