

Programa de Vigilância Nacional da Paralisia Cerebral: infeções TORCH em crianças com paralisia cerebral nascidas em 2001-2010

Portuguese National Surveillance of Cerebral Palsy: TORCH infection in children with cerebral palsy born in 2001-2010

Teresa Folha¹, Daniel Virella², Ana Cadete³, Eulália Calado⁴, José Joaquim Alvarelhão⁵, Rosa Gouveia⁶, Teresa Gaia⁷, Carla Conceição⁸, Maria da Graça Andrada⁷; Programa de Vigilância Nacional da Paralisia Cerebral

m.teresa.folha@insa.min-saude.pt

(1) Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal.

(2) Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais do Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

(3) Serviço de Medicina Física e de Reabilitação, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal.

(4) Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal.

(5) Federação das Associações Portuguesas de Paralisia Cerebral, Lisboa, Portugal.

(6) Sociedade Portuguesa de Pediatria do Neurodesenvolvimento, Sociedade Portuguesa de Pediatria, Coimbra Portugal

(7) Centro de Reabilitação de Paralisia Cerebral Calouste Gulbenkian, Santa Casa da Misericórdia de Lisboa, Lisboa, Portugal.

(8) Consultora de Neuroimagiologia - Área de Neurociências, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

Resumo

As infeções TORCH são causa de perturbação neurosensorial grave no feto e recém-nascido, podendo ser causa ou associar-se à paralisia cerebral (PC). Os registos do Programa de Vigilância Nacional da Paralisia Cerebral (PVNPC) foram usados para identificar e caracterizar, aos 5 anos de idade, as crianças com PC e infeção TORCH, nascidas em 2001-2010, e estimar a frequência desta associação em Portugal. Foi estimada a prevalência da associação da PC à infeção TORCH em 5,8% (IC95% 4,64-7,29). Os agentes infecciosos mais frequentemente registados foram: citomegalovirus (45 casos), vírus da imunodeficiência humana (15 casos) e *Treponema pallidum* (6 casos), a grande maioria em crianças nascidas em Portugal. Nas crianças com PC e infeção TORCH predomina o tipo clínico de PC espástica bilateral com 4 membros afetados, sendo frequentes morbilidades e défices associados. Na ressonância magnética encefálica é mais frequente o predomínio das lesões do 1º e 2º trimestres da gestação. A prevenção primária, parece ter maior potencial de sucesso quando pré-natal, no início da gestação ou na transmissão perinatal. A elevada suspeição clínica e epidemiológica poderá aumentar o sucesso da prevenção terciária. Os dados da vigilância epidemiológica nacional ajudam a entender e aplicar estratégias de prevenção na PC associada à infeção TORCH.

Abstract

TORCH infection causes severe foetal and neonatal disease and neurological disorders, such as cerebral palsy (CP) may occur. Data from the Portuguese National Surveillance of Cerebral Palsy (PVNPC) are used to characterize, at 5 years of age, children with CP born 2001-2010 with TORCH infection and to estimate the prevalence of the the association in Portugal. The prevalence of the association of CP with TORCH infection was estimated in 5.8% (95%CI 4.64-7.29). The infectious agents most frequently registered were cytomegalovirus (45), HIV (15) and *Treponema pallidum* (6), the large majority are children born in Portugal. The predominant clinical type in children with CP and TORCH infection is bilateral spastic CP with 4 affected limbs, frequently with associated morbidity and functional impairments. Cranial magnetic resonance shows mostly

predominant lesions originated in the 1st and 2nd trimester of pregnancy. These results highlight the potential for primary prevention, with higher potential for success in cases of either prenatal or early gestational infection or perinatal transmission; high clinical and epidemiological suspicion can increase the success of tertiary prevention. Data from national epidemiologic surveillance contribute to better understand and implement strategies to prevent CP associated to TORCH infection.

Introdução

A paralisia cerebral (PC) é um conjunto amplo de condições clínicas permanentes, mas não inalteráveis, com afectação da função motora, movimento e/ou postura, devidas a interferência/lesão/anomalia não progressiva do desenvolvimento do cérebro imaturo (*Surveillance of Cerebral Palsy in Europe - SCPE*) (1). É a deficiência motora mais comum na infância, persistindo na adolescência e idade adulta. Condiciona esforço familiar e social relevantes e um gasto avultado de recursos.

A vigilância epidemiológica da PC proporciona um indicador importante dos cuidados de saúde maternos e perinatais (2). Portugal conta desde 2006 com o Programa de Vigilância Nacional da Paralisia Cerebral (PVNPC), o primeiro registo de PC com dimensão nacional na Europa, associado desde 2007 à SCPE e, desde 2016, ao *Joint Research Centre* da Comissão Europeia, integrando a Plataforma Europeia de Registos de Doenças Raras. Desde abril de 2018, o Instituto

artigos breves_ n. 2

Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge integra o consórcio que suporta o PVNPC, contribuindo para a vertente científica e a articulação com outros programas de registo e vigilância.

A associação da PC com infeção por citomegalovirus (CMV) está estudada (3), mas a associação ao conjunto das infeções TORCH carece de caracterização quanto à sua frequência, gravidade clínica e funcional, e factores de risco associados.

_Objetivos

Caracterizar as crianças com PC nascidas na década de 2001-2010 com infeção TORCH e estimar a frequência da associação.

_Métodos

O PVNPC desenvolve a vigilância activa de casos de PC em Portugal, fazendo o seu registo e caracterização na idade recomendada de 5 anos de idade, seguindo o protocolo comum da SCPE (4), que inclui a definição e classificação da PC, instrumentos de avaliação funcional, imagiológica (5) e de morbilidade associada. Para os efeitos deste estudo, consideraram-se infeções TORCH as definidas pela Rede Nacional de Vigilância Laboratorial e Clínica de Infeções Congénitas (TORCHnet) (6). Foram estudados os casos de PC notificados ao PVNPC até setembro de 2018, nascidos em 2001-2010, avaliados em 2006-2016. Foram estimadas proporções e *odds ratio* (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC95%); compararam-se proporções com testes qui-quadrado e exato de Fisher, conforme adequado. Foram usados os programas IBM SPSS Statistics V25 e OpenEpi (7).

_Resultados

Foram notificadas ao PVNPC 1731 crianças com PC nascidas entre 2001 e 2010, 125 não nascidas em Portugal (7,2%). Obteve-se informação sobre infeção TORCH em 1202/1731 casos (69,4%), 60/1202 não nascidas em Portugal (5,25%). Identificaram-se 70/1202 crianças com registo de infeção TORCH (5,8%; IC95% 4,64-7,29), correspondendo a 63/1142 nascidos em Portugal (5,5%; IC95% 4,34-7,0) e 7/60 não nascidos em Portugal (11,7%; IC95% 5,77-22,18) ($p=0,047$).

As infeções identificadas estão referidas na [tabela 1](#). Os agentes mais frequentemente registados foram o CMV (45 casos

[40 nascidos em Portugal], 3 em coinfecção), o VIH (15 casos [13 nascidos em Portugal], 2 em coinfecção) e o *Treponema pallidum* (6 casos, todos nascidos em Portugal).

A ressonância magnética (RM) encefálica (802/1202 casos) revela padrões de lesão diferentes ($p<0,001$), sendo nas crianças com PC e infeção TORCH mais frequentes as lesões do 1º e 2º trimestres (anomalias congénitas) (40% vs. 11,7%) e as classificadas em Diversos (32,5% vs. 10,2%) ([tabela 2](#)). O padrão de tipos clínicos de PC é diferente ($p=0,002$), sendo mais frequente nas crianças com infeção TORCH a PC espástica bilateral com afectação de 4 membros (59,4% vs. 35,9%; OR 2,6; IC95% 1,59-4,32). A epilepsia é mais frequente nas crianças com PC e infeção TORCH (55,6% vs. 43,6%; OR 1,6 IC95% 0,97-2,72; $p=0,042$). São também mais frequentes e mais graves os défices neurossensoriais e cognitivo.

As crianças com PC e infeção TORCH nasceram mais frequentemente de mães mais jovens ($p=0,001$), de gestação de termo e leves para a idade gestacional (37% vs. 17%; $p<0,001$).

Tabela 1: Agentes de infeções TORCH identificadas em crianças com paralisia cerebral nascidas em 2001-2010, registadas no Programa de Vigilância Nacional da Paralisia Cerebral.

Agentes referidos no registo	n	%
Citomegalovirus (CMV)	42	60
CMV + Vírus da Imunodeficiência Humana	2	2,9
CMV + Vírus da rubéola	1	1,4
Vírus Herpes simplex	2	2,9
Vírus da Imunodeficiência Humana	12	17,1
Vírus da rubéola	2	2,9
<i>Treponema pallidum</i>	6	8,6
<i>Toxoplasma gondii</i>	1	1,4
Apenas referida infeção do grupo TORCH	2	2,9
Total	70	100

Tabela 2: Classificação da ressonância magnética em crianças com paralisia cerebral nascidas em 2001-2010, registadas no Programa de Vigilância Nacional da Paralisia Cerebral com e sem referência a infeção TORCH.

Padrão predominante de lesão na ressonância magnética	Infeção TORCH (n=40)	Não Infeção TORCH (n=762)
A – Malformações: padrões do 1º e 2º trimestres	16 (40%)	89 (11,7%)
B – Lesão predominante da substância branca: padrões precoces do 3º trimestre	4 (10%)	309 (40,6%)
C – Lesão predominante da substância cinzenta: padrões tardios do 3º trimestre	6 (15%)	243 (31,9%)
D – Diversos (<i>miscellaneous</i>)	13 (32,5%)	78 (10,2%)
E – Normal	1 (2,5%)	43 (5,6%)

Classificação da ressonância magnética em idade pós-neonatal, baseada no padrão predominante de lesão que possa provocar o padrão clínico predominante da paralisia cerebral ⁽⁵⁾.

_Discussão

A prevalência de infeção TORCH registada em Portugal nas crianças com PC foi de cerca de 6%, possivelmente mais frequente entre os casos não nascidos em Portugal. Em Portugal existem dados actuais e abrangentes referentes à infeção congénita e perinatal por CMV na população geral de recém-nascidos, estimada em $6,6 \times 10^5$ (IC95% 4,81-8,92) ⁽⁹⁾. Apesar de ser uma estimativa referente apenas a CMV e de reflectir provavelmente subdiagnóstico e subnotificação, é a infeção TORCH mais frequente, sugerindo que, nas crianças com PC, a associação é muito mais frequente do que na população em geral.

Existe a percepção de que, no seu conjunto, infeção TORCH seja uma condição subdiagnosticada, quer na população em geral quer nas crianças com PC, pois é de difícil confirmação, particularmente quando se investiga tardiamente a etiologia da PC, dada a heterogeneidade e carácter multifactorial dos agentes, da apresentação clínica e do padrão neuroimagiológico.

A PC espástica bilateral com afectação de 4 membros é o tipo clínico mais frequente nas crianças com infeção TORCH (59,4%), estimando-se que esta forma muito grave de PC tenha uma possibilidade cerca de 2,5 vezes maior de ocorrer quando a PC se associa à infeção TORCH. Apesar de se tratar do tipo clínico típico da criança com PC nascida a termo ⁽⁴⁾, estas crianças com PC e infeção TORCH raramente apresentam clínica de hipóxia perinatal e a RM mostra

maioritariamente lesões predominantes com origem no 1º e no 2º trimestres da gestação, sugerindo o efeito directo e precoce dos agentes no encéfalo em desenvolvimento.

Os agentes registados mais frequentemente (CMV, VIH, sífilis) sugerem poder haver potencial de prevenção da transmissão vertical e da gravidade da afeção se houver diagnóstico e tratamento precoces. As lesões encontradas na RM (*vide supra*) sugerem maior potencial de sucesso se o tratamento ocorrer precocemente, antes ou no início da gestação; no entanto, nas situações de risco ou de certeza de transmissão perinatal (sífilis, VIH, CMV), o tratamento específico logo após o nascimento poderá estar fortemente recomendado. As características identificadas que potencialmente permitiriam identificar gestações e crianças em risco (mães jovens, recém-nascidos de termo e leves para a idade gestacional, anomalia congénita encefálica) abrem alguma expectativa de poderem contribuir para o diagnóstico e para a intervenção precoces.

_Conclusões

Sendo a proporção de casos graves de PC mais frequente do que nas crianças com PC sem infeção TORCH, é importante haver elevada suspeição clínica e epidemiológica para permitir a sua prevenção (primária e secundária) e iniciar precocemente a intervenção de reabilitação. A vigilância epidemiológica da PC permite obter informação rigorosa para auxiliar a suspeição clínica e a planificação de cuidados.

Referências bibliográficas:

- (1) Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(12):816-24. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2000.tb00695.x>
- (2) EURO-PERISTAT Project with SCPE and EUROCAT. European perinatal health report: health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010. May 2013. <http://www.europeristat.com/reports/european-perinatal-health-report-2010.html>
- (3) Dakovic I, da Graça Andrada M, Folha T, et al. Clinical features of cerebral palsy in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18:618-23.
- (4) Virella D, Folha T, Andrada MG, et al. Vigilância nacional da paralisia cerebral aos 5 anos de idade: crianças nascidas entre 2001 e 2007. 2ª ed. Lisboa: Federação das Associações Portuguesas de Paralisia Cerebral, 2017.
- (5) Himmelmann K, Horber V, De La Cruz J, et al.; SCPE Working Group. MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy: development, reliability, and recommendations. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59:57-64. Epub 2016 Jun 21. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13166>
- (6) Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Rede Nacional de Vigilância Laboratorial e Clínica de Infecções Congénitas | TORCHnet [Em linha]. (consult. 26/9/2018). <http://www.insa.min-saude.pt/category/areas-de-atuacao/doencas-infeciosas/rede-nacional-de-vigilancia-laboratorial-e-clinica-de-infecoes-congenitas/>
- (7) Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version 2.3.1. [Em linha] [consult. 26/9/2018]. www.openepi.com
- (8) Paixão P, Brito MJ, Virella D, et al. Maternal recurrent CMV infection associates with symptomatic congenital infection in the offspring: data from the surveillance of congenital cytomegalovirus infection in Portugal. 2018. (no prelo)