

Mononucleose Infecciosa: Conceito, Diagnóstico e Tratamento

Pedro Rodrigues Sant'Ana Jr.

Introdução

A mononucleose infecciosa é uma infecção esporádica aguda que comumente afeta jovens adultos. É acompanhada por uma febre irregular, faringite severa, adenopatia e esplenomegalia.

O diagnóstico clínico da síndrome de mononucleose infecciosa em adultos jovens, foi feita por Sprunt e Evans, em 1920. Estes autores empregaram o termo para identificar uma doença aguda de adultos jovens, com febre, prostração, faringite, amigdalite, linfadenomigalia generalizada e esplenomegalia. Suspeitou-se de uma etiologia viral, mas só em 1958 é que se conseguiu estabelecer uma relação causal entre o vírus de Epstein-Barr e a mononucleose infecciosa. A primeira indicação para essa associação surgiu durante uma investigação feita por Henle e Henle, sobre a natureza do linfoma de Burkitt da África, uma doença linfoproliferativa maligna, descrita em crianças residentes na África Central, e associado ao vírus de Epstein-Barr. Os autores citados estavam conduzindo um inquérito sorológico entre várias populações, à procura de anticorpos contra as células do tumor de Burkitt, empregando o soro de um técnico de laboratório com controle negativo. O soro do técnico, que não reagia com células do linfoma de Burkitt da África anteriormente, tornou-se reator após uma doença diagnosticada como mononucleose infecciosa. Trabalhos posteriores particularmente entre universitários, demonstraram o papel central do vírus de Epstein-Barr, na patogenia da mononucleose infecciosa. Além disso, trabalhos realizados em outras populações demonstraram que a infecção pelo vírus de Epstein-Barr também está associada ao carcinoma nasofaríngeo, uma doença maligna que sofre influência genética.

A descoberta pela EBV como causador do mononucleose infecciosa levou ao estabelecimento de uma linhagem de células linfóides contendo o EBV característico. Significamente as tentativas anteriores de estabelecimentos de uma linhagem de células linfóides a partir do sangue do técnico de laboratório haviam sido malsucedidos, e soros obtidos antes do surgimento da mononucleose infecciosa tinham resultado em títulos anti-EBV de 1:10 e um resposta heterófila negativa. Após o surgimento da mononucleose infecciosa clínica, os títulos anti-EBV e dos heterófilos subiram. Com base nesses achados reveladores, Henle e colaboradores estudaram soros de vários estudantes da Universidade de Yale, onde estava em progresso um estudo prospectivo da doença há muitos anos.

Artigo de conclusão de curso de pós-graduação em Hematologia Laboratorial (junho de 2006 a junho de 2007).

AC&T. Rua Bonfá Natale nº 1860. CEP 15.020-130 – São José do Rio Preto, SP.

Em todos os casos de mononucleose infecciosa, os títulos anti-EBV e dos heterófilos elevaram-se conjuntamente, a partir de um valor basal negativo. Mais interessante ainda foi a observação de que o título anti-EBV permanecia persistentemente elevada em contraste com a natureza transitória da resposta dos heterófilos.

Outros artigos proporcionaram mais evidências soro epidemiológicas para o papel do EBV na mononucleose e podem ser assim sumarizadas:

- 1- A mononucleose infecciosa ocorre apenas em indivíduos que não possuem anticorpos anti EBV, por outro lado, anticorpos anti-EBV, se presentes, conferem uma imunidade ao indivíduo por toda a sua vida.
- 2- Existe uma íntima relação entre as manifestações clínicas da doença e o surgimento seqüencial de uma série de anticorpos anti EBV, sendo eles: anticorpos anticapsídeo viral do EBV (VCA), o anticorpos anti-antígeno precoce do EB (EA) e anticorpos anti-antígeno nuclear do EBV (EBNA). No desenvolvimento de alguns anticorpos, uma resposta imune primária, consistindo de anticorpos da classe IgM, precede claramente a resposta imune secundária que consiste de anticorpos da classe IgG, segundo padrões observados durante a primeira exposição do sistema imune a maioria dos antígenos.

Sumarizando, existe forte evidência em favor do papel etiológico do EBV na mononucleose infecciosa.

Diagnóstico Laboratorial

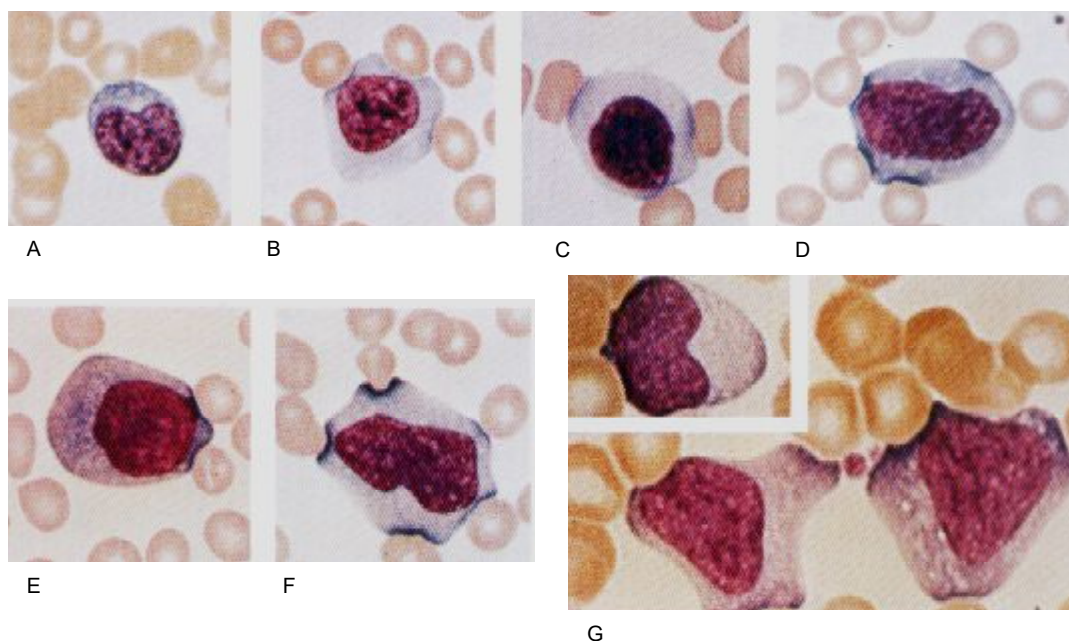
Células do Sangue

O aspecto característico da mononucleose infecciosa é o pleomorfismo das células mononucleares encontradas no sangue. Além das linfocitoses e monócitos anormais, são observadas grandes células mononucleais que comumente não estão presentes no sangue. Embora inespecíficos, pois podem ser detectados no sangue de pacientes com diversas outras doenças, inclusive infecções virais, tais células são um aspecto proeminente da mononucleose infecciosa. As células anormais variam enormemente em termos de tamanho e forma. Elas possuem um núcleo que pode ser oval, uniforme, ou ligeiramente lobulado, e citoplasma que, mais freqüentemente é agranular e vacuolado ou espumoso. A cromatina nuclear forma uma rede grosseira de filamentos e massas, não estando claramente diferenciadas da paracromatina. A identidade dessas células são linfócitos T ativos e altamente diferenciados, sendo que apenas linfócitos B são infectados pelo EBV.

Em sua maioria, os linfócitos atípicos observados na mononucleose infecciosa são linfócitos T policlonais. A proliferação desses linfócitos atípicos parece ser estimulada pelo seu reconhecimento dos antígenos determinados pelo vírus no linfócito B contendo genoma EBV. A rápida proliferação destes linfócitos T ativados é, por sua vez, responsável pelas grandes quantidades de células

atípicas observadas no sangue periférico, bem como a linfadenopatia generalizada e hepatoesplenomegalia.

Porém quando observamos linfócitos “típicos” é impossível diferenciá-los em linfócitos B ou T apenas com base na morfologia. Já os linfócitos “atípicos” consistem em sua maioria de linfócitos “T”. Embora muito popular o termo “atípico” é um tanto quanto inadequado para designar esse tipo de linfócito, pois na verdade tratam-se de linfócitos normais e ativados desempenhando sua função imune.



A a F, Mononucleose infecciosa: linfócitos exibindo níveis crescentes de atipia; A, tipo I de Downey, B e C, tipo II de Downey; D, E e F, tipo III de Downey.
G, Linfócitos do sangue de paciente com mononucleose infecciosa.

Anticorpos Específicos para EBV

Durante a infecção aguda com EBV e na convalescença, o paciente produz anticorpos contra vários antígenos específicos do vírus e determinados por ele, numa seqüência definida e previsível. Anticorpos anti VCA são os primeiros a surgir, inicialmente IgM, e depois IgG. Os anticorpos da classe IgM provavelmente surgem durante o período de incubação, fazem um pico durante a segunda semana da enfermidade e em seguida declinam rapidamente. Os anticorpos IgG anti-VCA atingem um pico 2 a 3 semanas após suas predecessoras da classe IgM persistem durante toda a vida, e estão associados a uma imunidade permanente contra o EBV. De 80% a 85% dos pacientes também apresentam uma resposta temporária ao componente difuso (D) do antígeno precoce (EA) do EB, fazendo um pico durante a segunda ou terceira semana. Sistemas rápidos de teste utilizando antígenos recombinantes do EBV e tecnologias foram criados para uso em laboratórios clínicos. Certamente nenhum destes anticorpos está relacionado aos anticorpos heterófilos transitórios discutidos na próxima seção.

Anticorpos Heterófilos

Existe um teste sorológico diagnóstico para a mononucleose infecciosa desde que Paul e colaboradores descobriram que o soro de pacientes com mononucleose infecciosa contém aglutininas contra eritrócitos de carneiro. Estes autores denominaram o anticorpo “heterófilo”, por reagir com um antígeno-heterólogo, que obviamente não promoveu sua produção.

O anticorpo heterófilo é uma globulina da classe IgM que, em alguns estudos tem apenas cadeias leves lâmbda. Apesar de sua estrutura relativamente homogênea, fica evidente alguma heterogeneidade da especificidade antigênica.

No teste de anticorpos heterófilos, o soro do paciente é aquecido durante 30 minutos a 56°C, para destruição do complemento. Há necessidade apenas 0,1ml de uma suspensão a 2% de eritrócitos de carneiro, lavados previamente com solução salina. Diluições seriadas do soro, variando de 1/7 a 1/7168 são misturadas a iguais volumes da suspensão dos eritrócitos a 2%. Após agitados, permite-se que os tubos de ensaio repousem à temperatura ambiente por 2 horas. Em seguida, os tubos são agitados novamente, até que o sedimento tenha sido ressuspenso. A aglutinação dos crepúsculos indica a presença do anticorpo heterófilo no tubo. A maior diluição detectada a olho nu, ou com objetiva de baixo aumento do microscópio, é tomada como ponto terminal. Na presença de achados clínicos e hematológicos sugestivos de mononucleose infecciosa um título de 1:224 ou superior pode ser interpretado como confirmatório do diagnóstico.

Tratamento

Desconhece-se uma terapia específica para a mononucleose infecciosa. Os antibióticos de nade valem, a menos que o paciente esteja sofrendo de uma faringite estreptocócica superposta. Adrenocortesteróides podem ter efeitos dramáticos sobre a doença, com uma pronta redução da febre e visível redução da hiperplasia linfática, comumente dentro de 24 horas. O uso de esteróides pode estar indicado em pacientes com anemia hemolítica, trombocitopenia imune, complicações neurológicas progressivas e obstrução incipiente das vias respiratórias.

Estudantes de segundo grau tratados ambulatorialmente com aciclovir viral não se saíram clinicamente melhor que os estudantes que receberam placebos, com medicação.

Assim, a terapia para a mononucleose infecciosa é amplamente sintomática e auxiliar, exceto, e as durações médias da febre, perda de peso, inflamação da garganta, edema tonsilar e faltas a escola ou a trabalho foram reduzidas, embora nenhuma mensuração isolada tenha sido estatisticamente diferente entre os dois grupos de pacientes.

A terapia para a mononucleose infecciosa é amplamente sintomática e auxiliar, exceto pelo uso intravenoso de esteróides em casos de obstrução eminente das vias respiratórias. O isolamento do paciente não se justifica, porque não foi observada uma infecção cruzada sob circunstâncias ordinárias, embora alguns pacientes afirmam que a ruptura esplênica é extremamente improvável, sendo desta maneira desaconselhável a prática de esportes.

Resumo

A mononucleose infecciosa é uma infecção esporádica aguda que comumente afeta jovens adultos. É acompanhada por uma febre irregular, faringite severa, adenopatia e esplenomegalia. Os achados laboratoriais característicos são: uma linfocitose absoluta com muitas células “atípicas”, anticorpos antieritrócitos heterófilos e elevação dos títulos contra o vírus de Epstein-Baar (EBV).

Palavras chaves: Mononucleose Infecciosa, células atípicas, Epstein-Baar

Referências Bibliográficas

- 1 – Wintrobe M, Lee R., Bithel T., Foster J., Lukens J. Wintrobe Hematologia Clínica 65:1811, 1812, 1813, 1892; 1988
- 2 – Youmans G., Paterson P., Sammers H.; Bases Biológicas e Clínicas das Doenças Infecciosas. 23: 295-298; 1983
- 3 – Naoum P.C., NaoumF.A.; Hematologia Laboratorial Leucócitos; 3:64-65; 2006
- 4 – Wallach J.; Interpretação de Exames de Laboratório; 15: 855; 1999
- 5 – Lima Oliveira A.; Soares J.; Greco J.; Galezz J. Cançado J.; Métodos de Laboratório aplicados à clínica. 14: 302-3003; 1974
- 6 – Hayhoe F.; Flemans R. J.; Atlas Colorido de Citologia Hematológica. 3:210; 1999.