RPDI
Setembro > Dezembro 2009 / Vol. 5 > N.º 3

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Mononucleose infecciosa – forma rara de apresentação

Infectious mononucleosis – uncommon presentation

/ **Ana Brito Dias**[1] / **Cláudia Nazareth**[2]
/ **Lurdes Correia**[1] / **Helena Alves**[3]
/ **Eduardo Serra**[4] / **Eugénia Ferreira**[3]
/ **Nuno Silva**[5] / **Saraiva da Cunha**[6]
/ **A. Meliço-Silvestre**[7]

[1] Interna do Internato Complementar de Medicina Interna dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[2] Interna do Internato Complementar de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[3] Assistente Hospitalar do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[4] Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[5] Assistente Hospitalar de Medicina Interna dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[6] Chefe de Serviço de Doenças Infecciosas e Director do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[7] Chefe de Serviço de Doenças Infecciosas e Director da AGI Médica II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Serviço de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Correspondência:

Ana Brito Dias
Serviço de Medicina III
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra

Telefone: +351239400400
e-mail: peq99@hotmail.com

/ Resumo

A Mononucleose infecciosa é uma doença comum na prática clínica, cuja evolução é habitualmente benigna, sendo as complicações raras. Os autores descrevem um caso clínico que teve como complicação anemia hemolítica auto-imune grave, situação rara que ocorre em aproximadamente 2% (0.5 a 3 %) dos casos.

Palavras-chave: *mononucleose infecciosa, anemia hemolítica, icterícia.*

/ Abstract

Infectious mononucleosis is a common disease, usually with a benign course. There are some uncommon presentations and rare complications. Here we describe a case of a man who presents with acute infectious mononucleosis and a severe hemolysis, a rare complication that occurs in about 2% of cases (0.5 to 3%).

Key-words: infectious mononucleosis, hemolytic anemia, jaundice.



/ Introdução

A Mononucleose infecciosa (MI), entidade nosológica cujo agente etiológico é o vírus Epstein-Barr, da família Herpesviridae, pode ter várias formas de apresentação clínica. A apresentação clássica é caracterizada por amigdalite pultácea, adenopatias cervicais, esplenomegalia, linfocitose reactiva e hepatite ligeira.[1, 2] A maioria dos casos evolui sem complicações, necessitando apenas de tratamento sintomático, em ambulatório. No entanto podem surgir complicações, tais como ruptura esplénica, colestase, obstrução das vias aéreas e anemia hemolítica auto-imune.[3]

/ Caso clínico

Doente do sexo masculino, de 19 anos, caucasiano, nacionalidade portuguesa, estudante, que no dia 8 de Outubro de 2007 recorreu ao Serviço de Urgência por febre vespertina, calafrios, odinofagia e cefaleia holocraniana com 4 dias de evolução e colúria desde o dia anterior. Logo no 2.º dia de doença tinha procurado auxílio médico, tendo sido medicado com amoxicilina/ácido clavulânico e paracetamol.

Ao exame objectivo apresentava-se febril (39,6ºC), francamente ictérico, com poliadenopatias cervicais bilaterais, submandibulares e axilares, indolores à palpação, não aderentes aos planos profundos e de consistência fibro-elástica. A orofaringe apresentava-se hiperemiada e os sinais vitais eram normais (TA: 136/68 mm Hg, FC: 94/min). O abdómen era doloroso à palpação profunda no hipocôndrio direito, não sendo evidentes organomegalias; o restante exame físico, incluindo o neurológico, era normal.

Analiticamente destacavam-se: bilirrubina total 10,9 mg/dl (fracção directa 3,5 mg/dl), gama-glutamiltransferase (GGT) 317 U/l, alanina aminotransferase (ALT) 140 U/l, aspartato aminotransferase (AST) 140 U/l, lactato desidrogenase (LDH) 1120 U/l, hemoglobina (Hb) 13 g/dl com macrocitose, leucocitose com múltiplos linfócitos activados e plaquetas normais. O Monoteste foi positivo. As análises de rotina no dia seguinte mostraram uma anemia com Hb de 9.9 g/dl, VGM de 90.1 fl, leucócitos de 12, 2 G/l, bilirrubina total de 26.1 mg/dl (directa 11.2), LDH de 1605 U/l. A ecografia abdominal evidenciou um fígado de dimensões aumentadas, conglomerado adenopático no hilo hepático, o maior com 4.3 cm de diâmetro e esplenomegália homogénea de 16 cm. Neste contexto foi efectuado estudo para anemia hemolítica (haptoglobina inferior a 0.07, contagem de reticulócitos 2,38%, ferritina 3384 e

teste de Coombs directo positivo – monoespecífico C3d). Foram-lhe administrados 80 mg de metilprednisolona I.V. em toma única, para depois iniciar prednisolona por via oral na dose de 1 mg/Kg (60 mg). No 3.º dia de internamento o doente apresentava-se apirético, mantendo bom estado geral, mas com agravamento da icterícia cutâneo-mucosa. O controlo analítico evidenciou uma bilirrubina total de 30 mg/dl (directa 15 mg/dl), LDH de 1630 U/l e Hb de 9.8 g/dl. Foram doseados os factores V e VII da coagulação (para excluir falência hepática aguda) cujos valores se apresentavam dentro da normalidade. Nesta fase, os testes de hemólise revelaram aglutininas a frio: anti-i cujo título era superior a 1/16384 e anti-I, título 1/2048.

Em controlo clínico posterior houve agravamento dos parâmetros, com a Hb a atingir os 7.1 g/dl.

Foram solicitados exames complementares de diagnóstico para excluir outras causas infecciosas (leptospirose, toxoplasmose, infecção por Citomegalovírus, sífilis, infecção por *Mycoplasma pneumoniae, Legionela, Echovírus*, vírus *Coxsackie A* e *B*), doenças linfoproliferativas e doenças auto-imunes.

Tendo em conta a anemia hemolítica auto-imune por anticorpos a frio e o seu agravamento decidiu-se transferir o doente para um quarto aquecido (> 37ºC), mantendo a corticoterapia, na tentativa de diminuir a hemólise. Verificou-se então estabilização progressiva da hemólise, com elevação gradual dos eritrócitos circulantes e diminuição dos valores de bilirrubina, apresentando o doente, pelo 10.º dia de internamento hemoglobina de 9.4 mg/dl, bilirrubina total de 2,5 mg/dl e LDH de 396 U/l e título do anticorpo anti-i 1/8192.

O doente teve alta referenciado para Consulta Externa; na última avaliação encontrava-se assintomático, sendo o exame objectivo negativo e analiticamente apresentava valores de hemoglobina normal (13.5 g/dl), e restantes análises sem alterações.

/ Discussão

Este doente apresentou as manifestações clássicas da doença: febre, fadiga, amigdalite, adenopatias (Drusenfieber) e esplenomegalia. Estes sãos os sintomas e sinais descritos como mais frequentes em todas as séries[4, 5] podendo ainda haver, menos frequentemente, sintomas como calafrios, náuseas, vómitos, desconforto abdominal, tosse, artralgias e sinais como hepatomegalia, petéquias no palato, icterícia e exantema.[1, 3, 6]

Foi medicado inicialmente com amoxicilina e ácido clavulânico, o que poderia ter levado ao desenvolvimento de um exantema pruriginoso, habitualmente descrito nos doentes com MI medicados com ß-lactâmicos.[1, 3]. Novos estudos indicam que apenas uma minoria desenvolve esse exantema[1].

A orofaringe apresentava apenas hiperemia, porém a amigdalite na MI pode ser exsudativa, e as secreções podem ser muco-purulentas ou terem aspecto necrótico. Obstrução aérea e abcesso amigdalino são complicações raras desse processo.[1, 3]

O diagnóstico foi efectuado através da apresentação clínica, alterações hematológicas (linfocitose e presença de linfócitos atípicos), positividade dos anticorpos heterófilos no soro (Monoteste positivo) e serologia específica positiva para EBV. Os anticorpos heterófilos são anticorpos que reagem com antigénios de outras espécies – podem aglutinar hemácias de ovelhas (teste de Paul-Bunnel), de cavalos (Monoteste) e de outros (boi e cabra). Outros testes rápidos são feitos por ELISA. Esses métodos rápidos têm sensibilidade e especificidade de 85 e 100% respectivamente. Os resultados falsos negativos são frequentes no início dos sintomas (25% na 1.ª semana, 5 a 10% na 2.ª e 5% na 3.ª). Num doente com clínica sugestiva o teste pode ser repetido se o primeiro for negativo logo no início dos sintomas. Falsos positivos foram descritos em doentes com leucemia, linfoma, cancro do pâncreas, lúpus eritematoso sitémico, infecção VIH e rubéola. Também podem persistir por mais de um ano após MI.[1, 2, 3]

Em relação à serologia específica, os testes detectam: 1) anticorpo contra o antigénio VCA (viral capsid antigen) tipos IgG ou IgM; 2) anticorpo contra o antigénio nuclear (EBNA), IgG, que aparece após as 6 semanas do início dos sintomas; 3) o antigénio precoce, IgG, presente no início da doença; e, 4) o anticorpo sérico IgA detectado por citometria de fluxo. Este último ainda não tem um papel definido no diagnóstico da MI.[1,2,3]

O diagnóstico diferencial com outras síndromes mononucleósicas deve ser realizado quando persistem dúvidas devido a uma apresentação menos típica, à ausência de anticorpos heterófilos ou mesmo quando há um terreno epidemiológico que o justifique. A linfocitose e os linfócitos atípicos não são exclusivos de infecção por EBV, sendo também comuns na infecção primária por Citomegalovírus (causa mais comum de mononucleose com anticorpos heterófilos negativos), infecção primária por Herpes vírus humano 6, infecção primária por VIH, toxoplasmose, hepatite viral aguda e rubéola, bem como nas reacções a medicamentos (ex: fenitoína e sulfamidas).[2]

O tratamento é de suporte, estando indicado o repouso e evicção de actividades físicas intensas, pelo risco de ruptura esplénica. Nalguns casos, o quadro apresenta-se de forma mais grave ou com complicações que requerem internamento para vigilância e tratamento hospitalar. Este caso ilustra uma complicação rara, presente em cerca de 2% dos casos, a anemia hemolítica auto-imune. O doente já no primeiro dia apresentava um VGM elevado, que pode ser explicado pela presença de eritrócitos jovens em circulação devido ao aumento de produção de hemácias. Os sinais importantes para a avaliação inicial da anemia hemolítica foram a reticulocitose, a hiperbilirrubinemia, a elevação do LDH, e a diminuição dos valores da haptoglobina. O teste de Coombs directo confirmou ser uma anemia hemolítica auto-imune e a presença das crioaglutininas revelou a patogénese dessa anemia. Outros sinais de anemia hemolítica presentes neste caso clínico, mas que se confundem com a doença de base, são: icterícia, febre, adenopatia e esplenomegalia.

A anemia hemolítica auto-imune causada pelo EBV está geralmente associada à formação de anticorpos a frio, as crioaglutininas, na maioria constituídas por anticorpos anti-i (em 20 a 70%). Esses anticorpos pertencem à classe IgM e a sua especificidade é determinada pela sua reactividade com hemácias de adultos ou fetais.[7] Os anti-i são os que reagem melhor com hemácias

fetais. A destruição é mediada pela ligação com o complemento, visto não haver receptores para IgM nas células fagocíticas ou citotóxicas. O grau de hemólise depende de vários factores, entre os quais: do título do anticorpo no plasma (doentes sintomáticos têm geralmente títulos superiores a 1/2000), da "amplitude térmica" (geralmente situa-se entre 23 a 30º e os com maior amplitude térmica são mais hemolíticos) e da temperatura ambiente (maior em lugares frios, ou com temperatura menor que a corporal).[8]

As crioaglutininas são produzidas em resposta a uma infecção, a um crescimento neoplásico ou para-neoplásico ou por um clone de imunocitos. As infecções, habitualmente relacionadas com o aparecimento dessas aglutininas, são causadas por *Mycoplasma pneumoniae* e vírus Epstein-Barr e geralmente não causam sintomas clínicos, mas a sua presença tem valor diagnóstico. A primeira está relacionada com o anticorpo anti-I e a última com o anti-i. De notar que o anti-i aparece também nos linfomas agressivos.[8]

A destruição das hemácias pode ser directa ou indirecta. A acção lítica directa do complemento ocorre pela formação de polímeros na membrana, que, quando em número suficiente, provocam instabilidade da membrana e lise da célula no meio intravascular, causando hemoglobinémia, hemoglobinúria e hemossiderinúria. A forma indirecta ocorre no baço, após a formação dos esferócitos - após activação do complemento pelo complexo anticorpo-antigénio, há lise e perda de membrana levando à formação de esferócitos, que ao passarem pela circulação esplénica são destruídos, levando a sinais de hemólise extra vascular.[8]

Nesta situação o melhor tratamento é proporcionar um ambiente quente ao doente, de forma a evitar a activação do anticorpo. No caso clínico descrito o aumento da temperatura ambiente foi importante na resolução da hemólise. Discute-se o valor da corticoterapia nos casos de anemias hemolíticas por crio-aglutininas; existe pelo menos um caso na literatura, onde o doente melhorou após aumento da temperatura ambiente sem o recurso a corticosteróides ou outros fármacos.[5] Outras terapêuticas, como o clorambucil, ciclofosfamida e rituximab estão indicados nas gamopatias monoclonais e outras neoplasias. O próprio tratamento das neoplasias faz diminuir o título do anticorpo.

/ Bibliografia

1. Jeffrey I. Cohen. "Epstein-Barr Virus Infections, Including Infectious Mononucleosis". In: Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. *Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw Hill; 2008.p. 1106-1109.
2. Eric C. Johannsen, R. Schooley, K. Kaye. "Infectious mononucleosis". In: Mandell, Bennett, Dolin editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone. 2005. p.1801-15.
3. M.D.Aronson, P.G. Auwaerter. "Infectious mononucleosis in adults and adolescents" [database on the internet]. Available from: www.uptodate.com, 2008.
4. Gruson B. et al. "Autoimmune hemolytic anemia caused by IgG cold agglutinins after infectious mononucleosis". *La Revue de Médicine Interne*, 2004; 25(10): 764-772
5. R.L.Perkin e tal. "Acute hemolytic anemia secondary to infectious mononucleosis". *Can Med Assoc J*, 1979; 121(8): 1095–1097
6. Palanduz A. et al. "Fulminant hepatic failure and autoimmune hemolytic anemia associated with Ebstein-Barr virus infection". *Journal of infection*, 2002; 45(2): 96-98.
7. S. Matínez Nadal e tal. "Anemia hemolítica autoinmune com prueba de antiglobulina positiva a complemento. An Pediatr (Barc), 2003; 59(3):294-6.
8. W.F.Rosse et al. Pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia: Cold agglutinin disease" [database on the internet]. Available from: www.uptodate.com, 2008.