

atualidades

## Diante de linfadenopatias agudas febris em adolescentes, pense em mononucleose

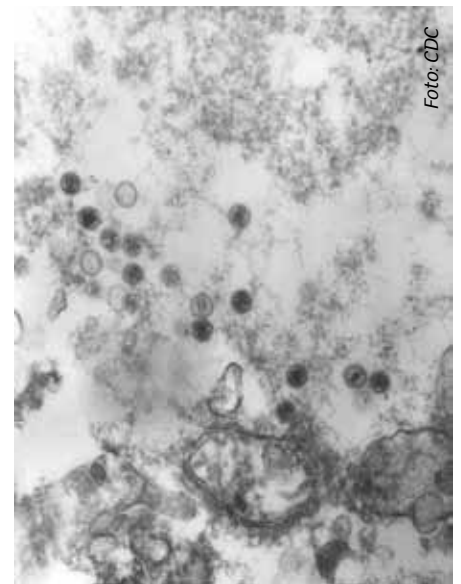
O hemograma já levanta a hipótese, mas a confirmação depende do achado de anticorpos contra antígenos do capsídeo viral.

Embora não haja um comportamento claramente sazonal da infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), existe uma tendência ao aumento do número de casos no período que se segue às férias escolares e ao carnaval, em virtude do tipo de transmissão da doença. O agente etiológico é transmitido sobretudo pela saliva, quase sempre por contato íntimo e raramente por fômites compartilhados, o que confere à infecção a alcunha de “doença do beijo”. Desse modo, deve-se sempre cogitar essa possibilidade – e a de seus diagnósticos diferenciais (*veja pág. 2*) – em pacientes com linfadenopatias agudas febris no fim da infância e na adolescência.

Do ponto de vista diagnóstico, o hemograma com linfocitose relativa – usualmente superior a 50% dos leucócitos – configura um importante marcador da mononucleose infecciosa. Com frequência, há linfócitos atípicos, em proporção maior que 10% dos totais, os quais correspondem a células T CD8 citotóxicas ativadas. Podem ainda

ocorrer neutropenia e plaquetopenia. Essas características, contudo, não são exclusivas da doença pelo EBV, cuja confirmação requer o uso de métodos sorológicos.

Atualmente, utiliza-se a pesquisa de anticorpos IgG e IgM contra os antígenos do capsídeo viral (anti-VCA), que precisa estar positiva para ambas as classes para fechar o diagnóstico. Os títulos da IgM positivam-se por volta de sete a dez dias após o início dos sintomas, quase simultaneamente aos da IgG. Desse modo, se ocorrer positividade isolada da IgM, recomenda-se repetir a sorologia após cerca de uma semana, no máximo, quando se espera que já tenha ocorrido a soroconversão da IgG. Contudo, a persistência somente da IgM pode significar uma falsa positividade, incluindo reações cruzadas com outras infecções, como as causadas por citomegalovírus ou toxoplasma. Por outro lado, em casos confirmados, é possível que os títulos de IgM mostrem-se positivos por até quatro meses.



Microscopia eletrônica de varredura evidenciando partículas maduras do EBV.

### Como age o EBV

Integrante da família *Herpesviridae*, o EBV inicia seu ciclo replicativo em células epiteliais da orofaringe logo após a invasão, o que explica a faringite exsudativa comum na doença. A seguir, infecta os linfócitos B, que, em seus processos migratórios para o sistema fagocítico-mononuclear, desencadeiam linfadenomegalia generalizada e, em 25-50% dos casos, esplenomegalia. À resposta imunológica sistêmica atribuem-se a febre, o mal-estar, a mialgia, a fadiga e outros sintomas que começam desde a fase prodrômica e chegam a perdurar por duas semanas ou mais.

### E a pesquisa de anticorpos heterófilos?

Embora tenha sido clássico para o diagnóstico da mononucleose, esse teste entrou em desuso desde o surgimento de técnicas mais sensíveis e menos trabalhosas – caso do anti-VCA –, que detectam anticorpos específicos contra o EBV. De qualquer maneira, sua utilidade diagnóstica sempre foi reduzida nos locais onde a doença incide mais precocemente, uma vez que, quanto menor a idade do paciente, menor é a positividade da pesquisa.



# Nos diagnósticos diferenciais da mononucleose, a sorologia dá a última palavra

Outras infecções agudas que cursam com linfadenopatia não podem ser distinguidas da doença só por sua apresentação clínica.

Em indivíduos imunocompetentes da mesma faixa etária que os acometidos pela mononucleose infecciosa, convém considerar igualmente a possibilidade de infecções agudas por citomegalovírus (CMV) e por *Toxoplasma gondii*, que são capazes de produzir quadros clínicos indistinguíveis. Ambas têm, como marco, a linfadenopatia febril de curso agudo, podendo se associar, embora menos frequentemente, à faringite e à esplenomegalia.

Na citomegalovirose, como se não bastasse, as alterações no hemograma revelam-se as mesmas dos casos em que o EBV figura como agente etiológico. Já na toxoplasmose, embora o relato de algum dado epidemiológico possa sugerir o diagnóstico, não é raro que esse vínculo se mantenha desconhecido. Portanto, também nessas duas infecções a comprovação diagnóstica não prescinde de sorologia específica.

## Parece mononucleose, mas pode ser citomegalovirose ou toxoplasmose

	CMV	<i>Toxoplasma gondii</i>
<b>Agente</b>	<p>Células infectadas pelo CMV marcadas por imunofluorescência</p>  <p>Foto: CDC</p>	<p>Taquizoítos de <i>T. gondii</i> corados por hematoxilina-eosina</p>  <p>Foto: CDC</p>
<b>Sutis diferenças clínicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolução mais insidiosa</li> <li>• Sintomas menos intensos e mais prolongados</li> <li>• Menor repercussão no estado geral do paciente</li> <li>• Possibilidade de febre como sintoma isolado, o que também coloca a infecção entre os diferenciais de febre de origem indeterminada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de dado epidemiológico evidente, como ingestão de carne crua ou malpassada ou exposição a gatos</li> <li>• Baixa probabilidade de faringite</li> <li>• Linfonodos mais dolorosos à palpação</li> </ul>
<b>Diagnóstico definitivo</b>	<p>Presença de anticorpos IgG e IgM contra o vírus, os quais são habitualmente positivos quando o paciente procura o atendimento pela primeira vez</p>	<p>Presença de anticorpos IgG e IgM – muito embora os da classe IgM possam aparecer isoladamente por um período transitório, sendo, a seguir, acompanhados de IgG positiva</p>



## Às voltas com a toxoplasmose na gestação

Uma vez que, na infecção pelo *T. gondii*, a IgM específica pode persistir positiva por até dois anos após a doença aguda, não é raro se deparar com essa situação no pré-natal. Mas o teste de avidéz de IgG permite esclarecer esses casos com segurança, visto que um índice de avidéz inferior a 30% indica IgG de produção recente e, portanto, infecção primária ocorrida há menos de três meses. Diante da confirmação de doença materna adquirida durante a gestação, ou mesmo de sua alta probabilidade, entra em cena a PCR em tempo real no líquido amniótico ou no sangue do cordão umbilical. A amniocentese por volta de 18 a 21 semanas gestacionais apresenta sensibilidade mais alta e é mais segura para o feto do que a cordocentese, de modo que está virtualmente recomendada para todos esses casos.

## Não se esqueça do HIV

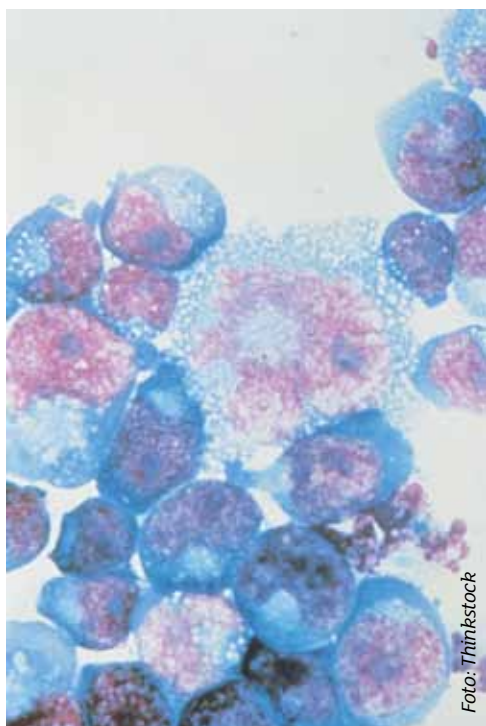


Foto: Thinkstock

Linfócitos T infectados pelo HIV.

A infecção aguda pelo HIV pode também originar um quadro muito parecido com o da mononucleose infecciosa. Em 50-90% dos pacientes, a síndrome retroviral aguda ocorre entre uma e quatro semanas após a exposição ao vírus, manifestando-se por febre e linfadenopatia generalizada em mais de 90% dos casos, apesar de haver, com frequência, faringite, esplenomegalia e exantema maculopapular. No hemograma, é comum a linfopenia, mas podem surgir linfócitos atípicos.

Como os anticorpos tornam-se detectáveis a partir de quatro semanas depois da aquisição da infecção, a sorologia nem sempre faz o diagnóstico. Antes disso, diante de suspeita consistente em paciente com história de exposição de risco, há indicação de realizar a PCR em tempo real no sangue – aliás, a única situação em que se recomenda o teste molecular para diagnosticar a infecção não congênita pelo HIV. O exame, porém, não dispensa a confirmação sorológica no momento oportuno, já que, dada sua alta sensibilidade, pode haver até 1% de falso-positivos.

# Métodos moleculares evidenciam doença de reativação em imunossuprimidos

Os testes podem ser realizados em sangue, liquor e fragmentos de tecido, de acordo com a necessidade do paciente.

As técnicas de biologia molecular habitualmente não são necessárias para o diagnóstico diferencial das linfadenopatias agudas febris descritas, servindo para outros momentos dessas infecções, mais precisamente nas doenças relacionadas à reativação de tais agentes em indivíduos imunossuprimidos, conforme mostra a tabela abaixo.

Particularmente em pacientes com suspeita de CMV reativado, a PCR quantitativa em tempo real tem elevada sensibilidade, razão pela qual vem sendo o método mais utilizado nesse cenário. Em relação à antigenemia PP65, a técnica é superior porque não sofre interferência da contagem de neutrófilos, mantendo-se altamente sensível, mesmo em neutropênicos.

## Aplicação dos testes moleculares em imunossuprimidos

Agente	Teste	Aplicação
EBV	PCR em tempo real	Contribui para o diagnóstico de doença linfoproliferativa pós-transplante, que ocorre tardiamente em transplantados de órgãos sólidos
	PCR quantitativa em tempo real	Avalia o aumento da carga viral em amostras sequenciais de sangue, que é importante para inferir a possível reativação do vírus e para a condução de estratégia terapêutica preemptiva
CMV	Antigenemia PP65	Pesquisa leucócitos polimorfonucleares, que contêm antígenos do vírus, pela técnica de imunofluorescência
	PCR qualitativa	É usada em materiais como liquor e fragmentos de tecido
<i>Toxoplasma gondii</i>	PCR em tempo real	<b>Liquor:</b> confirma a neurotoxoplasmose em pacientes com aids e lesão expansiva no sistema nervoso central <b>Sangue:</b> diagnostica a doença disseminada pós-transplante de células-tronco hematopoéticas e de órgãos sólidos

## E se a suspeita for sífilis?

A forma secundária da doença deve ser lembrada em quadros de linfadenopatias agudas febris e *rash* cutâneo maculopapular difuso, envolvendo palmas e plantas.

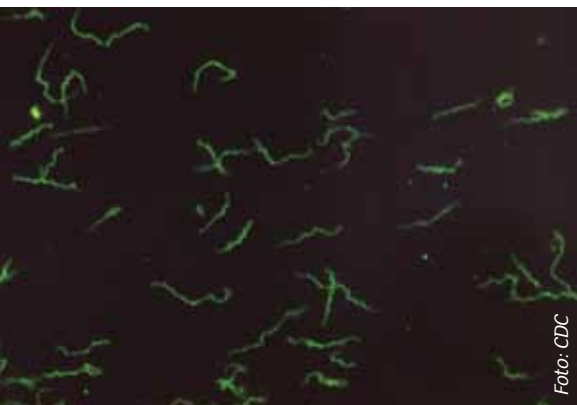
Diferentemente do que muitas pessoas acreditam, a sífilis continua ocorrendo com grande frequência em todo o mundo. Os sinais e sintomas de sua fase secundária costumam surgir cerca de oito semanas após a exposição ao *Treponema pallidum*. Nesse momento, habitualmente os anticorpos específicos já estão presentes e detectáveis. Assim, o diagnóstico baseia-se em testes sorológicos não treponêmicos e treponêmicos, que precisam ser interpretados conjuntamente.

O exame não treponêmico positivo geralmente corresponde à sífilis ativa em títulos iguais ou superiores a 1:16, mas, mesmo na presença desses valores, a confirmação não dispensa o teste treponêmico, já que o primeiro também pode apresentar positividade em doenças reumatológicas e em outras infecções. Contudo, uma vez que ambas as sorologias sejam positivas, o diagnóstico de sífilis secundária fica comprovado.

Na a+ Medicina Diagnóstica, utiliza-se a técnica RPR, ou *rapid plasm reagin*, para o teste não treponêmico, uma reação de floculação que, na prática, equivale ao clássico VDRL, mas que apresenta maior sensibilidade. Já no treponêmico emprega-se a quimioluminescência, que, assim como os ensaios imunoenzimáticos (Elisa) e o clássico FTA-Abs, é altamente sensível e específica.

### Nem todo resultado positivo significa doença ativa

O teste treponêmico permanece positivo por toda a vida do indivíduo, sendo a “cicatriz sorológica” da infecção. O não treponêmico, por sua vez, diminui seus títulos gradualmente a partir do tratamento e deve ser repetido em seis e em 12 meses após o término da terapia. Em alguns indivíduos, até pode persistir positivo em baixos títulos ( $\leq 1:8$ ), por vários meses ou anos, o que não indica atividade da doença ou falha terapêutica. Contudo, se houver reexposição, considera-se relevante a positividade do teste não treponêmico anteriormente negativo ou o aumento do título em quatro vezes (por exemplo, de 1:8 para 1:32). Convém lembrar que o comportamento sorológico pode ser atípico em indivíduos coinfectados pelo HIV e que existe a possibilidade de esses pacientes apresentarem reativação da doença depois do tratamento.



Exemplares de *Treponema pallidum* visualizados à microscopia de fluorescência, exibindo sua forma espiralada característica.

### Mesma técnica para diagnosticar e acompanhar

Recomenda-se que o seguimento sorológico após o tratamento da sífilis seja feito com testes não treponêmicos executados com a mesma técnica. Embora baseadas nos mesmos princípios, as metodologias de RPR e VDRL têm sensibilidades diferentes e, portanto, resultam também em titulações diferentes de anticorpos. Assim, se o diagnóstico utilizou a RPR, a queda dos títulos deve ser acompanhada pelo mesmo método.

saiba+ é uma publicação da a+ medicina diagnóstica

- **Responsável técnico:** Dr. Rui M. B. Maciel (CRM 16.266) • **Editores científicas:** Dra. Kaline Medeiros Costa Pereira e Dra. Ana Carolina Silva Chuery
- **Editora executiva:** Solange Arruda • **Produção gráfica:** Solange Mattenhauer Candido • **Impressão:** Leograf
- **Contribuíram com esta edição:** Dra. Carolina S. Lázari e Dr. Celso Granato, assessores médicos em Infectologia do Grupo Fleury

#### Assessoria técnica

SP: [assessoriatecnica.sp@amaissaude.com.br](mailto:assessoriatecnica.sp@amaissaude.com.br)  
RJ: [assessoriatecnica.rj@amaissaude.com.br](mailto:assessoriatecnica.rj@amaissaude.com.br)

PE: [assessoriatecnica.pe@amaissaude.com.br](mailto:assessoriatecnica.pe@amaissaude.com.br)  
BA: [assessoriatecnica.ba@amaissaude.com.br](mailto:assessoriatecnica.ba@amaissaude.com.br)

RS: [assessoriatecnica.rs@amaissaude.com.br](mailto:assessoriatecnica.rs@amaissaude.com.br)  
PR: [assessoriatecnica.pr@amaissaude.com.br](mailto:assessoriatecnica.pr@amaissaude.com.br)