



---

**ARTIGO DE REVISÃO**

---

***Mononucleose infecciosa****Infectious mononucleosis*

Luiza Helena Falleiros R. Carvalho\*

**Resumo**

**Objetivo:** Atualização em Mononucleose Infecciosa causada pelo Vírus Epstein-Barr.

**Material e Método:** Revisão bibliográfica através do Sistema Medline, além da procura direta de artigos selecionados.

**Resultados:** Abordagem sumária de alguns aspectos relacionados à etioepidemiologia do vírus, relacionando os dois tipos de Epstein Barr (EBV) atualmente conhecidos, EBV tipo A e EBV tipo B, e algumas das suas diferenças. A imunologia do EBV é relatada concisamente, procurando-se fazer uma correlação entre o que ocorre na clínica com as alterações imunológicas concomitantes. A autora faz ainda considerações sobre fisiopatologia, quadro clínico, complicações e síndromes associados ao EBV. Dentro do diagnóstico laboratorial, é importante o encaminhamento do hemograma como primeiro exame subsidiário, seguindo-se pela contagem quantitativa dos anticorpos heterófilos e pela análise dos anticorpos anti-EBV.

**Conclusão:** As patologias causadas ou desencadeadas pelo EBV são, sem dúvida, fascinantes se analisadas sob o ponto de vista imunológico. Dentre elas, a Mononucleose Infecciosa, classicamente causada pelo EBV, tem mostrado alguns aspectos extremamente interessantes clínicos e laboratoriais.

*J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75 (Supl.1): S115-S125: mononucleose infecciosa, linfadenopatia imunoblástica, herpesvirus 4 humano, anticorpos heterófilos.*

**Conceito**

A Mononucleose Infecciosa (MI) clássica, descrita já em 1889 por Pfeiffer como “febre glandular”, e por alguns denominada “doença do beijo”, é uma doença de baixas mortalidade e letalidade, de manifestações agudas e geralmente benignas, apresentando um grande polimorfismo clínico, porém, na maioria das vezes, obedecendo alguns critérios bastante úteis ao diagnóstico:

- *achados clínicos:* amigdalofaringite, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia;

**Abstract**

**Objective:** To present updated aspects of the Infectious Mononucleosis caused by the Epstein-Barr Virus.

**Materials e Methods:** Research of bibliographic references through the Medline and direct research of selected papers.

**Results:** A concise approach to some aspects related to the epidemiology of the virus, namely the two types that are presently known, EBV type A and EBV type B, and some differences that they present. It was possible to establish a relationship between what one sees in the clinical picture and the immunological changes that occur at the same time. The author also describes the physiopathology, clinical features, complications and other syndromes associated to the EBV. As far as the laboratory workup is concerned, it is important to have a complete blood count as the first step, followed by the quantitative exam of the heterophile antibodies and antibodies antiEBV analysis.

**Conclusion:** The pathologies related to the EBV are important, and certainly fascinating from the immunological point of view. Among these, the Infectious Mononucleosis caused by the EBV has shown some interesting clinical and laboratorial aspects.

*J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75 (Supl.1): S115-S125: infectious mononucleosis, immunoblastic lymphadenopathy, herpesvirus 4 human, heterophile antibodies.*

- *achados hematológicos:* linfocitose (mais de 50%) com alterações atípicas em grande número (mais de 10%, freqüentemente ultrapassando 20%, de linfócitos atípicos no sangue periférico);

- *achados sorológicos:* desenvolvimento de anticorpos heterófilos; desenvolvimento de anticorpos anti-vírus Epstein-Barr (EBV).

**Etiopidemiologia**

A MI clássica é causada por um vírus denominado Epstein-Barr (EBV), gamavírus DNA (*Linfocriptovirus*) pertencente ao Grupo *Herpes*<sup>1</sup> com as características

---

\* Coordenadora da Disc. de Moléstias Infecciosas da Fac. de Medicina de Marília - São Paulo. Diretora do Serviço de Ensino e Pesquisa do Instituto de Infectologia Emílio Ribas - São Paulo. Membro do Conselho Consultivo da Sociedade Latino-Americana de Infectologia Pediátrica.

peculiares ao grupo, ou seja, a latência, a recorrência e/ou cronicidade. Atualmente dois tipos de EBV podem ser isolados pela reação da polimerase em cadeia (PCR), assim como distinguir múltiplas variantes da mesma cepa, tanto na saliva como nas células B de indivíduos saudáveis e imunossuprimidos<sup>2</sup>. A análise molecular do genoma do EBV no início da década de 80 detectou dois tipos de EBV, A e B ou 1 e 2 (por analogia com o vírus *Herpes simplex* tipo 1 e tipo 2). Embora o EBV tipo 1 e tipo 2 se diferenciem em apenas alguns alelos (<1%), existem grandes diferenças nos efeitos sobre o crescimento do linfócito B. Existem diferentes tipos de antígenos nucleares: EBNA1, EBNA2, EBNA3a, EBNA3b, EBNA3c, EBNA, LP; Proteínas Latentes de Membrana (potencialmente oncogênicas) - LMP1; LMP2A; LMP 2B; e dois tipos de RNA nucleares: EBERs. A expressão coordenada do EBV na latência varia conforme o síndrome associado ao EBV<sup>3</sup>. Cinco dos gens que codificam os antígenos nucleares EBNA na infecção latente diferem bastante, principalmente os alelos EBNA2, tanto no EBV tipo 1, como no tipo 2. A expressão da seqüência gênica do EBNA2 é fundamental para imortalização do EBV. A imortalização do vírus em célula B *in vitro* é muito mais expressiva com o EBV tipo 1 do que com o tipo 2. O EBV tipo 1 é ubíquo, enquanto a distribuição geográfica do EBV tipo 2 é preferencial nas regiões da África endêmicas para malária e linfoma de Burkitt. Tanto o EBV tipo 1 como o tipo 2 têm tropismo para células de orofaringe, enquanto que o tropismo para células do sangue periférico é mais freqüente no EBV tipo 1, e rara no tipo 2 (mais freqüente no imunossuprimido).

A MI é de baixa infectividade, de distribuição universal, ocorrendo esporadicamente e em qualquer idade, porém prevalente (70-80%) entre crianças e adultos jovens.

A distribuição dos anticorpos parece variar consideravelmente conforme o padrão de higiene e desenvolvimento socioeconômico das regiões e populações estudadas. Nas populações de baixo nível socioeconômico, parece haver uma tendência de aquisição de anticorpos mais precocemente, sugerindo que crianças de mais baixa idade podem infectar-se mais cedo, nem sempre através de uma infecção aparente. Já a infecção clínica clássica pelo EBV é prevalente no adolescente e no adulto jovem em populações de melhor padrão socioeconômico. Em São Paulo, os dados mostram que 80% da população já tem anticorpos anti-EBV aos 12 anos de idade<sup>4</sup> e que, mesmo em escola privada de nível socioeconômico melhor, 68,9% das crianças de seis a 14 anos têm anticorpos anti-EBV. Percentual esse igual ou mais alto ao encontrado entre estudantes adolescentes de 17 a 19 anos na Inglaterra e Estados Unidos<sup>5</sup>.

A infecção freqüentemente é inaparente e com pouca expressão em crianças de baixa idade. Pode ou não ter o padrão clínico da doença do adulto, e comumente manifes-

ta-se com sintomas triviais respiratórios ou gastrointestinais. A criança com menos de cinco anos raramente tem resposta heterófila (cerca de 10% dos casos), mas deve apresentar linfocitose atípica. Os casos inaparentes são sempre acompanhados de soroconversão permanente e total imunidade ao vírus, no que se refere a uma reinfecção.

O pico de incidência da doença clínica em países desenvolvidos parece ser dos 15 aos 20 anos de idade e, nesse grupo etário, pelo menos cerca de 10% dos pacientes com MI não desenvolvem anticorpos heterófilos. Nos adultos jovens tende a manifestar-se de forma clínica clássica, mas, mesmo na adolescência, a MI se constitui em não mais que um terço dos casos de infecção pelo EBV.

Não há predomínio sazonal ou por sexo, exceto que os casos tendem a ocorrer mais precocemente em meninas.

O período de incubação varia de dez a 60 dias, com prazo médio de 30 a 45 dias. A porta de entrada do vírus é presumivelmente a nasofaringe, daí a maior contagiosidade pelo beijo e contato com saliva.

A excreção oral do EBV pode prolongar-se até cerca de 18 meses após o início da doença. Essa eliminação pode ser constante ou intermitente, o que explica o baixo grau de infectividade e a ausência de epidemias. Apenas 10% dos familiares susceptíveis expostos à doença tornam-se infectados. O EBV pode ser detectado em lavado de orofaringe em 15% a 20% de indivíduos previamente infectados<sup>6</sup>. Além do beijo, a contaminação através de saliva em objetos inanimados como xícaras e copos, além da má higiene, tem sido cogitada. Da mesma forma, menciona-se a transmissão pelo ar e por transfusão sanguínea e placentária.

Medidas de isolamento e profilaxia para pacientes com MI não são preconizadas até o momento.

### Fisiopatologia

Após o contato com o EBV e sua penetração pela orofaringe no tecido linfóide do anel de Waldeyer, ocorre viremia, acometimento do sistema linforreticular, principalmente fígado, baço, medula óssea e pulmões. O ciclo replicativo viral continua durante a fase aguda da MI, e o EBV pode ser detectado na saliva de 75% a 92% dos pacientes.

Wolf et al.<sup>7</sup> sugerem que as glândulas parótidas são, além dos linfócitos periféricos, um local de persistência permanente do EBV e, provavelmente, um local de produção viral que, mesmo baixa, pode ser a fonte dos vírus encontrados em orofaringe.

O vírus infecta somente células do sistema linforreticular humano, mais especificamente linfócitos B, já que estes têm receptores demonstráveis para o vírus<sup>8</sup>. Ocorre linfadenopatia generalizada, hiperplasia do tecido linfóide da nasofaringe e, às vezes, esplenomegalia e hepatome-

galia. Nota-se hiperplasia de gânglios linfáticos, sem invasão de cápsula.

A biópsia de fígado mostra predomínio de infiltração linfóide periportal e sinusoidal com necrose mínima. O aumento do baço reflete também uma infiltração de células mononucleares. Em evidências de manifestações neurológicas encontram-se infiltrados mononucleares nos espaços perivasculares, ao redor de nervos, medula, pequenos vasos e difusamente no parênquima.

Agregados de células mononucleares focais ou perivasculares são encontrados em quase todos os órgãos, distinguindo-se facilmente os linfócitos atípicos, também presentes no sangue periférico. A presença e a persistência de grande número de linfócitos atípicos na circulação periférica constitui o achado hematológico mais importante na MI.

O comprometimento pulmonar pode mostrar áreas peribrônquicas e septos alveolares infiltrados por linfócitos e células plasmáticas.

## Quadro clínico

### *Em criança, adolescente, adulto e idoso*

A doença pode começar abrupta ou gradualmente no decorrer de alguns dias e é extremamente variável em severidade e duração. É mais branda em crianças, durando poucas semanas, mas pode se tornar bem mais severa em adultos, podendo chegar a oito semanas de duração.

Os pródromos se iniciam com febrícula, calafrios, inapetência, fadiga, mal-estar e sudorese. Podem ocorrer intolerância a cigarros, náuseas, vômitos e fotofobia. Cefaléia, mialgia (principalmente paravertebral superior e cervical) e dor de garganta são sintomas precoces, frequentes e progressivos (15% a 20% dos casos não têm dor de garganta).

A febre é o sinal predominante na doença e ocorre em cerca de 87,3% dos casos, podendo cair abruptamente. Tende a ser mais baixa em crianças e mais alta e prolongada em adultos (até 40,5° C), mas, ao contrário de uma septicemia bacteriana, os doentes não apresentam o estado geral comprometido.

Ocorre um comprometimento inflamatório importante do anel linfático de Waldeyer, com a faringe mostrando um aspecto variável, desde um simples eritema até um exsudato branco acinzentado. A úvula e o palato têm freqüentemente uma aparência gelatinosa. Raramente pode-se formar uma pseudomembrana cobrindo a região supraglótica acompanhada de edema da epiglote e aritenóide. Um enantema no palato desenvolve-se em aproximadamente 50% dos pacientes. As lesões surgem como pontos vermelhos circunscritos de 0,5mm a 1,0mm no segundo e terceiro dias de doença, tornando-se acastanhados em 48 horas. Desaparecem em quatro a cinco dias e não são patognomônicos da MI. O quadro de amigdalofaringite com obstrução de vias aéreas parece ser mais grave em crianças que em adultos.

O aumento dos linfonodos cervicais é encontrado em 80% a 100% dos casos e usualmente associa-se à linfadenopatia generalizada. As adenomegalias manifestam-se no fim da primeira semana e alcançam um máximo ao redor do 10º dia de doença. São gânglios pouco aumentados de volume, dolorosos, bem individualizados, não aderentes a planos profundos, de consistência firme, sem qualquer tendência à flutuação por necrose, supuração ou fistulização. Alguns gânglios cervicais alcançam enormes proporções, simulando o pescoço taurino da difteria faringoamigdaliana. Por ordem de freqüência aumentam os gânglios cervicais posteriores, os axilares e os inguinais. Raramente aumentam os occipitais, os pós-auriculares e os epitrocleares.

O baço aumenta em 50% a 75% dos casos e habitualmente não alcança grandes proporções. O fígado aumenta em 15% a 25% dos casos, ocasionalmente ocorrendo dor.

Mesmo que não haja uma hepatomegalia evidente, os testes de função hepática mostram-se alterados em 95% dos casos, entre o sétimo e o 21º dias de doença. A icterícia surge em cinco a 11% dos casos (até 3 mg/100ml); em 1,5% dos casos ultrapassa 8 mg/100ml.

O edema palpebral (sinal de Hoagland) ocorre em um terço dos casos. O exantema ocorre em 3% a 8% dos doentes com MI, envolvendo tronco e face, raramente extremidades. Não tem uma característica definida, podendo apresentar-se como urticariforme, escarlatiniforme, morbiliforme, hemorrágico ou petequial, embora seja mais freqüente o aspecto máculo-papular com textura de lixa fina. Manifestações de pele e edema palpebral são mais freqüentes nas crianças de mais baixa idade.

Aspecto curioso no paciente com MI, que inadvertidamente recebe ampicilina ou derivados da penicilina é o desenvolvimento de exantema. A freqüência sobe para 69% a 100%. Essa sensibilidade à penicilina não parece ser mediada por reagentes, portanto a penicilina ou derivados podem ser administrados posteriormente com segurança. Esse exantema já foi descrito com a utilização da cefalexina<sup>9</sup>.

Em crianças, principalmente abaixo dos cinco anos de idade, o quadro clínico pode ser atípico, sob forma de pneumonia, diarreia, otite média, bronquite, epilepsia, bronquite, infecção do trato urinário etc., associados ou não à hepatoesplenomegalia, amigdalofaringite e linfadenopatia; atipias linfocitárias, entretanto, devem estar presentes. A dificuldade diagnóstica está no fato dessas crianças praticamente não desenvolverem anticorpos heterófilos, ficando o diagnóstico conclusivo na dependência da avaliação dos anticorpos anti-EBV. Em indivíduos mais velhos, a MI pode também apresentar-se sob forma atípica e grave.

Na MI clássica, a duração média dos sintomas não passa de duas a três semanas. Eventualmente, a fadiga, a adenomegalia e a esplenomegalia mantêm-se, mesmo após os outros sintomas terem regredido.

Desde os anos 80, um quadro clínico de fadiga crônica e inexplicada vem acometendo vários indivíduos. A princípio, tal síndrome foi atribuída a uma MI crônica. Recentemente, já se descartou a possibilidade do EBV ser o agente etiológico de tal entidade, redefinida inúmeras vezes<sup>10</sup>, embora quadros de fadiga prolongada, por cerca de alguns meses, possam se suceder à MI.

### *Infecção Congênita pelo EBV*

Infecção congênita pelo EBV é rara. Seis casos de MI congênita já foram descritos em literatura, dois dos quais muito bem documentados<sup>11,12</sup>, clínica e sorologicamente.

O EBV acometendo a grávida, na quinta ou sexta semana de gestação pode infectar o concepto intra-útero, acarretando uma síndrome de múltiplas anomalias congênitas (micrognatia, criptorquidia e catarata), hipotonia, trombocitopenia, monocitose persistente, proteinúria e metafisite ao nascimento.

### **Complicações**

As múltiplas complicações que podem surgir refletem a variedade de órgãos comprometidos, o polimorfismo da doença, além das dificuldades diagnósticas. As complicações tornam-se importantes em menos de 5% dos casos, atingindo mortalidade de 1:3.000 casos.

As complicações neurológicas ocorrem em 0,3% a 7,3%. Destas, os casos fatais ocorrem em 0,1% a 1%. Podem surgir como encefalite, meningoencefalite, meningite, síndrome de Guillain-Barré e várias outras.

As alterações líquóricas incluem pressão elevada, proteínas pouco aumentadas, tendendo à elevação em dias ou semanas, e pleiocitose moderada. Podem ser encontrados anticorpos anti-EBV no líquido cefalorraquidiano.

As complicações neurológicas ocorrem usualmente em uma a três semanas após o início da doença. Ocasionalmente podem preceder dias ou semanas os sintomas clássicos da MI. A complicação neurológica pode ser a única ou a predominante expressão de uma doença primária, assim como a possibilidade de MI deve ser aventada em doença neurológica de início agudo, em paciente jovem, mesmo na ausência de outros sinais.

As complicações oculares incluem edema, fotofobia, celulite periorbitária, dacriocistite, dacrioadenite, glaucoma, retinocoroidite e hemorragias retinianas.

As complicações hepáticas são raras, traduzidas por hepatite icterica, insuficiência hepática e necrose hepática fulminante fatal.

As complicações respiratórias podem ser devidas ao aumento dos linfonodos do pescoço, com obstrução de vias aéreas, excepcionalmente requerendo traqueostomia. Pneumonite intersticial já foi descrita em alguns doentes, assim como alveolite e fibrose difusa aguda, além de derrame pleural com células mononucleares e polimorfo-

nucleares. Efusão pleural foi descrita como uma pleurite devida a uma infiltração de células T, bastante rara.

As complicações cardíacas já foram descritas sob a forma de miocardite e pericardite. O eletrocardiograma mostra alterações de onda T e segmento ST, defeitos de condução e bloqueio cardíaco. O exame histológico do coração de alguns doentes mostrou coleções focais de linfócitos no miocárdio, além de edema intersticial e degeneração miofibrilar.

Torna-se alto o risco de ruptura esplênica, espontânea ou após trauma, quando cápsula e trabéculas do baço estão comprometidas. O quadro envolve risco de vida e a mortalidade é alta. Dor abdominal no quadrante superior esquerdo, seguida por dor abdominal generalizada, com irradiação para o ombro esquerdo a partir da segunda semana de doença deve ser encarada como suspeita. Quase sempre uma ruptura de baço é precedida por hematomas subcapsulares.

Das complicações renais, a glomerulonefrite é a mais freqüente. Anormalidades urinárias têm sido encontradas em até 13% dos casos. Vários graus de hematúria e proteinúria transitórias se desenvolvem em cerca de 16,5% dos doentes com MI. Têm sido descritos alteração da membrana basal por imunocomplexos, típica da glomerulonefrite pós-estreptocócica, com aumento concomitante de IgM e IgG e diminuição do complexo sérico; outros observaram hiperplasia mesangial focal, edema intersticial e atrofia tubular.

Embora tenha sido encontrado estreptococo A na orofaringe de pacientes com MI em cerca de 6,2% dos casos, já se demonstrou que a incidência de faringite estreptocócica na MI é a mesma que entre controles. Entretanto, na fase aguda da MI, por um efeito transitório supressor dos linfócitos carreadores do EBV, pode ocorrer uma aderência importante de bactérias em células epiteliais com conseqüente colonização bacteriana maciça em amígdalas<sup>13</sup>.

As complicações hematológicas são extremamente importantes e incluem anemia hemolítica, associada possivelmente à produção temporária de um anticorpo tipo crioaglutinina (anti-N ou anti-I), com Coombs direto positivo; trombocitopenia moderada pode ser vista já na primeira semana de doença. Podem ocorrer púrpuras trombocitopênicas ou não trombocitopênicas. Neste caso, os megacariócitos podem estar normais ou até aumentados na medula óssea. A trombocitopenia pode durar meses até completa remissão<sup>14</sup>.

Granulocitopenia pode surgir, predispondo a infecções graves, com obituário elevado. Nas primeiras semanas pode ocorrer neutropenia com menos de 1500 células/mm<sup>3</sup>, podendo se acentuar até menos de 100 células/mm<sup>3</sup> (agranulocitose). Essa queda parece ser causada por um atraso na maturação de promielócito a mielócito por depressão transitória de medula óssea, o que não exclui um mecanismo auto-imune para a destruição sangüínea dos

granulócitos (leucoaglutininas). A maturação de outros elementos parece normal, o que sugere um efeito mielo-tóxico seletivo do EBV. A depressão da série granulocítica pode ocorrer após duas a seis semanas do início da doença. É geralmente autolimitada e benigna, eventualmente fatal.

Anemia aplástica é rara e fatal, havendo pouquíssimos casos descritos em literatura. Cogita-se que ocorra lise de células medulares, pela citotoxicidade autóloga dos linfócitos T supressores aumentados na infecção aguda pelo EBV; outra possibilidade é a existência de efeito tóxico direto do EBV sobre as células da medula óssea, já que os precursores mielóides são susceptíveis ao vírus. A aplasia medular predispõe a infecções secundárias graves e disseminadas.

Dor abdominal expressiva como manifestação de MI pelo EBV já foi descrita; embora não se conheça o motivo exato, é possível que linfadenite mesentérica seja um fator causal. Pancreatite pelo EBV, com infiltração linfocítica do pâncreas e elevação dos níveis séricos de amilase também pode ocorrer. Apendicite aguda com abscesso é uma complicação rara. Uma laparotomia pode ser necessária. Pode haver concomitância de hepatite, pancreatite e proctite pelo EBV<sup>15</sup>.

Eczema atópico de início tardio (na idade adulta) e alergia alimentar a múltiplos alimentos já foram descritos após episódio de MI, provavelmente conseqüente a uma desordem de imunomodulação desencadeada pela infecção viral. Pode haver associação com urticária. Em alguns doentes com MI, têm sido demonstrados crioprecipitados, sugerindo participação de imunocomplexos e ativação do complemento. Estímulos físicos como baixa temperatura podem produzir sintomas. Resumindo, a MI está associada com crioprecipitados e estes com urticária a frio. O exantema papular liquenóide característico da acrodermatite papular de Gianotti-Crosti, que ocorre na infância precoce, parece ter como causa desencadeante o EBV.

O EBV tem sido associado à síndrome hemofagocítica, caracterizada por febre, esplenomegalia, função hepática alterada, coagulopatia, hiperplasia histiocitária com eritrofagocitose (células hemopoéticas são ativamente fagocitadas por monócitos/macrófagos em vários órgãos, incluindo linfonodos, medula óssea, fígado e baço<sup>8</sup>) e hipocelularidade medular e no sangue periférico, com evolução grave e freqüentemente fatal.

MI grave e fatal também parece se associar a uma deficiência imunológica específica ligada ao cromossoma X. Purtilo et al.<sup>16</sup> sumarizaram 100 casos da chamada síndrome linfoproliferativa ligada ao cromossoma X (XLP), em meninos, caracterizada por infecção pelo EBV gravíssima e fatal em 75% dos casos. Avanços tecnológicos permitem atualmente o diagnóstico acurado de mulheres portadoras e homens com o gene para XLP, antes da infecção pelo EBV. Uma redução na capacidade de controlar a proliferação do linfócito B acometido pelo EBV pode ser adquirida ou ocorrer numa mesma família

por razões multifatoriais, autossômicas ou mesmo ligadas ao cromossoma X, em homem ou mulher homozigota.

Outras complicações mais raras vêm sendo mencionadas, como artralguas e artrite monoarticular, orquite, síndrome urêmico-hemolítica e agamaglobulinemia.

Causas de morte atribuídas ao EBV estão associadas à anemia aplástica, à síndrome hemofagocítica, ao XLP, à insuficiência hepática e aos linfomas.

## Síndromes associados ao EBV

### *Síndrome pós-perfusão*

Observa-se o aparecimento de febre, esplenomegalia e linfócitos típicos. Com menor freqüência, surgem hepatomegalia, testes de função hepática anormais, faringite e adenomegalias, três a sete semanas após uma cirurgia a céu aberto, com transfusão de grandes quantidades de sangue. Nesses casos, a incidência alcança os 10%, sendo o citomegalovírus (CMV) o agente mais freqüente (59%), seguido pelo EBV (33%). As infecções por EBV incidem igualmente por transfusão sanguínea, o que é mais raro com o CMV, sugerindo que o EBV tenha mais estabilidade no sangue estocado citratado usado em transfusões. Transfusões de granulócitos, por exemplo, podem desencadear o problema. Pode haver soroconversão com infecção inaparente, que se resolve em poucas semanas. O desenvolvimento de anticorpos heterófilos é raro, mas pode ocorrer. Uma possível explicação para a patogenia dessa entidade é que ambos, CMV e EBV, são cronicamente carregados por alguns linfócitos, e a transferência maciça dessas células induz infecção exógena; naqueles que já têm anticorpos anti-EBV ou anti-CMV, a transferência maciça de estímulo antigênico induz transformação em tecido linfóide que pode ativar uma infecção latente.

### *Linfoma de Burkitt e Carcinoma Nasofaríngeo*

Estão intimamente relacionados com o genoma do EBV, considerado como um possível agente etiológico dessas entidades. Células desses dois tumores contêm em seu DNA material derivado do EBV e, tanto no Burkitt como no carcinoma nasofaríngeo, aparecem altos títulos de anticorpos anti-EBV. O EBV é encontrado em linfoblastos derivados do Burkitt e tem a capacidade de conferir "imortalidade" aos linfócitos normais de uma cultura.

Proliferação linfóide maligna pode ocorrer em indivíduos com resposta imunorreguladora alterada à infecção pelo EBV, fato esse importante no desenvolvimento dos linfomas. A linfoproliferação é uma característica clínica do Burkitt, do carcinoma nasofaríngeo e da MI, portanto é factível a existência de condições precedentes dos diferentes hospedeiros, para que respondam de maneira diferenciada a um simples e único agente infeccioso. Há relato de três pacientes com linfoma de célula T, fatal, com algumas anormalidades que incluíram altos títulos de

anticorpos anti-EBV e células tumorais contendo genoma do EBV, sugerindo que o EBV possa infectar células T e contribuir para o desenvolvimento de linfoma em pacientes com infecção severa pelo EBV.

### *Síndrome de Reye*

É uma síndrome caracterizada por encefalopatia e degeneração gordurosa de vísceras. É uma doença bifásica, de modo geral iniciando-se com quadro viral leve. Estudos epidemiológicos enfatizam sua associação com antecedentes de infecção viral por influenza B, vírus varicela-zoster e EBV, além de outros agentes como adenovírus. A microscopia eletrônica mostra lesões estruturais com dano mitocondrial de fígado, cérebro, coração e pâncreas. Ocorrem concomitantemente distúrbios metabólicos com oxidação dos ácidos graxos, gluconeogênese e ureagênese. É uma patologia grave, cuja ocorrência leva à mortalidade elevada.

### *Outras*

A alta incidência de EBV em crianças infectadas pelo HIV comparada a crianças não infectadas sugere uma possível ligação entre as duas viroses. Tanto é que o EBV tem sido implicado na patogênese da pneumonite intersticial linfóide (LIP) e da parotidite em crianças portadoras do vírus HIV.

Outras condições têm sido associadas a altos títulos de anticorpos anti-EBV, ou seja, a parotidite recorrente e a síndrome de Kawasaki. Até o momento não se sabe se o EBV produz doença por citotoxicidade direta ou por mecanismos imunológicos indiretos, isto é, precipitando a doença em hospedeiros imunologicamente predispostos, ou mesmo se o EBV age como co-fator com outro agente infeccioso.

O DNA do EBV tem sido encontrado em AIDS e vários linfomas, além de reticulose medular histiocítica. Imunodeficiências como a síndrome de Chediak-Higashi e ataxia-telangiectasia contêm altos títulos de anticorpos anti-EBV, sugerindo que neoplasias linfóides e doenças linfoproliferativas que sabidamente ocorrem nesse pacientes possam ser mediadas pelo EBV. Recentemente foi atribuída ao EBV uma hipergamaglobulinemia policlonal<sup>17</sup>. Tem até se questionado a relação do EBV com esclerose múltipla, ou seja, será que o EBV tem envolvimento direto na patogenia ou será que se constitui em fator indutor ou transativador de autoimunidade?<sup>18</sup>

Também tem-se tentado estabelecer alguma relação entre síndrome de Sjogren e MI, já que embora o EBV não seja a causa primária do problema, uma reativação do vírus parece estar profundamente envolvida na perpetuação da doença, na ativação policlonal e malignização da célula B<sup>19</sup>.

## **Diagnóstico laboratorial**

### *Hemograma*

A característica essencial do exame hematológico na MI é a presença de leucocitose, usualmente 10.000-20.000 leucócitos/mm<sup>3</sup>. Existe aumento absoluto do número de linfócitos circulantes e relativo na faixa de mais de 50%, com cerca de 30% ou mais de formas atípicas. Essa linfocitose absoluta usualmente precede o aparecimento dos anticorpos heterófilos e costuma atingir um ápice em duas a três semanas de doença. Entretanto, pode haver uma granulocitopenia absoluta em cerca de 20% dos doentes, podendo chegar a menos de 2.000 células/mm<sup>3</sup> em até quatro semanas, além de desvio à esquerda com predomínio de formas jovens. Uma resposta polimorfonuclear efetiva pode surgir em resposta a uma infecção secundária ou ruptura esplênica. Infecção secundária é rara a não ser nos casos de agranulocitose.

Os linfócitos têm contagem absoluta de 5.000 células/mm<sup>3</sup> ou mais (são tanto os da série B como T dependentes) Os linfócitos atípicos, embora possam surgir em porcentual elevado, não são patognomônicos de MI, podendo chegar a 10% ou pouco mais em infecções como citomegalovírus, caxumba, hepatite aguda, sarampo, rubéola, exantema súbito, reação a drogas, etc. Alguns doentes mantêm linfocitose atípica por até 12 semanas.

Praticamente todos os pacientes que mostram linfocitose atípica de 40% ou mais têm sorologia compatível com MI. Nem sempre a soroconversão de um indivíduo com MI acompanha-se de resposta hematológica. De modo geral, os casos sub-clínicos mostram soroconversão, porém sem resposta heterófila e padrão hematológico característico.

Os linfócitos atípicos, também chamados células de Downey, diferem dos linfócitos normais por seu tamanho, seu abundante citoplasma basofílico, com degeneração vacuolar e formato de seu núcleo, fortemente corado, com aumento da relação citoplasma-núcleo. Têm o formato denteado pelas pressões exercidas pelos elementos sanguíneos, inclusive plaquetas. As células mononucleares atípicas da MI assumem aspectos tão bizarros que podem se assemelhar a células blásticas malignas da leucemia linfocítica aguda. A MI tem até sido descrita por alguns observadores como uma forma aguda de leucemia. Excepcionalmente pode ocorrer uma infecção pelo EBV sem linfocitose atípica.

Anemia é rara e geralmente é devida à hemólise. Relato de macrocitose pelo laboratório deve alertar para a presença de aglutininas a frio. A MI pode acompanhar-se da produção de aglutininas a frio circulantes, tipo anti-I ou anti-i, ativas contra eritrócitos fetais, presentes na fase aguda da MI em 8% a 70% dos casos, dependendo do método utilizado para sua detecção. Essas aglutininas podem aglutinar hemácias à temperatura do corpo e em sangue analisado à temperatura ambiente, mostrando

aglomerados de eritrócitos que podem ser confundidos com células grandes e simples, dando contagem de hemácias falsamente baixa.

Trombocitopenia moderada pode ocorrer em cerca de 50% dos casos nas primeiras quatro semanas de doença. Mais raramente ocorre púrpura.

### *Testes de função hepática*

Os testes de função hepática encontram-se discretamente alterados em mais de 80% dos casos, mesmo sem hepatomegalia e, em geral, entre a segunda e a terceira semanas de doença, dado este particularmente importante em crianças heterófilo-negativas. As transaminases e a fosfatase alcalina estão discretamente elevadas. As bilirrubinas excepcionalmente superam 5 mg%. Alguns doentes desenvolvem significativa elevação de globulina alfa 2. Hiperuricemia está presente em mais da metade dos casos de MI.

### *Sorologia*

#### *Anticorpos heterófilos (AH)*

São imunoglobulinas da classe IgM, produzidas contra uma variedade de antígenos na natureza e originalmente medidas pela aglutinação de hemácias de carneiro.

Embora a produção dos anticorpos heterófilos seja de grande valor diagnóstico e a base para os testes laboratoriais, seus resultados precisam ser interpretados com precaução.

Davidsohn introduziu um diferencial e aumentou a especificidade do teste de Paul-Bunnell, baseado na adsorção sérica prévia dos AH com rim de cobaia e hemácias de boi. Os AH da doença do soro, por exemplo, são totalmente adsorvidos pelo rim de cobaia e hemácias de boi, enquanto os AH da MI são parcialmente adsorvidos pelo rim de cobaia e totalmente por hemácias de boi. Daí resulta a clássica reação de Paul-Bunnell-Davidsohn.

Na vigência de uma MI, os AH medidos na primeira fase têm valor significativo com títulos de 1:56 ou mais elevados. Na segunda fase, após adsorção com rim de cobaia, o título deve cair discretamente para valores não inferiores a 50% da primeira fase, e, após adsorção com hemácias de boi, o título deve cair a zero. O título de anticorpos heterófilos não tem relação com a gravidade da doença. Ocasionalmente o título pode não aumentar até um mês ou mais de doença, ou pode cair rapidamente em duas semanas. Além disso, títulos positivos de Paul-Bunnell Davidsohn podem ser encontrados, em até um ano após fase aguda da doença, em 73% dos casos e, em até 18 meses após infecção, em 25% dos casos<sup>20</sup>.

A reação de Paul-Bunnell-Davidsohn pode dar falso-positivas. São relatadas na literatura reações falso-positivas na fase aguda da doença de Chagas, hepatite viral, febre tifóide, população geral, tripanossomíase africana, linfogranulomatose de Nicolas-Favre, malária, linfoma de Hodgkin e na vigência de terapêutica anticonvulsivante;

por outro lado, na MI podemos ter reação de Widal mostrando soroprecipitação positiva e reação de Wasserman e Waaler-Rose transitoriamente positivas.

Cerca de 90% dos adultos desenvolvem AH, o que não ocorre com crianças. Schmitz & Scherer<sup>21</sup> notaram resposta heterófila negativa em crianças com menos de três anos de idade e positiva em 59% de crianças dos três aos seis anos, em 69% dos sete aos nove anos e em 89% dos nove aos 14 anos, dados esses confirmados por outros autores. Aglutinação com hemácias de cavalo, em tubo, tem maior sensibilidade que o Paul-Bunnell, mas comparável especificidade. Daí o surgimento de kits comerciais. Esses testes são feitos em slides ou lâminas, com uma diluição de soro simples e dependem da aglutinação dos eritrócitos de cavalo tratados com formalina, com ou sem adsorção anterior com rim de cobaia. Esses testes podem levar não só a falso-positivos, como podem ser mal ou incorretamente interpretados, principalmente quando fracamente positivos. Embora antigos, o Monotest, o Monosticon e o Monospot ainda são muito usados, havendo vários kits no comércio.

Esses testes são freqüentemente negativos em crianças com menos de quatro anos de idade, mas identificam cerca de 90% dos casos de infecção pelo EBV em crianças maiores e adultos.

Além dos acima referidos (qualitativos), temos os testes quantitativos:

- Testes com hemolisinas de boi (79%);
- Reação de Paul-Bunnell-Davidsohn (82%);
- Hemaglutinação por imunoaderência (95%).

Utilizando-se dessas técnicas, Fleisher et al.<sup>22</sup> encontraram em 38 crianças heterófilo-positivas o percentual de resultados que está demonstrado entre parênteses. Os percentuais de reação foram mais baixos no grupo de dois a cinco anos e mais altos no grupo de 11 a 15 anos. Portanto, dependendo do método utilizado, o percentual de resposta heterófilo-positiva pode diferir sensivelmente conforme a idade.

O título de AH eleva-se após a primeira semana de doença, atinge o máximo entre duas a três semanas e cai em seis a oito semanas. Às vezes a elevação é fugaz durando apenas alguns dias e, outras vezes, o título pode permanecer elevado meses ou anos, de modo que sua presença não significa necessariamente infecção atual, mas progressa.

Há também referência sobre o desenvolvimento de um teste de ELISA e fixação pelo látex para detecção de AH. Um estudo comparativo entre 247 pacientes sintomáticos mostrou que ambos os testes são excelentes, com respectivamente 100% e 98% de sensibilidade e especificidade para o ELISA<sup>23</sup>.

#### *Anticorpos anti- vírus Epstein-Barr*

Com a descoberta do EBV, alguns testes sorológicos tornaram-se extremamente úteis, principalmente naqueles

indivíduos com determinação negativa dos AH. Os anticorpos anti-EBV usualmente são medidos por imunofluorescência (IFI), mas podem ser avaliados pelo teste de ELISA, ambos com alta sensibilidade e especificidade; há também referência ao teste de imunoperoxidase, com sensibilidade de 98% e especificidade de 100%, na medida de IgM em fase aguda. O EBV suscita o aparecimento do seguinte:

a) IgG contra antígeno capsular ou capsídeo (anti-VCA)- atinge pico na fase aguda (segunda e terceira semana) da MI em títulos bastante altos. Como habitualmente os títulos detectados inicialmente estão próximos aos títulos máximos atingidos pela IgG anti-VCA, um aumento de quatro vezes nos títulos é demonstrado em apenas 10% a 20% dos casos. Na convalescença, os títulos caem, mas mantêm-se detectáveis pelo resto da vida.

b) IgM anti-VCA - positiva-se precocemente na doença em cerca de 90% dos casos, havendo posterior declínio. Algumas vezes é transitória. Pode ser detectada no líquido cefalorraquidiano de doentes com quadro neurológico pelo EBV.

c) IgG contra antígenos precoces (anti-EA) - inclui IgG contra componente de difusão (anti-D) e IgG contra componente restrito (anti-R). O anti-D positiva-se em 70% a 80% dos casos. É anticorpo de fase aguda. O anti-R é importante no prognóstico da doença, estando relacionado a uma atividade contínua do EBV. Títulos de IgG anti-EA não devem estar mais presentes virtualmente após dois anos da fase aguda da infecção primária. Indivíduos com sinais e sintomas clínicos de MI, associados a títulos de anti-EA presentes por mais de um ano, podem ser considerados como tendo infecção crônica ou recorrente pelo EBV. Anticorpos anti-D puderam ser detectados através de *swabs* em orofaringe, como método diagnóstico precoce de MI<sup>24</sup>.

d) IgG anti-antígeno nuclear (anti-EBNa) - aumenta gradualmente, sendo detectada semanas ou meses após a infecção aguda, permanecendo elevada para o resto da vida. Em alguns doentes os anticorpos anti-EBNa já são detectados em três semanas. O tempo de aparecimento de IgG anti-EBNa na MI não tem relação com a severidade da doença.

A ausência dos anticorpos acima relatados na fase aguda e de convalescença exclui o diagnóstico de MI. Portanto, o diagnóstico de infecção atual ou pregressa acompanha certos padrões de resposta sorológica específica similares em crianças e adultos. Pacientes imunossuprimidos podem sofrer uma reativação do EBV com eliminação viral acelerada em orofaringe e uma amplificação da resposta sorológica. Refere-se hoje à avidéz da IgG anti-VCA e IgG anti-EA como importante marcador sorológico nos casos clássicos, auxiliando o diagnóstico nos casos de infecções agudas com IgM baixa ou indetectável<sup>25</sup>.

Um sistema de testes ELISA foi desenvolvido para detecção de IgM contra p54 (antígeno precoce anti-D),

contra p138 (proteína major que se liga ao DNA), contra p150 (anti-VCA); e para detecção de IgG contra p54, p138 e p72 (anti-EBNa). Faz-se menção ainda em literatura aos anticorpos neutralizantes, com valor protetor, pela sua capacidade de prevenir síntese de antígenos precoces do EBV. A ausência de anticorpos neutralizantes em mãe acometida pela infecção já foi relacionada à maior probabilidade de transmissão do EBV intra-útero, infectando o conceito<sup>11</sup>.

### *Isolamento do vírus*

Em laboratórios de virologia a presença do EBV ou de seu DNA podem ser determinados pela cultura de saliva ou de células mononucleares do sangue periférico, hibridização do DNA *in situ*, como no tecido pulmonar<sup>26</sup>. Ou através da reação em cadeia da polimerase (PCR) no sangue, no líquido cefalorraquidiano ou mesmo na urina, em fase aguda da infecção, até meses após<sup>27</sup>. A detecção do EBV DNA pelo PCR no soro constitui-se em melhor indicador de infecção ativa que de vírus latente<sup>28</sup>. O envolvimento do EBV em tumores outros que não de cérebro e órgãos sólidos, pode ser demonstrado *in situ* pela presença do EBV DNA ou por técnicas de imunohistoquímica para antígenos virais.

### **Diagnóstico diferencial**

Por seu polimorfismo acentuado, a MI é quase sempre um diagnóstico cogitado no diferencial de um grande número de doenças infecto-contagiosas. Menção deve ser feita àquelas patologias incluídas sob a denominação de mononucleose-simile, descritas hoje em extenso número, como aquelas provocadas por vírus (adenovírus, citomegalovírus, hepatites, infecção pelo herpes vírus 6, vírus herpes simplex, rubéola), riquetsias, bactérias (*Listeria monocytogenes*, estreptococo, bacilo diftérico), protozoários (*Toxoplasma gondii*), fungos e reações de hipersensibilidade a drogas. Destas, podemos destacar algumas entidades muito semelhantes à MI, que são, porém, heterófilo-negativas: a citomegalovirose adquirida, a toxoplasmose adquirida forma linfoglandular, a difteria na sua apresentação amigdalofaringeana e a amigdalite estreptocócica.

Além das citadas entidades, a leucemia aguda e o linfoma de Hodgkin freqüentemente levam a confusões diagnósticas. Ressaltamos a associação entre MI e as seguintes doenças: leucemia linfocítica aguda, leucemia granulocítica e leucemia mielomonocítica. A relação entre o EBV e esses distúrbios linfoproliferativos ainda é obscura, podendo ser apenas entidade intercorrente ou mesmo ativadora do processo oncogênico. Em outras oportunidades já se relatou outro distúrbio linfoproliferativo policlonal, denominado linfadenopatia angioimunoblástica, com algumas características clínicas, biológicas e imunológicas em comum com a MI.

Outras entidades, como leucemia linfóide crônica, lupus eritematoso disseminado, sarcoidose, lepra lepromatosa, ataxia-telangiectasia e doenças renais crônicas, podem apresentar títulos positivos de IgG anti-VCA, sem que o vírus represente nenhum papel como agente etiológico. É possível que o estado imunológico alterado provocado por essas doenças constitua-se em estímulo à replicação de um EBV latente (vide imunologia do EBV).

### Tratamento

1. Repouso relativo por cerca de três semanas; nesse período evitar aumento de pressão intra-abdominal, por traumatismo, constipação intestinal ou excesso de palpação.

2. Em situação de grave comprometimento hepático, tratar como hepatite viral aguda, por aproximadamente um a dois meses. Em geral, nesse período deve haver regressão do quadro hepático.

3. Corticosteróide - embora melhore o estado geral e reduza o período de febre, que pode voltar com o uso descontínuo da droga, está indicado apenas quando a MI evoluir com os sintomas abaixo:

- anemia hemolítica (eventualmente esplenectomia);
- púrpura trombocitopênica rapidamente progressiva ou hemorrágica;
- obstrução de vias aéreas.

Há pouca base para indicar seu uso nas seguintes situações:

- comprometimento cardíaco;
- comprometimento neurológico;
- hemorragia subcapsular esplênica.

4. Em ruptura de baço, proceder à laparotomia. Tem-se sugerido que, nos casos de hematomas subcapsulares, deva-se proceder à esplenectomia<sup>29</sup>.

5. Em obstrução de vias aéreas superiores por adenomegalias, proceder à traqueostomia.

6. Antibióticos - não estão indicados para tratamento da MI sem infecção bacteriana secundária. Recentemente tem-se chamado a atenção sobre as bactérias anaeróbias, suspeitas de manter a faringoamigdalite causada pelo EBV e sobre o uso dos nitroimidazóis por seu efeito antibacteriano e efeito imunossupressor, podendo agir nos mecanismos imunológicos, interferindo no linfócito B.

Nesse particular, já se fez alusão ao uso do metronidazol<sup>30</sup> para tratamento da angina da MI, pelo seu efeito antimicrobiano sobre anaeróbios da orofaringe. Como a MI é doença essencialmente viral, e mesmo suas complicações mais graves são decorrentes de invasão direta do vírus ou alterações da resposta imunológica do hospedeiro, e como não há relatos sobre o uso do quimioterápico em questão atuar como antiviral, nós colocamos restrições a tal medida. Portanto, não utilizamos o metronidazol na angina da MI.

Quanto ao tinidazol, foi testado seu efeito *in vitro* sobre o linfócito B<sup>31</sup>, sugerindo-se que não age na infecção primária pelo EBV. O tinidazol não teve nenhuma atuação na indução de antígeno nuclear ou síntese de DNA; a citotoxicidade dirigida contra linhagens celulares positivas para EBV e linfócito T de longa duração pelo anti-EBV anticorpo de memória não foram afetados pela droga.

7. Aciclovir (ACV) - é um agente antiviral potente para alguns vírus do grupo herpes. Inibe replicação do EBV em células linfoblastóides em concentrações não tóxicas ao crescimento celular. Portanto, o aciclovir inibe a replicação dos genomas lineares e suspende a produção do vírus, mas não tem efeito na infecção celular latente. Um estudo controlado de Pagano et al.<sup>32</sup> em dez pacientes com MI, tratados com aciclovir, confirma as considerações anteriores. A droga foi administrada por cinco dias nas doses usualmente recomendadas, havendo diminuição da excreção dos vírus transitoriamente em orofaringe, sem alteração dos outros sinais e sintomas da doença. Portanto, benefícios clínicos com ACV não puderam ser demonstrados, com a possível exceção de pacientes infectados com o vírus HIV, com leucoplasia pilosa. Outro estudo recente mostrou que a utilização combinada de prednisolona com ACV inibiu a replicação do EBV em orofaringe sem afetar a duração dos sintomas clínicos ou o desenvolvimento da imunidade celular específica<sup>33</sup>.

8. Outras medidas terapêuticas incluem terapêutica direcionada em reduzir imunossupressão, o que pode ser útil nos casos de linfoproliferação EBV induzida. Aplicações intramusculares de Interferon alfa, um milhão de unidades por dia durante cinco a sete dias, foram utilizadas com resultados aparentemente benéficos<sup>34</sup>.

### Profilaxia

Isolamento não é necessário, já que só o contato íntimo é importante para a disseminação do vírus. Não se recomenda sangue de doador que tenha tido MI há pelo menos seis meses, já que o vírus pode ser demonstrado no sangue periférico por muitos meses após a recuperação da doença.

Tem sido investigada vacina anti-EBV, viva ou atenuada potencialmente. Entretanto, Epstein desenvolveu uma vacina derivada do gp340 do EBV, testada com sucesso em animais de experimentação. Indivíduos com infecção pelo EBV desenvolvem anticorpos contra uma glicoproteína de alto peso molecular, componente do antígeno de membrana do EBV, designada gp340. Os genes desse antígeno de membrana têm possibilitado sua obtenção através da engenharia genética, o que torna mais viável uma vacina para uso em humanos.

### Imunologia do vírus Epstein-Barr

A mononucleose infecciosa é uma doença linfoproliferativa autolimitada caracterizada por uma ativação extensa de células T.

O EBV infecta o linfócito B após exposição *in vivo*, preferencialmente ao linfócito T, e persiste nos linfócitos B por toda a vida, sob a forma de “informação genética”. Por conseguinte, linfócitos que produzem vírus podem crescer de todos os indivíduos que possuem anticorpos anti-EBV. O vírus pode ser cultivado de leucócitos e lavado de orofaringe de pacientes com MI em fase aguda e por meses após a infecção. Estudos bem atuais ratificam que os linfócitos B constituem-se no alvo inicial do EBV durante a infecção primária, além de representarem o local de persistência viral por toda a vida<sup>35</sup>.

A replicação lítica do EBV em indivíduos saudáveis parece ser controlada por mecanismos genéticos e imunológicos. Na ausência desses reguladores imunológicos, a produção de vírus torna-se visível nos linfócitos do sangue periférico<sup>36</sup>.

O linfócito B carreando o vírus já está presente no período de incubação. Essas células B infectadas podem entrar numa fase proliferativa, e, num certo momento, linfócitos T *killer* (CD4+) e supressores (CD8+) são ativados e proliferam, numa tentativa de neutralizar a expansão dos linfócitos B infectados. O aumento de CD8+ excede o de CD4+, causando uma relação CD4+/CD8+ menor que 1,0. A expansão seletiva e maciça de clones de CD8+ constitui-se numa característica extremamente importante na resposta primária ao vírus<sup>37</sup>. A resposta às células latentes infectadas através do linfócito T citotóxico CD8+ tem sido bem caracterizada, mas a resposta às lesões líticas parece ser similar. Em outras palavras, a capacidade replicativa das lesões também está sujeita ao controle *in vivo* pelo CD8+, sendo as proteínas precoces freqüentemente o alvo imunodominante<sup>37</sup>.

Na MI, o EBV causa uma ativação policlonal de células B, refletida por hipergamaglobulinemia e aumento de células secretoras de imunoglobulinas circulantes. A seguir, células T supressoras se tornam ativadas e inibem a ativação posterior de células B. As células supressoras, paralelamente a um aumento na sua atividade, aumentam dramaticamente na fase aguda da infecção.

A importância dos linfócitos T citotóxicos no controle imune das células B infectadas pelo EBV já é bem conhecida, e os antígenos virais de reconhecimento desses linfócitos na infecção latente estão bem definidos. Entretanto, os receptores de célula T somente agora estão sendo estudados<sup>26</sup>.

É possível ainda que as células T sejam as efetasoras do dano hepático na MI, analogamente ao que ocorre na hepatite B. Uma pesquisa nesse particular mostrou no sangue periférico do paciente 70% de linfócitos T e 23% de linfócitos B; e no tecido hepático 76% de linfócitos T e 5% de linfócitos B.

Baixos níveis de interferon sérico podem ser detectados precocemente após infecção pelo EBV e apenas antes do início da doença clínica<sup>38</sup>, o que pode também ser responsável pelo controle precoce da disseminação do vírus.

Recente referência faz-se ao papel da interleucina 10 (IL10) viral e celular, inibindo o crescimento de célula T e a produção de interferon gama, sendo que muitos pacientes com infecção pelo EBV crônica ativa mostraram níveis altos anormais de IL10, o que poderia contribuir para a patogênese da doença inibindo a imunidade do hospedeiro<sup>39</sup>. Do mesmo modo, muitos doentes com MI aguda pelo EBV mostraram níveis circulantes anormais de IL10<sup>38,39</sup>.

A elevação dos anticorpos anti-EBV e a resposta de célula T trazem a doença sob controle. Os linfócitos B infectados, abundantes na fase aguda, são eliminados pelos linfócitos T *killer*, os quais vão declinando na ausência de estimulação antigênica maciça. A linfadenopatia e a hepatoesplenomegalia tendem a se reduzir, a dor de garganta vai se atenuando e os linfócitos atípicos vão sumindo da circulação.

Após a convalescença, e pelo resto da vida, a produção do vírus continua em baixo nível em algumas células na orofaringe, com liberação intermitente do vírus. Cerca de três meses após uma MI aguda, o número de linfócitos B infectados e latentes é cerca de 5.000 vezes menor que na fase aguda.

A imunologia do EBV é, sem dúvida, um tema palpitante. Inúmeros estudos têm sido publicados e prosseguem investigando o sistema imune do hospedeiro e sua relação com o EBV, particularmente pelo fato de ter sido recentemente imputado a ele um possível papel de “superantígeno”<sup>40</sup>.

### Referências bibliográficas

1. Moore PS, Gao S-J, Dominguez G et al. Primary characterization of herpesvirus agent associated with Kaposi's sarcoma. *J Virol* 1996; 70: 549-58.
2. Falk KI, Zou JZ, Lucht E et al. Direct identification by PCR of EBV types and variants in clinical samples. *J Med Virol* 1997; 51: 355-63.
3. Grasser PA, Murray E, Kremmer K et al. Monoclonal antibodies directed against the EBV encoded nuclear antigen 1 (EBNA 1): Immunohistologic detection of EBNA1 in the malignant cells of Hodgkin's disease. *Blood* 1994; 84:3792-8.
4. Candeias JAN, Pereira MS. A survey of EB virus antibody in adults and children of different ages. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1970; 12: 333-8.
5. Carvalho RPS, Evans AS, Pannutti CS et al. EBV infections in Brazil. III. Infectious mononucleosis. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1981; 23: 167-72.
6. Reddy A, Lyall EGH, Crawford DH. Epstein Barr virus and lymphoid interstitial pneumonitis: an association revisited. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 82-3.
7. Wolf H, Margret H, Eberherd W. Persistence of Epstein-Barr virus in the parotid gland. *Pediatr Infect Dis* 1984; 51: 795-8.

8. Niedobitek G, Agathangelou A, Herbst H et al. Epstein-Barr virus (EBV) infection in infectious mononucleosis: virus latency, replication and phenotype of EBV-infected cells. *J Pathol* 1997; 182: 151-9.
9. McCloskey GL, Massa MC. Cephalexin rash in infectious mononucleosis. *Cutis* 1997; 59: 251-4.
10. Greenberg DF. Neurasthenia in the 1980s: chronic mononucleosis, chronic fatigue syndrome and anxiety and depressive disorders. *Psychosomates* 1990; 31: 129-37.
11. Goldberg GN, Fulginiti VA, Ray G et al. In utero Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis) infection. *JAMA* 1981; 246:1579-81.
12. Horwitz CA, Henle W, Henle G et al. Clinical and laboratory evaluation of infants and children with Epstein-Barr virus induced infectious mononucleosis of 32 patients (aged 10- 48 months). *Blood* 1981; 57:933-8.
13. Stenfors LE, Raisanen S. Immunoglobulin-coated bacteria on the tonsillar surface during infectious mononucleosis. *J Laryngol Otol* 1996; 110: 339-42.
14. Connolly M, Junker AK, Chan KW, Farrell K. Cranial neuropathy, polyneuropathy and thrombocytopenia with Epstein-Barr virus infection. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 1010-5.
15. Konings CJ, Misere JF, Dolman A. Pfeiffer's disease, not always the innocent kissing disease. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141: 457-9.
16. Purtilo DT, Sakamoto K, Barnabei V et al. Epstein-Barr virus induced diseases in boys with the X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP): update on studies of the registry. *Am J Med* 1982; 73:49-56.
17. Marshall GS, Gesser RM, Yamanish K et al. Chronic fatigue in children: clinical features, Epstein-Barr virus and human herpes virus 6 serology and long-term follow-up. *Pediatr Infect Dis* 1991; 10:287-90.
18. Munch M, Hvas J, Christensen J et al. The implications of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis - a review. *Acta Neurol Scand* 1997; 169 (Suppl.): 59-64.
19. Haruta J, Saito I. Possible involvement of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Nippon Rinsho* 1995; 53: 2479-83.
20. Evans AS, Niederman JC, Cenabre LC et al. A prospective evaluation of heterophile and Epstein-Barr virus specific IgM antibody tests in clinical and subclinical infectious mononucleosis: specificity and sensitivity of the testes and persistence of antibody. *J Infect Dis* 1975; 132: 546-54.
21. Schmitz H, Scherer M. IgM antibodies to EB virus in infectious mononucleosis. *Arch Virol* 1972; 37:332-7.
22. Fleisher G, Lennette E.T, Henle G, Henle W. Incidence of heterophil antibody responses in children with infectious mononucleosis. *J Pediatr* 1979; 94: 723-8.
23. Kim M, Wadke M. Comparative evaluation of two test methods (enzyme immunoassay and latex fixation) for the detection of heterophil antibodies in infectious mononucleosis. *J Clin Microbiol* 1990; 28:2511-3.
24. Bills ND, Hinrichs SH, Morse JW: Direct detection of Epstein-Barr viral antigen in nasopharyngeal swabs from patients with infectious mononucleosis. *Acad Emerg Med* 1996; 3: 776-81.
25. Andersson A, Vetter V, Kreutzer L, Bauer G. Avidities of IgG directed against viral capsid antigen or early antigen: useful markers for significant Epstein-Barr virus serology. *J Med Virol* 1994; 43: 238-44.
26. Silins SL, Cross SM, Elliott SL et al. Development of Epstein-Barr virus-specific memory T cell receptor clonotypes in acute infectious mononucleosis. *J Exp Med* 1996; 184: 1815-24.
27. Lam KMC, Sved N, Whittley H et al. Circulating Epstein-Barr virus carrying B cells in acute malaria. *Lancet* 1991; 337:876-8.
28. Mouritsen CL, Wittwer CT, Reed G et al. Detection of Epstein-Barr viral DNA in serum using rapid-cycle PCR. *Biochem Mol Med* 1997; 60: 161-8.
29. Baralkiewicz G, Mijal J, Karon J et al. Spontaneous splenic rupture as a complication of infectious mononucleosis. *Przegl Epidemiol* 1996; 50:435-41.
30. Hedstrom SA: Treatment of anginose infectious mononucleosis with metronidazole. *Scand J Infect Dis* 1980; 12: 265-9.
31. Marklung G, Ernberg I, Britton S, Lundberg, C. The effect of tinidazole on primary EBV infection and immunocompetence. *Scand J Infect Dis* 1984; 16:17-23.
32. Pagano JS, Sixbey JW, Lin JC. Acyclovir and Epstein-Barr virus infection. *J Antim Chemoth* 1983; 12(suppl. B):113-21.
33. Tynell E, Aurelius E, Brandell A et al. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1996; 174: 324-31.
34. Wu Y, Luo C, Lu Z et al. Curative effect of Interferon-Alpha in children with infectious mononucleosis. *Hua Hsi I Ko Ta Hsueh Hsueh Pao* 1996; 27: 82-4.
35. Rickinson, AB. T-cell control of herpes virus infectious lesions from the Epstein-Barr virus. *Immunology of Nervous System infections*. *Prog Brain Res* 1983; 59:189-202.
36. Prang NS, Hornef MW, Jager M et al. Lytic replication of Epstein-Barr virus in the peripheral blood: analysis of viral gene expression in B lymphocytes during infectious mononucleosis and in the normal carrier state. *Blood* 1997; 89: 1665-77.
37. Callan MF, Steven N, Krausa P et al. Large clonal expansions of CD8+ T cells in acute infectious mononucleosis. *Nat Med* 1996; 2: 906-11.
38. Svedmyr E, Enrberg I, Seeley J et al. Virologic, immunologic, and clinical observations on a patient during the incubation, acute and convalescent phases on infectious mononucleosis. *Clin Immunol Immunopathol* 1984; 30: 437-50.
39. Taga H, Taga K, Wang F et al. Human and viral interleukin-10 in acute Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 1995; 171: 1347-50.
40. Sutkowski N, Palkama T, Ciurli C et al: An Epstein-Barr virus-associated superantigen. *J Exp Med* 1996; 184: 971-80.

Endereço para correspondência:

Dra. Luiza Helena Falleiros R.Carvalho

Rua Tomas Carvalhal 760/11

CEP 04006-002 - São Paulo - SP

Fones: 11 884.4869 (res) / 288.2893 (cons)

Fax: 11 885-5445 (res)