Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

RELATO DE CASO

Síndrome de mononucleose infecciosa com sorologia positiva para citomegalovírus e Epstein-Barr vírus

Infectious mononucleosis syndrome with seropositivity for cytomegalovirus and Epstein-Barr virus

Emilio Eduardo Silva Brito[1], Luiza Amelia Cabus Moreira[2]

Palavras-chave:
citomegalovirus, infecções por vírus Epstein-Barr, coinfecção, mononucleose infecciosa, pediatria.

Resumo

Objetivos: Relatar um caso de mononucleose infecciosa em paciente pediátrico com sorologias positivas tanto para citomegalovírus quanto para Epstein-Barr vírus, e realizar uma revisão da literatura sobre as implicações que esta coinfecção pode trazer. **Métodos:** Descrever, a partir de dados registrados em prontuário, a evolução do caso de uma paciente pediátrica com mononucleose infecciosa e a partir de revisão de artigos disponíveis na plataforma PubMed informar possíveis implicações que a coinfecção por citomegalovírus e Epstein-Barr vírus pode trazer para a evolução do quadro. **Resultados:** A coinfecção por citomegalovírus e Epstein-Barr vírus, além de prolongar o curso agudo da síndrome de mononucleose infecciosa, possui diversas implicações para o paciente por meio da modulação da resposta imune, modificando futuramente o padrão de resposta a doenças infecciosas, doenças autoimunes e resposta a alérgenos mediadas por IgE. **Conclusões:** A coinfecção por citomegalovírus e Epstein-Barr vírus tem seu papel subestimado, já que evidências da literatura apontam que as infecções causadas por estes vírus podem ter implicações no desenvolvimento da criança pela alteração do perfil de sua resposta imune, sendo ainda necessários estudos para esclarecer os desfechos possíveis.

Keywords:
cytomegalovirus, Epstein-Barr virus infections, coinfection, infectious mononucleosis, pediatrics.

Abstract

Objective: To report a case of infectious mononucleosis in a child with seropositivity for both Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus, and conduct a literature review on the implications that coinfection can bring. **Methods:** We describe the developments in the case of a pediatric patient with infectious mononucleosis based on the data of medical records, and from a review of articles available on the PubMed platform, we inform the potential implications that coinfection with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus can bring to the evolution of clinical conditions form the patient. **Results:** The coinfection cytomegalovirus and Epstein-Barr virus can prolong and worsen the course of acute infectious mononucleosis syndrome and may have several implications for the patient by modulating the immune response, modifying the pattern of future response to infectious diseases, autoimmune diseases and IgE mediated response to allergens. **Conclusion:** Coinfection with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus has its role underestimated in human diseases. As evidence in literature suggests, infections caused by these viruses may have implications for the development of the child by changing the profile of your immune response. More studies are still needed to clarify the possible outcomes.

[1] Médico - Médico Residente em Pediatria, Salvador, BA, Brasil.
[2] Doutorado em Medicina e Saúde (Conceito CAPES 4). Universidade Federal da Bahia, UFBA, Brasil. Professora de Pediatria da UFBA e da Escola Bahiana de Medicina Professora da Residência Pediátrica e Coordenadora do Ambulatório de transtornos alimentares do Complexo Hospitalar Edgard Santos, Salvador, BA, Brasil.

Endereço para correspondência:
Emilio Eduardo Silva Brito.
Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos Universidade Federal da Bahia. Rua Catharina Paraguassu, nº 86, Apartamento 1401, Bairro Graça, Salvador, BA, Brasil. CEP: 40150-200.

Residência Pediátrica 2016;6(1):31-34.

INTRODUÇÃO

Mononucleose infecciosa é uma síndrome caracterizada pela tríade clássica de febre (temperatura axilar > 37,5°C), faringoamigdalite e linfadenopatia periférica (gânglios de qualquer tamanho) ou de localização cervical, maiores que um centímetro. A alteração laboratorial mais comum é a linfocitose em contagens absolutas com valores maiores que 4500 células/mm³ ou 50% do total, com linfócitos atípicos geralmente acima de 10% da contagem total[1-3]. Além da tríade clássica e da linfocitose, integram os critérios diagnósticos de Sumaya (Sumaya et al., 1985) a hepatomegalia maior que 1,5 cm em menores de 4 anos ou fígado palpável em crianças maiores e baço palpável (esplenomegalia) em qualquer idade[1].

Embora o vírus Epstein-Barr (EBV) seja o principal agente da mononucleose infecciosa, aproximadamente 10% dos casos de mononucleose clínica são devidos a citomegalovírus (CMV), toxoplasmose, vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepersvírus humano 6 (HHV-6) ou vírus da hepatite B. A maioria dos casos de mononucleose soronegativa (5% do total dos casos) são devidas ao CMV, que, embora apresente semelhança com a mononucleose causada pelo EBV, é descrita como tifoidal, isto é, sintomas sistêmicos predominam e adenopatia ou esplenomegalia não são frequentes[2,4,5].

Repouso e alívio dos sintomas são geralmente os tratamentos recomendados. A prescrição de corticosteroides remonta aos anos 1950, quando eram usados para alívio dos sintomas (faringite), bem como complicações (miocardite, pericardite, hepatite e encefalite). Atualmente, de acordo com a literatura, não há evidências suficientes para indicar o uso dessas drogas no alívio dos sintomas de formas não complicadas da doença, visto que antitérmicos e anti-inflamatórios habituais podem ser utilizados com menores efeitos colaterais[6].

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 6 anos, brasileira, mulata clara, admitida em enfermaria de Pediatria com história de febre, cefaleia, vômitos e tosse há 20 dias. Após dois dias, apresentou hiperemia conjuntival. Foi medicada em unidade de emergência com dextroclorfeniramina e encaminhada ao oftalmologista que, por sua vez, prescreveu lubrificante oftálmico. Evoluiu com melhora da hiperemia conjuntival e término da febre, persistindo com tosse. Após 15 dias afebril, a genitora percebeu aumento de linfonodos cervicais bilaterais, com dor e calor local, odinofagia e retorno da febre. Procurou novamente a emergência, onde iniciou antibiótico venoso (oxacilina 100 mg/kg/dia) três dias antes da admissão, mantendo ainda febre e os demais sintomas.

Evoluiu no hospital com picos febris vespertinos em média de 38,5°C e com presença de linfonodomegalia dolorosa em cadeia cervical posterior bilateralmente com o aglomerado linfonodal medindo cerca de 6 cm, esplenomegalia com baço palpável a 2 cm do rebordo costal esquerdo (RCE), fígado palpável a 2 cm do rebordo costal direito e odinofagia importante. O antibiótico foi mantido e foram solicitados exames laboratoriais e ultrassonografia de região cervical. Após dois dias, houve melhora do quadro geral, da odinofagia e da dor em região cervical (local de linfonodomegalias). Como persistia com picos febris diários, foi suspensa a oxacilina e introduzida amoxicilina-clavulanato.

Resultados de exames leucograma de 12.020 células/mm³ com linfócitos 48% e linfócitos atípicos 2%, segmentados 40%, bastões 4%, monócitos 6%. Proteína C reativa negativa, lactado desidrogenase - 1473 UI/L, AST 133 U/L e ALT 168 U/L. No sexto dia de internamento, foram disponibilizados os resultados das hemoculturas e sorologias solicitadas: hemoculturas negativas; IgG EBV 48,30 U/mL (positiva, se maior que 20 U/mL); IgM EBV positivo; IgG CMV: 120,0 UI/mL (positiva, se maior que 0,6 UI/ML); IgM CMV positivo; IgG toxoplasmose < 3,0 UI/mL (negativa, se menor que 7,2 UI/mL); IgM toxoplasmose: negativo. Intradermorreação de Mantoux foi não reatora. Ultrassonografia de região cervical: linfonodomegalias cervicais de aspecto reacional.

Após os resultados das sorologias, os antibióticos foram suspensos, o leucograma mostrou aumento da celularidade, com 12.320 células/mm³, com o percentual de linfócitos atingindo 62% e os linfócitos atípicos 8%. Persistência da febre até o quinto dia de internamento. Alta após nove dias da admissão, redução da linfadenomegalia para 3 cm bilateralmente, permanecendo com baço palpável a 0,5 cm do RCE. Após 15 dias, retornou para ambulatório sem febre ou linfadenomegalia cervical, porém com relato de fadiga diária.

DISCUSSÃO

Mononucleose infecciosa (MI) é uma doença aguda, benigna e autolimitada, cuja ocorrência de sintomas em crianças é rara, sendo mais comum em adultos e adolescentes. Os sintomas podem durar de semanas a meses, sendo a fadiga o sintoma prolongado mais comum[6,7]. O espectro da doença é bem variável, desde formas assintomáticas a um quadro denominado infecção "Crônica Ativa por EBV (CAEBV)", que, apesar da denominação crônica, possui complicações agudas como falência múltipla de órgãos, coagulação intravascular disseminada, úlcera/perfuração de trato digestivo, aneurisma de artérias coronárias, linfomas e linfohistiocitose hemofagocítica associada ao EBV[8], e formas graves de agranulocitose com complicações infecciosas decorrentes do quadro[9].

Infecções primárias pelo EBV em crianças geralmente são assintomáticas. Os sintomas são mais comuns naqueles que são primariamente infectados durante ou após a segunda década de vida. EBV e CMV são vírus ubíquos e após a infecção primária permanecem como infecção latente em linfócitos B e células mieloides, respectivamente. A maioria dos pacientes com mononucleose infecciosa evolui para cura sem sequelas, sendo a fadiga e a linfadenomegalia cervical os sintomas de

maior duração. Alguns pacientes persistem com relato de fadiga por até seis meses, porém a resolução desse sintoma ocorre habitualmente dentro de 2 a 3 meses[10,11].

Testes para o capsídeo viral do EBV têm alta sensibilidade e especificidade (97 e 94%, respectivamente), e a detecção de IgM anti-EBV é altamente sugestiva de infecção aguda pelo vírus, embora outros herpesvírus possam induzir a produção de IgM por linhagens celulares que expressem antígenos do EBV[12]. Há relatos de casos de mononucleose infecciosa com sorologia positiva para EBV com IgG transitoriamente positiva para CMV e vice-versa. Não há evidências de positivação cruzada de IgM para CMV ou reativação da infecção latente deste pelo EBV. Porém, na faixa etária pediátrica, a baixa idade sugere que as infecções são primárias e adquiridas simultaneamente ou de maneira sucessiva em um período de tempo remoto[1,2,4].

A maioria das infecções pelos vírus CMV e EBV ocorrem na infância, assim suspeita-se que a coinfecção seja mais comum também nessa faixa etária. O impacto clínico da coinfecção ainda não é bem estabelecido e suspeita-se que seja subestimado. Porém, é observado que crianças com sorologia positiva para ambos os vírus possuem um curso clínico de maior morbidade para a doença primária do que a causada por qualquer um dos vírus isoladamente; há maior chance de complicações e duração mais prolongada dos sintomas. Suspeita-se que tal fato ocorra porque ambos os vírus desenvolveram estratégias para impedir a resposta do hospedeiro, trabalhando sinergicamente e piorando a doença a partir de uma forte resposta imune evocada através das células T[12].

Outro exemplo de interação entre os vírus também ocorre na forma clínica de coinfecção latente. Eles podem modular a resposta imune do hospedeiro também por meio da expressão de marcadores e produção de interferon gama pelas células *natural killer* (NK). Assim, é possível que ocorram alterações tanto na resposta a infecções por outros vírus e bactérias quanto na possibilidade do desenvolvimento de alergias causadas pela sensibilização via IgE e doenças autoimunes[11-14]. O papel da modulação da resposta das células NK pelos vírus já era conhecido em uma das complicações mais temidas da mononucleose infecciosa causada pelo EBV.

Na linfohistiocitose hemofagocítica (HLH), que pode ter origem genética ou ser causada por infecção, dentre as causas infecciosas os vírus são os agentes principais, particularmente o EBV. No caso da infecção por EBV ser a implicada na etiologia da HLH, além dos sintomas clínicos indicando gravidade e características da cepa, é importante pensar em coinfecção, principalmente por bactérias e CMV[15].

Porém, nem toda a interação entre EBV e CMV e o sistema imune do hospedeiro parece ser danosa. Em crianças com soropositividade para ambos herpesvírus, é observada, com significância estatística, uma redução nos monócitos que expressam o fenótipo CD14+CD16+. O EBV isoladamente produz tal resposta, mas a coinfecção com o CMV parece impulsionar tal efeito. Como essas células são as principais indutoras da produção de interferon gama pelas células NK, esta modulação causada pelos herpesvírus levará a uma cascata de eventos de modulação no organismo do hospedeiro, que tem como consequência um predomínio do padrão de resposta imune do tipo Th2, modulando assim a resposta imune relacionada a alergias pela atenuação da interação de células NK-monócitos, protegendo contra a sensibilização precoce a alérgenos via IgE nessas crianças[3,13].

Portanto, mais que o curso prolongado com maior tempo de permanência hospitalar e de aumentadas as chances de complicações no quadro agudo[12], a coinfecção por EBV e CMV tem seu papel subestimado, já que evidências da literatura apontam que as infecções causadas por estes vírus podem ter implicações no desenvolvimento da criança, afetando o perfil de sua resposta imune para futuros insultos infecciosos, autoimunes e por alérgenos[3,5,11,13].

REFERÊNCIAS

1. Sánchez Echániz J, Mintegui Raso S, Benito Fernández J, Corral Carrancejo JM. Mononucleosis syndromes with serology doubly positive to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus. An Esp Pediatr. 1996;45(3):242-4.
2. Olson D, Huntington MK. Co-infection with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in mononucleosis: case report and review of literature. S D Med. 2009;62(9):351-3.
3. Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Falagas ME. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis. Curr Opin Hematol. 2012;19(1):14-20. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/MOH.0b013e32834daa08
4. Nishikawa J, Funada H, Miyazaki T, Fujinami H, Miyazono T, Murakami J, et al. Infectious mononucleosis with atypical manifestations accompanied by transient IgM antibody response for cytomegalovirus. J Infect Chemother. 2011;17(5):686-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s10156-011-0221-6
5. Wang X, Yang K, Wei C, Huang Y, Zhao D. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis. Virol J. 2010;7:247. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/1743--422X-7-247
6. Candy B, Hotopf M. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3):CD004402.
7. Taga K, Taga H, Tosato G. Diagnosis of atypical cases of infectious mononucleosis. Clin Infect Dis. 2001;33(1):83-8. PMID: 11389499 DOI: http://dx.doi.org/10.1086/320889
8. Fujiwara S, Kimura H, Imadome K, Arai A, Kodama E, Morio T, et al. Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan. Pediatr Int. 2014;56(2):159-66. PMID: 24528553 DOI: http://dx.doi.org/10.1111/ped.12314
9. Yokoyama T, Tokuhisa Y, Toga A, Fujiki T, Sakakibara Y, Mase S, Araki R, et al. Agranulocytosis after infectious mononucleosis. J Clin Virol. 2013;56(3):271-3. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2012.11.016
10. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. N Engl J Med. 2010;362(21):1993-2000. PMID: 20505178 DOI:http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1001116
11. Saghafian-Hedengren S, Sohlberg E, Theorell J, Carvalho-Queiroz C, Nagy N, Persson JO, et al. Epstein-Barr virus coinfection in children boosts cytomegalovirus-induced differentiation of natural killer cells. J Virol. 2013;87(24):13446-55. PMID: 24089567 DOI: http://dx.doi.org/10.1128/JVI.02382-13

12. Ito Y, Shibata-Watanabe Y, Kawada J, Maruyama K, Yagasaki H, Kojima S, et al. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus coinfection in three toddlers with prolonged illnesses. J Med Virol. 2009;81(8):1399-402. DOI:http://dx.doi.org/10.1002/jmv.21527

13. Saghafian-Hedengren S, Sundström Y, Sohlberg E, Nilsson C, Linde A, Troye--Blomberg M, et al. Herpesvirus seropositivity in childhood associates with decreased monocyte-induced NK cell IFN-gamma production. J Immunol. 2009;182(4):2511-7. PMID: 19201907 DOI: http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0801699

14. Sohlberg E, Saghafian-Hedengren S, Rasul E, Marchini G, Nilsson C, Klein E, et al. Cytomegalovirus-seropositive children show inhibition of in vitro EBV infection that is associated with CD8+CD57+ T cell enrichment and IFN-γ. J Immunol. 2013;191(11):5669-76. PMID: 24140645 DOI: http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1301343

15. Qiang Q, Zhengde X, Shuang Y, Kunling S. Prevalence of coinfection in children with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Pediatr Hematol Oncol. 2012;34(2):e45-8. DOI:http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e31822d4ea7