

# MICROBIOLOGIA

Data da Aula P: 19/04 a 23/04  
Maria Isabel e Paula Afonso

Semana 9

## QUESTÕES E RESOLUÇÃO:

1. Que microorganismos poderão ser agentes etiológicos de infecção nestas circunstâncias? Como se pode fazer o diagnóstico diferencial no laboratório?

R: Dois tipos de agentes poderão estar em causa:

1) **bactérias**, nomeadamente aquelas agentes de amigdalite/faringite:

*Streptococcus* dos Grupos A e C, nomeadamente *S.pyogenes* (+ freq.)  
*Neisseria gonorrhoeae*,  
*Corynebacterium diphtheriae*,  
*Mycoplasma pneumoniae*.

2) **vírus**:

Os vírus que podem causar Faringite / Amigdalite, são:

Adenovirus  
Parainfluenzae  
Influenzae  
Rhinovirus  
Coxsackiae A, B  
Epstein Barr  
Citomegalovirus

Porém, pela descrição da infecção referida: febre, fadiga, dor de garganta e mialgias, linfadenopatia, esplenomegália, amigalite e linfocitose atípica, sugerem uma MONONUCLEOSE INFECCIOSA (MI), nomeadamente por Vírus Epstein-Barr (EBV), Citomegalovírus (CMV) ou HIV.

- Vírus Epstein-Barr (EBV) ? MI heterofila-positiva ? Mononucleose infecciosa
- Citomegalovírus (CMV) ? MI heterofila-negativa ? Síndrome Mononucleotico
- Vírus Imunodeficiência humana (HIV) ? Síndrome Mononucleotico
- 

### Manifestações clínicas da MI

O período de incubação da MI em jovens adultos é 4 a 6 semanas.

São **pródromos**: fadiga, mal-estar, mialgias, que duram 1 a 2 semanas.

### **Grupos risco:**

- Crianças, maioria das infecções por EBV são assintomáticas ou surgem como faringite de gravidade média com ou sem amigdalite.
- Nos adolescentes/ jovens adultos - mais de 75% das infecções surgem como Mononucleose infecciosa.
- Imunocomprometidos: Doença neoplasica

**Sinais:                      percentagem média**

- linfadenopatia	95 (83-100%)? + proeminente durante as 1ª e 2ª sems
- febre	93 (60-100%) ? freq/ baixa,+ comum mas 2 1ªs sems. Persiste 1 mês.
- faringite ou amigdalite*	82 (68-90%) ? faringite é + proeminente durante as 1ª e 2ª sems.
- esplenomegália	51 (43-64%)? + proeminente durante as 2ª e 3ª sems
- hepatomegália	11 (6-15%)
- rash	10 (0-25%)
- edema periorbital	13 (2-34%)
- enantema palatal	7 (3-13%)
- icterícia	5 (2-10%)

**Sintomas:                      percentagem média**

- Dor de garganta	75 (50-87%)
- Mal-estar	47 (42-76%)
- dor de cabeça	38 (22-67%)
- dor abdominal, náusea ou vômitos	17 (5-25%)
- arrepios	10 (9-11%)

\* a faringite, mtas vezes o sinal + proeminente, pode ser acompanhada pelo aumento das amígdalas com um exsudado que se assemelha ao da faringite streptocócica.

**Diagnóstico:**1) Avaliar etiologia bacteriana:

## a. Zaragatoa do exsudado amigdalino/faríngeo

- i. Exame cultural – Se existir crescimento bacteriano, então pode-se isolar o agente, se não houver crescimento suspeitamos de infecção viral.

2) Etiologia vírica:

- a. Serologia, neste caso para os agentes que suspeitamos. Como neste caso suspeitávamos de uma mononucleose infecciosa poderíamos pedir a serologia antes da cultura bacteriana.

**Achados clínicos:**

Os sintomas/ sinais clínicos podem indiciar se a infecção é de etiologia bacteriana e vírica, neste caso como o doente tinha exsudado amigdalino, poderíamos suspeitar de uma etiologia bacteriana, porem a esplenomegalia, mialgias e fadiga reforçavam a etiologia vírica

**Achados laboratoriais (característicos de infecção EBV)**

- Observação de atipia linfocitária e a presença de linfocitose (células mononucleares constituindo 60 a 70% do total de leucócitos, com 30% de atipia linfocitária!)
- Anticorpos heterófilos (titulação) – resultam da activação não-específica, tipo-mitogénica, das céls B pelo EBV e produção de um vasto repertório de anticorpos. Estes anticorpos

incluem o anticorpo heterofilo IgM que reconhece o antígeno Paul-Bunnell, nos eritrócitos (de ovelha, cavalo e bovinos, mas não nas células de rim de porco da Índia). A resposta de anticorpo heterófila pode ser normal/ detectada no fim da 1ª semana de doença e permanecer por vários meses.. é um excelente indicador da infecção por EBV em adultos mas pouco fiável em adultos. Alternativas: **teste Monospot (horse cell test)** e o ELISA são rápidos e muito usados.

• Anticorpos contra antígenos virais

#### **Achados serológicos para EBV:**

- 1) Anticorpos anti-EA (early antigen)
- 2) Anti-corpos anti-VCA
- 3) IgM
- 4) IgG
- 5) Anticorpos anti-EBNA

Estes permitem avaliar a evolução da doença, já que os anticorpos Anti- EBNA surgem cerca de 2 meses após início da infecção.

2. Há dados apresentados que sugerem uma infecção de etiologia vírica. Quais são esses dados e qual é o agente mais provável?

R:

• **Sintomas clínicos:** principalmente a esplenomegalia, mialgias e a fadiga (característicos de infecção vírica)

• **Linfocitose:**

• Aumento leucócitos =  $16000/\text{mm}^3$  - Numa MI é usual picos de leucocitose de  $10000-20000/\text{mm}^3$

• linfócitos aumentados = 40% (VR: 25-33 %)

• neutropénia de baixo-grau = 44% (VR: 57-67%)

• **Inversão da razão nº neutrófilos/nº linfócitos** (No caso da infecção por EBV é muito característica a presença de mais linfócitos que neutrófilos), esta inversão da fórmula também pode ser encontrada na infecção por *Micobacterium tuberculosis*, pois também há linfocitose.

• **Presença de muitos linfócitos “activados” /Atípicos**, característicos do EBV

• Leucocitose com mais de 10% de linfócitos atípicos, referidos como “linfócitos “activados”

Neste caso poderia surgir dúvidas, se a infecção seria causada por **Vírus Epstein-Barr (EBV) – Mononucleose infecciosa** ou **Citomegalovírus (CMV)** – sintomas semelhantes a mononucleose infecciosa. O agente mais provável é o Vírus Epstein-Barr (EBV).

No entanto a infecção por CMV:

• Não é exsudativa

• As linfadenopatias deste doente são características de EBV (cervicais), pois CMV causa adenopatias generalizadas.

• Os dados laboratoriais são característicos de EBV

As infecções virais no organismo progridem por meio de etapas definidas, tal como a replicação viral na célula. As etapas iniciais são:

1. **Aquisição** (entrada do vírus no organismo);
2. **Iniciação da infecção**, num local primário;
3. **Período de incubação**, quando o vírus é amplificado e pode disseminar-se para um local secundário.

O período de incubação pode decorrer sem sintomas (assintomático) ou pode produzir sintomas iniciais não específicos, designados **pródromos**, que no presente caso clínico são representados por: “dores de garganta e musculares (mialgias) e fadiga”- ditos “sintomas flu-like”, devido aos interferões. Os **sintomas da doença** são causados por lesão tecidual e efeitos sistémicos causados pelo vírus e sistema imunológico. Os sintomas podem continuar durante a **convalescença**, enquanto o organismo repara a lesão.

### 3. Como se pode confirmar o diagnóstico etiológico?

R:

O diagnóstico etiológico de MI e linfocitose atípica incluem os testes serológicos de anticorpos para antígenos virais. São úteis para confirmar o diagnóstico e quando os resultados dos testes de anticorpos heterófilos são questionáveis.

A infecção por EBV é indicada pela observação de qualquer uma das seguintes:

- 1) Anticorpos Heterófilos
- 2) Anticorpos anti-EA (early antigen)
- 3) Anti-corpos anti-VCA (viral capsid antigen)
- 4) IgM contra VCA
- 5) IgG
- 6) Anticorpos anti-EBNA (EB antígeno nuclear)
- 7) Avaliar elevação do título dos anticorpos contra VCA e antígeno precoce

A presença de ambos os anticorpos VCA e EBNA no soro indicam que o indivíduo teve uma infecção prévia.

A geração de anticorpos contra EBNA requer a lise das células infectadas e usual/ indica o controlo das céls T da doença activa e só surge cerca de 2 meses após o início da infecção.

Também poderíamos avaliar a pesquisa de Anticorpos contra os outros agentes prováveis:

CMV – Pesquisa de IgM e IgG

HIV – Pesquisa de anticorpos anti-proteínas virais

### 4. Como se transmite a infecção?

R:

A infecção por EBV pode ser transmitida por:

- 1) **via saliva** ou **contacto oral próximo** (pex: troca de saliva, vulgo “beijo”, daí a mononucleose por EBV também ser designada “the kissing disease”).
- 2) **partilha de objectos de uso oral**, como escovas e copos.

A distribuição desta infecção é semelhante em todo o mundo.

## 5. Que complicações podem surgir no doente?

R:

A maioria dos casos de MI é auto-limitada.

As mortes são muito raras em indivíduos saudáveis e a maioria das vezes são devidas a graves complicações:

- 1) Distúrbios neurológicos ? desenvolvem-se durante as 2 primeiras semanas da infecção por EBV. Neuropatia por desmielinação originando parésias. Meningoencefalites (complicações neurológicas + comuns) e o síndrome de Guillain-Barré (doença pós-infecciosa).
- 2) Ruptura esplénica
- 3) Obstrução das vias aéreas (laríngea)
- 4) superinfecção bacteriana

No entanto, estas complicações são raras. As complicações mais frequentes da mononucleose infecciosa nos imunocompetentes são:

- Obstrução das vias aéreas**

- Fadiga**

## 6. Se o doente fosse imunocomprometido, que complicações poderiam surgir?

R:

Indivíduos com comprometimento/ausência de imunidade mediada pelas células T (imunocomprometidos/ imunodeprimidos), em caso de infecção por EBV, tendem a sofrer de uma potencialmente fatal “leucemia” policlonal, isto porque, as células B infectadas pelo vírus começam a proliferar descontroladamente. Para além disto, verifica-se a tendência para ocorrência de linfoma. Quando o EBV está associado a linfoma, o seu mecanismo de estimulação das células B é diverso e, geral/, este vírus induz proliferação, que constitui um factor desencadeante para transformação neoplásica.

Indivíduos com deficiência congénita de células T, provavelmente virão a sofrer de doença linfoproliferativa ligada ao X. Uma mutação pontual, ligada ao X, num gene das células T (SLAM (molécula de activação de sinalização de linfócito) – associada a proteína) impede a célula T de poder controlar a proliferação das células B, é induzida por antígenos ou EBV.

Receptores de transplante, que estão a receber terapêutica imunossupressora têm grande risco de sofrer de doença linfoproliferativa pós-transplante, em vez de mononucleose infecciosa., após a exposição ao vírus ou em caso de reactivação do vírus latente.

Resumindo, nos imunocomprometidos (HIV, transplantados, doentes com neoplasias, terapêutica com citostáticos) podem surgir complicações:

- Linfoma células B**– em doentes com imunodeficiência congénita ou adquirida. O EBV é um mitogénico e agente de imortalização para as células B, em cultura de tecidos.

- Doença Hodgkin** (associada principalmente ao HIV)

.

- Também pode surgir Leucoplasia oral (pela infecção do EBV nas células epiteliais da orofaringe) – manifestação pouco usual, caracterizado por lesões orais. É uma manifestação oportunista que ocorre em doentes com SIDA. Define estágio de SIDA

## 7. Que outras infecções são frequentemente causadas pelo vírus em causa ?

R:

Para além da Mononucleose infecciosa, tem sido associado a:

Doenças linfoproliferativas:

- 1) **Linfoma de Burkitt** endêmico/africano (neoplasia de células B) – células tumorais derivadas de linfócitos, é mais frequente em crianças africanas em regiões onde existe malária.
- 2) **Doença de Hodgkin**
- 3) **Linfoma das células B**
- 4) **Carcinoma nasofaríngeo** - ao contrário do linfoma de Burkitt as suas células têm origem epitelial, é mais frequente na região asiática (China).
- 5) Lesões orais: **Leucoplasia oral**

#### 8. Comente a administração de amoxicilina no presente caso e a decisão de suspender essa terapêutica.

A administração inicial de amoxicilina como terapêutica decorreu do facto de inicialmente não se saber qual o tipo de microorganismo em causa: se bacteriano, se viral. Assim, optou-se por administrar um antibiótico, uma penicilina, que cobrisse o espectro bacteriológico, do que poderia ser uma amigdalite bacteriana. Daí se administrar amoxicilina, um antibiótico eficaz contra a maioria das bactérias na etiologia de uma amigdalite. Para além das penicilinas, se o doente fosse alérgico poderia-se recorrer a um macrólido, como a eritromicina, embora já existam muitas resistências.

Pelos resultados obtidos do exame microbiológico do exsudado amigdalino, concluiu-se tratar-se de uma infecção não bacteriana mas viral, daí se suspender a administração do antibiótico pois: OS ANTIBIÓTICOS SÓ SE ADMINISTRAM CONTRA INFECÇÕES BACTERIANAS E NUNCA VIRAIS, pois não têm qualquer efeito sobre as segundas!!!!

O início da terapêutica empírica não está errada enquanto se aguarda os resultados dos exames microbiológicos pedidos para detectar o agente em causa, e os resultados demoram muito tempo.

No entanto neste caso, como suspeitávamos de mononucleose infecciosa pelos dados clínicos, poderíamos ter feito testes rápidos para ver qual seria o diagnóstico provável e para prevenir a administração de antibióticos desnecessária, evitando as desvantagens que daí advém. Também se poderia ter pedido para realizar as serologias e tentava-se antecipar o leucograma.

#### 9. Como se deve fazer o tratamento da presente infecção?

R:

Não existe nenhum tratamento efectivo ou vacina disponível para a infecção por EBV.

A natureza ubíqua do vírus e o seu potencial de encobrimento assintomático tornam o controlo da infecção difícil. Contudo, a infecção promove/estimula a imunidade ao longo da vida e como tal, o melhor meio de evitar a mononucleose infecciosa é a exposição ao vírus de modo precoce durante a vida, pois esta doença é mais benigna em criança.

A única terapêutica neste caso, seria a **terapêutica sintomática** (p.ex. com antipiréticos).