

HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO DO ESTADO FRANCISCO MORATO DE OLIVEIRA

FEBRE TIFÓIDE E SÍNDROME MONONUCLEOSE INFECCIOSA

AUTOR: SÉRGIO RICARDO SPINOSA

ORIENTADORES: DR. CLÁUDIO SÉRGIO PANNUTI

DR. KUNIO SADO

## SUMÁRIO

	Página
RESUMO .....	3
INTRODUÇÃO .....	4
MATERIAL E MÉTODOS .....	6
RESULTADOS .....	9
COMENTÁRIOS .....	14
CONCLUSÃO .....	16

## RESUMO

Trata-se do relato de 4 casos de febre tifóide (FT) com linfocitose atípica que determinam confusão com a Síndrome da Mononucleose Infecciosa (SMNI), sugerindo uma nova forma de apresentação da F.T. e/ou um novo agente etiológico responsável pela S.M.N.I.

## INTRODUÇÃO

Em 1907 Turk<sup>(09)</sup> fez referências ao quadro hematológico associado, ao que Pfeiffer em 1889, denominou de Febre Ganglionar. E posteriormente, em 1920, Sprunt e Evans<sup>(08)</sup> definiram como uma nova entidade e denominaram Mononucleose Infecciosa.

Em 1932 Paul-Bunnell iniciaram uma nova fase no conhecimento da síndrome, quando observaram num paciente com mononucleose Infecciosa (MNI) altos títulos de anticorpos heterófilos<sup>(06)</sup> e Davidsohn, anos mais tarde<sup>(01)</sup>, tornou a reação de Paul-Bunnell mais específica quando observou que os anticorpos heterófilos eram parcialmente absorvidos pelo extrato de rim de cobaia e totalmente absorvidos por hemácias de Boi, diferenciando a MNI de doenças muito comuns na época como a Doença do Soro.

No entanto, apenas em 1968 a Mononucleose infecciosa é associada ao Vírus Epstein-Baar; quando, por acaso, uma técnica de laboratório americana apresentou a doença clássica e positivou a reação de Paul-Bunnell-Davidsohn (PBD) e passou a a-

presentar anticorpos contra o vírus E.B. (03).

Porém, mesmo antes desta época já eram descritas inúmeras síndromes clínicas semelhantes à Mononucleose Infecciosa (MNI) e com atipia linfocitária, mas com reação P.B.D. e anticorpos contra o vírus E.B. persistentemente negativos, como: Adenovírus, Citomegalovírus, Toxoplasma Gondii, Trypanosoma Cruzi, Vírus Hepatite e Herpes.

Entretanto, não encontramos na literatura nenhum caso de Febre Tifóide com atipia linfocitária que tenha causado confusão com a Síndrome da Mononucleose Infecciosa (SMNI), como os quatros casos que serão aqui descritos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Os quatro pacientes deste estudo foram atendidos no Serviço de Doenças Transmissíveis do Hospital do Servidor Público do Estado - Francisco Morato de Oliveira (HSPE-FMO), SP em 1986. Neste Hospital é rotina o encaminhamento ao Serviço de Doenças Transmissíveis de todo os casos em que haja qualquer suspeita de doença infecto-contagiosa.

Sendo atendidos somente funcionários públicos e seus dependentes, pertencentes em quase totalidade à classe média e procedente da região da grande São Paulo e especificamente neste estudo a idade dos pacientes variou de 6 a 18 anos, sendo que dos quatro, três eram do sexo feminino.

Os pacientes relatados apresentaram doenças agudas, febril, e linfocitose absoluta, relativa e atípica, que sugeriram a hipótese diagnóstica de S.M.N.I. Todos os pacientes possuíam mais de um hemograma de características semelhantes, assinados por pessoas diferentes e exames complementares específicos para os supostos agentes etiológicos.

"P. 10/20" → / Semelhante Casos /

Em todos os pacientes foram realizados hemogramas, transaminases, bilirrubinas, mucoproteínas, reação de Paul-Bunell-Davidsohn, sorologia para V.E.B., Citomegalo Vírus, Toxoplasmose, Hemoculturas e Coproculturas. De um modo geral foram repetidos a cada 7-14 dias, com reações sorológicas feitas, pelo menos, em duas amostras de sangue.

Os hemogramas foram examinados no serviço de laboratório clínico do HSPE-FMO. A classificação dos linfócitos típicos e atípicos baseou-se fundamentalmente nos critérios morfológicos descritos por Downey<sup>(02)</sup>. A incidência de linfócitos foi avaliada através da ocorrência em 100 linfócitos contados, sendo expresso em termos de percentagem. A presença de linfocitose absoluta, relativa e atípica foi considerada tomando-se como base os limites superiores em indivíduos normais, segundo Zacharski<sup>(11)</sup>.

A pesquisa de anticorpos heterófilos foi executada segundo a técnica original de Paul-Bunell<sup>(06)</sup> com a complementação introduzida por Davidsohn<sup>(01)</sup>.

As culturas também foram feitas no serviço de laboratório do HSPE-FMO, semeando-se as fezes em meios sólidos (Teague, Salmonela-Shiguella, Hektoen) e meio líquido (Tetrationsato), após 18 horas, em meio verde-brilhante; logo sendo incubadas à 35°C por 24 horas e posteriormente as colônias suspeitas foram identificadas por meios bioquímicos tradicionais e feita a tipagem sorológicas com antissoros específicos comerciais<sup>(07)</sup>.

As culturas de sangue foram semeadas em meio líquido comercial, incubadas a 35°C por 8 dias, com leitura visual diária e cultura cega no 7º dia, com a presença de turbidez. Foi

feito o plaqueamento em teague e agar-sangue-azida e posteriormente as colônias suspeitas foram submetidas a provas sorológicas e reações bioquímicas tradicionais<sup>(07)</sup>.



## RESULTADOS

Os principais achados clínicos e laboratoriais de cada paciente serão submetidos aqui.

CASO I - M.V.A.C., 6 A

Iniciou com febre de até  $39,4^{\circ}\text{C}$  acompanhada de cefaléia frontal de média intensidade e vômitos, não apresentou diarreia. Posteriormente queixou-se de dor de garganta. Havia história de viagem para Natal (Rio Grande do Norte). (Tempo?)

Ao exame físico constatou-se: abatimento, discreta hiperemia de orofaringe. Adenomegalias submandibulares, fígado a 5 cm do rebordo costal direito e baço no rebordo costal esquerdo.

Os exames complementares realizados são vistos na tabela I.

CASO II - J.P.P., 14 A

Esta criança iniciou com febre alta contínua de até 39°C, acompanhada de cefaléia frontal também contínua e de média intensidade, vômitos e diarréia sem muco, sangue ou pus.

Evoluiu com tosse seca irritativa, anorexia e importante mal estar.

Ao exame físico foi encontrado uma discreta hiperamia conjuntival, um sopro sistólico se 1/4 + em foco pulmonar, fígado a 4 cm do rebordo costal direito e baço a 2 cm do rebordo costal esquerdo.

Os exames complementares encontram-se na tabela I.

CASO III - R.G.J.G., 12 A

O quadro se iniciou com febre contínua (39-39,5°C), acompanhada de cefaléia frontal, coriza mucosa, tosse seca, anorexia, náuseas e vômitos. Tendo evoluído com dor abdominal tipo cólica em mesogástrico e evacuações semi-líquidas amareladas, sem muco, sangue, pus. Havia referência de viagem recente ao litoral paulista.

Ao exame físico constatou-se de anormal: palidez cutânea mucosa, adenopatias cervicais posteriores e submandibulares, fígado e baço a 2 cm dos rebordos costais.

Os exames complementares estão na primeira tabela.

CASO IV - C.G.J.G., 18 A

Iniciou com cefaléia frontal, pulsátil seguida de febre (39-39,5°C) diária e contínua. Acompanhada de anorexia, náusea, vômitos, astenia e ainda coriza mucosa e tosse seca. Evoluiu com evacuações líquidas amareladas, sem muco, sangue, ou pus e máculas eritematosas em tronco e membros.

Há relato de viagem ao litoral paulista e uma irmã (CASO III) internada com mesmo quadro clínico e da qual foi isolada em cultura de fezes e sangue *Salmonella typhi*.

Ao exame foi constatado palidez cutâneo mucosa, micropoliadenopatias em região cervical posterior, lesões papulo-eritematosas em tronco e membros, fígado a 2 cm rebordo costal direito, baço a 1,5 cm do rebordo costal esquerdo.

Os exames complementares também são escritos na tabela I. No entanto, não houve crescimento de bactérias na copro e hemoculturas desta paciente, mas devido ao seu quadro clínico semelhante ao de sua irmã (caso III) da qual foi isolado *Salmonella typhi*, ambas tiveram o diagnóstico de febre tifóide.

## COMENTÁRIOS

Mesmo antes do estabelecimento de que o Vírus Epstein-Barr era o causador da Mononucleose Infecciosa (MNI), outros trabalhos já relatavam a participação de diversos agentes etiológicos nesta síndrome<sup>(10)</sup>.

No entanto, não encontramos relato de que na febre tifóide houvesse atipia linfocitária, ou que a *Salmonella typhi* fosse um dos agentes responsáveis pela Síndrome da Mononucleose Infecciosa.

O conceito de Síndrome da Mononucleose Infecciosa é dado por um quadro clínico agudo, febril, acompanhado de pelo menos um hemograma com linfocitose absoluta, relativa e atípica significativa e que só possam ser diferenciadas da Mononucleose Infecciosa causada pelo VEB através de exames laboratoriais específicos<sup>(05)</sup>.

Dos pacientes apresentados apenas um (CASO III) não se encaixa neste quadro por não apresentar linfocitose absoluta; mas para os demais pacientes tornou-se necessária a inclusão

de SMNI entre as principais hipóteses diagnósticas.

Esta apresentação, para a qual não encontramos referência bibliográfica, de atipia linfocitária em febre tifóide poderia ser devido a erros técnicos laboratoriais na realização dos hemogramas, no entanto, a presença de mais de um hemograma de características semelhantes, analisados por pessoas diferentes, torna esta hipótese pouco provável.

Outra possibilidade seria que estes pacientes apresentassem além da F.T. infecções concomitantes por agentes etiológicos reconhecidamente responsáveis pela SMNI. Mas, o quadro clínico e as provas sorológicas para os principais agentes, também afastam esta possibilidade.

Uma última possibilidade seria que os pacientes apresentassem F.T. e M.N.I. com anticorpos heterótipos negativos o que parece ser mais frequente em crianças abaixo de 8 anos<sup>(4)</sup>, e que também parece improvável, pois apenas um paciente tem menos de 8 anos e a possibilidade de que estes quatro pacientes com F.T. desenvolvam quadro semelhante parece fugir às regras de probabilidade.

Por outro lado, é fundamental que novos casos de F.T. com atipia linfocitária surjam para que se confirme esta primeira constatação.

## CONCLUSÃO

O relato destes quatro casos tem por objetivo alertar para a possibilidade de uma nova apresentação da F.T. e, principalmente, um novo agente para a Síndrome da Mucoculose Infecciosa.



TABELA I

	CASO I	CASO II	CASO III	CASO IV
Hemograma (1) L. Absolutos	3.502	4.026	2.684	4.266
L. Relativos	34%	66%	44%	59%
L. Atípicos	10%	10%	26%	25%
Hemograma (2) L. Absolutos	2.640	4.690	2.898	3.481
L. Relativos	30%	70%	46%	54%
L. Atípicos	33%	10%	26%	20%
Reações Paul-Bunnell-Davidsohn	-	-	-	-
Sorologias para Citomegalo vírus	-	-	-	-
Sorologias para Toxoplasmose	-	-	-	-
Coprocultura para Salmonella typhi	+	+	+	-
Hemocultura para Salmonella typhi	+	-	+	-

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01 - DAVIDSOHN, I. - Serologic diagnosis of infectious mononucleosis. J. Amer. med. Ass., 108: 289-295, 1937. (??)
- 02 - DOWNEY, H. & MCKINLAY, C.A. - Acute lymphadenosis compared with acute lymphatic leukemia. Arch. intern. med., 32: 82.112, 1923.
- 03 - HENLE, G.; HENLE, W., & DIEHL, V. - Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. Proc. nat. Acad. Sci (Wash.), 59: 94-101, 1968
- 04 - PANNUTI, C.S., Conterno, L. de O. - Mononucleosis infecciosa com Reação de Paul-Bunnell. Davidsohn Positiva - Anmese de 102 usos. Em São Paulo. Rev. Ass. Med. Brasil. Vol. 32, nº 9/10 180.182, 1986

- 05 - PANNUTI, C.S. - Contribuição ao Estudo da Síndrome da mononucleose Infecciosa. Campinas. S.P., 1936. ( Tese Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.
- 06 - PAUL, J.R. & Bunnell, W.W. - The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis. Amer. J. med. Sci., 183: 90-104, 1932. (??)
- 07 - SONNENWIRTH, A.C. - Gram - Negative Bacilli, Vibrios, and Spirilla. In : Sonnenwirth, A.C. & Jarrett, L. Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis. Edited by Alex C. Sonnenwirth and Leonard Jarrett - 8ª Edição. Volume II - pg. 1731-1852
- 08 - SPRUNT, T.P. & EVANS, F.A. - Mononuclear leucocytosis in reaction to acute infections ("infectious mononucleosis"). Johns Hopk. Hosp. Bull., 357: 410-417, 1920. (??)
- 09 - TÜRK, W. - Septische Erkrankungen bei Verkümmerng des Granulozytensystems. Wien. klin. Wschr., 20: 157-162, 1907.

10 - WOOD, T.A. & FRENKEL, E.P. - The atypical lymphocyte.

Amer. J. Med., 42: 923-936, 1967

11 - ZACHARSKI, L.R.; ELVEBACK, L.R. & LINMAN, J.W. - Leuko

cyte counts in healthy adults. Amer. J. clin.

Path., 56: 148-150, 1971.

TCC  
UFSC  
CM  
0091

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC CM 0091

Autor: Spinosa, Sergio Ri

Título: Febre tifoide e síndrome mononuc



97806308

Ac. 253288

Ex.1 UFSC BSCCSM