

CLAUDIO SERGIO PANNUTI

**CONTRIBUIÇÃO AO
ESTUDO DA SÍNDROME
DA MONONUCLEOSE INFECCIOSA**

TESE DE DOUTORAMENTO APRESENTADA
À FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

P194c

1976

1174/BC

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

1976

REITOR: Prof. Dr. ZEFERINO VAZ

DIRETOR: Prof. Dr. JOSÉ LOPES DE FARIA

DIRETOR ASSOCIADO: Prof. Dr. JOHN COOK LANE

PROFESSORES TITULARES

Professor Doutor ÁLVARO GUILHERME BEZERRIL EUGÊNIO

Professor Doutor BERNARDO BEIGUELMAN

Professor Doutor DÉCIO SILVEIRA PINTO DE MOURA

Professor Doutor GABRIEL OLIVEIRA DA SILVA PORTO

Professor Doutor GOTTFRIED KÖBERLE

Professor Doutor JOÃO ANTONIO VOZZA

Professor Doutor JOSÉ ARISTODEMO PINOTTI

Professor Doutor JOSÉ LOPES DE FARIA

Professor Doutor JOSÉ MARTINS FILHO

Professor Doutor LUIZ SERGIO LEONARDI

Professor Doutor MANILDO FÁVERO

Professor Doutor NUBOR ORLANDO FACURE

Professor Doutor OSWALDO VITAL BRASIL

Professor Doutor RAUL RENATO GUEDES DE MELO

Professor Doutor RUBENS MARCONDES PEREIRA

Professor Doutor SILVIO DOS SANTOS CARVALHAL

A meus pais,
raízes de uma forte árvore...

PREFÁCIO

Pediatras, clínicos gerais e principalmente os especialistas em doenças infecciosas são desafiados, muito frequentemente, por inúmeros casos que se apresentam com quadro clínico e hematológico indistinguível da mononucleose infecciosa, mas que evoluem com a reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN persistentemente negativa.

A descoberta recente da relação etiológica do vírus de EPSTEIN-BARR com a mononucleose infecciosa clássica, e a associação de outros agentes com a gênese de quadros muito semelhantes à mononucleose infecciosa provocada por aquele vírus fez com que nos motivássemos para o estudo destes casos. Embora reconheçamos que este não é um problema prioritário na área de doenças infecciosas em nosso País, julgamos que seu estudo justifica-se pela freqüência com que estes casos ocorrem e pelas situações angustiantes que muitas vezes podem originar, para o paciente, seus familiares e para o próprio médico.

Nesta tarefa, muitos pacientes foram examinados, e embora um grande número destes não pudessem ser aproveitados acreditamos que a casuística final de 70 casos foi suficiente para que pudéssemos conhecer, pelo menos em parte, certos aspectos desta situação clínica em nosso meio.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Vicente Amato Neto, orientador desta tese, pelo apoio e entusiasmo que sempre foi capaz de nos transmitir em todos estes anos de convivência, no estudo das doenças transmissíveis.

Ao Professor Renato Piza de Sousa Carvalho, cuja profundidade científica temos sempre admirado e procurado imitar, pela constante colaboração em todas as fases desta pesquisa.

Ao Professor Carlos da Silva Lacaz, diretor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo pela confiança em nós depositada, dando-nos condições para levar avante esta tese.

A todos os amigos do Serviço de Doenças Transmissíveis do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" pelo apoio que nos deram nestes quatro anos de trabalho.

Ao Dr. Mário E. Camargo, pela execução das reações sorológicas para toxoplasmose.

À Dra. Sueko Takimoto, pela execução das reações sorológicas para adenovírus.

À Srta. Maria José de Oliveira Angelo, que pela sua persistente busca da perfeição na execução das reações sorológicas para o vírus EB, o citomegalovírus e o vírus do Herpes simplex muito valorizou este trabalho. A todos os outros colegas do Serviço de Virologia do Instituto de Medicina

Tropical de São Paulo, pelo valioso auxílio que nos ofereceram.

Ao Dr. Evaldo Melo, à Dra. Kioko Takei, ao Dr. Takeomi Tsuno e a todos os colegas do Serviço de Laboratório Clínico do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", pela eficiente retaguarda laboratorial.

Ao Dr. Fernando Teixeira Mendes, que dedicou muitas horas de sua grande experiência para nos ajudar de maneira efetiva na abordagem dos aspectos hematológicos deste trabalho.

Ao Dr. Walter Pinto Jr., grande amigo, pela análise estatística e pela revisão do texto.

A todos os funcionários da biblioteca do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", pela forma simpática e eficiente com que sempre nos auxiliaram.

Aos colegas do Serviço de Emergência em Pediatria do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", pelos casos encaminhados.

À Srta. Maria do Carmo Berthe Rosa, da biblioteca do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, pelo auxílio na pesquisa bibliográfica.

À professora Sonia Maria Rodrigues Carvalho, pela revisão do português.

Ao Dr. Reynaldo Neves de Figueiredo, Superintendente do IAMSPE e à Diretoria do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", pela edição desta tese.

Ao Sr. Waldomiro Siqueira Júnior, da Secção de Documentação do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.

E a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a execução deste trabalho.

I N D I C E

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	OBJETIVO	37
3.	MATERIAL E MÉTODOS	38
4.	RESULTADOS	46
5.	DISCUSSÃO	48
6.	RESUMO E CONCLUSÕES	72
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. - Histórico

A primeira descrição clínica de uma doença aguda, caracterizada por febre e linfonodiomegalia, que se acompanhava freqüentemente de hepatoesplenomegalia e, às vezes, por dor abdominal é atribuída a Emil PFEIFFER, em 1889, que a denominou "febre ganglionar"⁽⁶⁰⁾. Assinalava aquele pesquisador que a doença era própria da infância e que os linfonódios acometidos eram principalmente os da região cervical posterior e não tendiam ao amolecimento.

O nome da doença popularizou-se nos anos que se seguiram à publicação de PFEIFFER, aparecendo numerosas referências na literatura médica a condições clínicas semelhantes à febre ganglionar⁽¹⁴⁷⁾. Muitos autores entretanto passaram a chamar indiscriminadamente de "febre ganglionar", qualquer afecção na qual ocorresse linfonodiomegalia, o que levava freqüentemente à confusão com outras doenças, inclusive de etiologia bacteriana⁽¹⁰⁾.

Nos trabalhos iniciais não havia qualquer referência a alterações hematológicas associadas a estes quadros infecciosos, iniciando-se os estudos neste sentido somente após a publicação de TURK, em 1907⁽²¹¹⁾. Este autor, acompanhando um doente com linfonodiomegalia, hepatoesplenomegalia e febre, rotulado inicialmente de leucemia pelo grande número de "células linfáticas com características anormais no sangue", pôde observar sua evolução para a cura. Embora realmen

te se assemelhasse, pelos conhecimentos da época, a uma leucemia com cura completa, TURK sugeriu, timidamente, que estas alterações sanguíneas poderiam ser secundárias a certos processos infecciosos, desde que houvesse uma deficiência do sistema hematopoiético do paciente quanto à produção de granulócitos; haveria uma compensação do tecido linfático, que colocaria em circulação formas mononucleares. Estes casos, segundo TURK, poderiam ser a chave para o descobrimento da etiologia da leucemia.

Casos semelhantes foram descritos em seguida por vários autores^(26,30,118,147), e eram muitas vezes cercados de apreensão, pois hesitava-se em atribuir a uma causa infecciosa alterações hematológicas tão semelhantes à leucemia linfática.

Entretanto, em 1920, SPRUNT & EVANS⁽¹⁹⁵⁾ comprovaram definitivamente a existência de uma nova entidade, lançando a denominação "mononucleose infecciosa". Na introdução de seu excelente trabalho eles afirmam: "Uma leucocitose mononuclear em crianças não é rara, e quando ocorre, é sempre às custas de formas linfóides normais ou de células variando muito pouco do aspecto morfológico normal. Em adultos também pode se encontrar, ocasionalmente, uma leucocitose mononuclear. Esta porém difere das vistas em crianças porque é devido a leucócitos com formas patológicas, de morfologias diversas, provavelmente todas linfóides em sua origem. Este quadro sanguíneo pode ser visto em condições variadas, mas dentre elas há algumas que mostram não só o mesmo quadro hematológico, mas também outros sinais e sintomas que são tão parecidos que se constituem, sob o ponto de vista clínico, num grupo bem definido, embora possam ou não se constituir

em uma entidade sob o ponto de vista etiológico". Neste trabalho, os autores relatam 6 casos, descrevendo uma doença aguda, atingindo adultos e jovens, e acarretando leucocitose mononuclear. Todos tiveram febre, e prostração. Quatro apresentaram "amigdalite" ou outra afecção de vias aéreas superiores, além de linfonodiomegalia e esplenomegalia. Os hemogramas revelaram leucocitose discreta, às custas de mononucleares, com presença de muitas formas linfóides "patolôgicas".

Segundo SPRUNT & EVANS, no período inicial, estes casos não poderiam ser diferenciados com segurança da leucemia. Porém, o acompanhamento tornava o diagnóstico mais fácil, já que quando a mononucleose era infecciosa o prognôstico era sempre bom, com regressão total à normalidade, tanto do quadro clínico quanto do hematológico.

LONGCOPE em 1922⁽¹⁴⁷⁾ e TIDY & DANIEL em 1923⁽²⁰⁸⁾, ao descreverem casos com características semelhantes, discutem a semelhança da mononucleose infecciosa de SPRUNT & EVANS, com a febre ganglionar de PFEIFFER, levantando pela primeira vez uma questão que é ainda hoje considerada⁽³⁰⁾.

Importante passo para o conhecimento mais preciso destas entidades foi dado por DOWNEY & MCKINLAY, em 1923⁽⁴⁹⁾. Estes autores estudaram 9 casos detalhadamente, tendo McKinlay estudado a parte clínica e DOWNEY a hematológica. Os 9 pacientes eram adultos jovens que apresentavam um quadro sistêmico, de início agudo. A dor de garganta era queixa constante, e em 5 casos notou-se exsudato branco-acinzentado em ambas as amígdalas, havendo nos 4 restantes hiperemia importante de orofaringe. Linfonodiomegalia predominantemente cerca

vical, bilateral, esplenomegalia, e a rápida recuperação do paciente completavam o quadro clínico. Todos os casos tinham alterações hematológicas características, tendo DOWNEY, neste trabalho, contribuído decisivamente para a caracterização do linfócito atípico. Estudando a morfologia destas células, ele chama a atenção para a possibilidade de separação nítida entre um linfócito atípico, mas já diferenciado, como os que apareciam nos quadros de "linfocitose infecciosa aguda", e os linfoblastos indiferenciados, característicos das leucemias. Sua classificação dos linfócitos atípicos em tipo I, II e III, essencialmente morfológica, embora superficial, como ele próprio reconhece, teve o grande valor de mostrar as grandes variações morfológicas que podiam aparecer naquelas infecções, sendo utilizada até hoje por muitos hematologistas.

Segundo McKINLAY, este grupo de doentes fazia parte de uma entidade clínica bem definida, que chamou de "Linfadenose aguda com linfocitose", caracterizada por achados constantes: ocorria quase sempre em adultos jovens, levando a uma amigdalite ou faringite aguda, com reações sistêmicas, linfonodiomegalia e esplenomegalia freqüentes, além do quadro hematológico. A recuperação rápida do paciente era a regra. Chama a atenção para o diagnóstico diferencial com a febre ganglionar clássica de PFEIFFER, pois apesar de possuírem muitos dados clínicos em comum (início agudo, linfonodiomegalia cervical, esplenomegalia freqüente, bom prognóstico), não compartilhava o caracter epidêmico da febre ganglionar, nem sua maior incidência em crianças e ausência de amigdalite ou faringite.

McKINLAY já se convencera de que poderiam haver várias entidades clínicas que, embora semelhantes em certos aspectos, poderiam ser distinguidas através de pequenas diferenças clínicas e epidemiológicas. A inexistência de um meio seguro para o diagnóstico da mononucleose infecciosa, a inespecificidade das alterações hematológicas descritas até mesmo em doenças com características clínicas inteiramente diversas, como na hepatite infecciosa⁽²⁰⁶⁾, sarampo⁽¹⁴⁾, e outras^(7,227) impediam que estas dúvidas fossem esclarecidas.

Em 1932, PAUL & BUNNELL inauguraram uma nova fase no diagnóstico da mononucleose infecciosa quando descobriram que o soro de pacientes com esta afecção era capaz, mesmo em grandes diluições, de aglutinar hemácias de carneiro⁽¹⁶⁵⁾.

O caminho para a descoberta de PAUL & BUNNELL iniciou-se em 1911, quando FORSSMANN observou que coelhos injetados com emulsões de células obtidas de órgãos de vários animais (rim de cobaia, fígado de boi, hemácias de boi, etc.) eram capazes de produzir não só anticorpos específicos para os antígenos injetados, mas também anticorpos inespecíficos, com capacidade para reagir com antígenos completamente diferentes, inclusive filogeneticamente não relacionados, daqueles usados para provocar sua produção, e que foram por isso chamados de anticorpos heterófilos.

DAVIDSOHN, com trabalhos sucessivos em 1929 e 1930^(41, 42), demonstrou a presença destes anticorpos heterófilos no soro de indivíduos normais, sob a forma de aglutininas para hemácias de carneiro, porém em baixos títulos. Além disso, constatou que os pacientes que tinham recebido soro de cavalo tinham lisinas e aglutininas para hemácias de carneiro em

títulos muito mais elevados que os indivíduos normais, principalmente quando desenvolviam clinicamente a chamada "doença do soro".

PAUL & BUNNELL⁽¹⁶⁵⁾, baseando-se nestas observações, passaram a estudar a presença de anticorpos heterófilos em outras condições clínicas semelhantes à doença do soro, principalmente na febre reumática. Apesar dos resultados terem sido negativos, eles descobriram acidentalmente, em um paciente com mononucleose infecciosa que estava sendo usado como controle, anticorpos heterófilos em títulos muito altos, superando as mais altas concentrações descritas na doença do soro ou em qualquer outra condição clínica conhecida até então. Subseqüentemente, confirmaram estes achados em 3 outros casos agudos de mononucleose infecciosa.

O próprio DAVIDSOHN, anos mais tarde⁽⁴³⁾, complementou os trabalhos de PAUL & BUNNELL demonstrando que os anticorpos heterófilos na mononucleose infecciosa, em indivíduos normais e em doentes que tinham recebido soro de cavalo, se comportavam diferentemente: enquanto os anticorpos heterófilos encontrados em indivíduos normais eram parcialmente absorvidos por hemácias de boi e totalmente absorvidos por extrato de rim de cobaia, os anticorpos na doença do soro eram totalmente absorvidos por estes dois antígenos e os da mononucleose infecciosa eram absorvidos só parcialmente pelo extrato de rim de cobaia e totalmente absorvidos pelas hemácias de boi. Este trabalho deu maior especificidade à reação, pois permitia diferenciar os anticorpos heterófilos da mononucleose infecciosa daqueles da doença do soro, entidade muito comum naquela época pelo uso terapêutico freqüente de

soros heterólogos. Porém, segundo o autor, a grande utilidade dos testes de absorção diferencial estaria nos casos clinicamente compatíveis com mononucleose infecciosa mas com anticorpos heterófilos em baixa concentração no soro, pois nesta circunstância poderia haver confusão com os anticorpos heterófilos presentes normalmente no sangue de indivíduos saudáveis.

Se por um lado os trabalhos de PAUL, BUNNELL e DAVIDSOHN permitiram diagnosticar com maior segurança a mononucleose infecciosa, por outro lado propiciavam o aparecimento de um novo problema: como explicar aqueles casos, não raros, que clínica e hematologicamente eram indistinguíveis da mononucleose infecciosa, mas que apresentavam tanto o teste da aglutinação de hemácias de carneiro de PAUL e BUNNELL quanto o teste diferencial de DAVIDSOHN persistentemente negativos?

O significado deste achado foi alvo de acirradas controvérsias nos anos que se seguiram. Alguns autores, como KAUFMAN⁽¹²⁸⁾ e HIMSWORTH⁽¹⁰⁵⁾ acreditavam que muitos dos casos sorologicamente negativos eram explicados por um aparecimento mais lento de anticorpos, que poderiam demorar até meses para surgir. Outros, como FULLER⁽⁶⁸⁾, atribuíam à quimioterapia com sulfas esta ausência de anticorpos nos casos típicos. WARREN⁽²²³⁾ pensava que o fator determinante seria a porcentagem de linfócitos anormais, e EVANS, em 1960⁽⁵⁶⁾, achava ser tudo questão de maior ou menor intensidade da infecção produzida por um mesmo agente etiológico. Muitos, entretanto, acreditavam que os casos "soro positivos" e os "soro negativos" eram causados por agentes diferentes, embora intimamente relacionados. Neste grupo encontravam-se o pró

prio DAVIDSOHN⁽⁴¹⁾, TIDY⁽²⁰⁷⁾, SHUBERT e col.⁽¹⁸⁸⁾, HOAGLAND⁽¹⁰⁸⁾, HOBSON e col.⁽¹¹¹⁾, BELFRAGE⁽¹²⁾ e outros.

Estas controvérsias ganharam maior complexidade a partir de 1957, quando BERGSTRÖM & DAHLSTRÖM⁽¹⁷⁾ descreveram 23 casos de pacientes tuberculosos submetidos à cirurgia toráxica que apresentaram, algumas semanas após a cirurgia, um quadro febril com duração média de 2 a 3 semanas, e que laboratorialmente se caracterizavam por "linfocitose e atipia linfocitária importantes, semelhantes às encontradas na "mononucleose infecciosa" e ausência de anticorpos heterófilos". Na ocasião, os autores não conseguiram interpretar estes achados, o mesmo acontecendo com GÖTHMAN & ÖHLSSON, em 1959⁽⁸¹⁾, ao comunicarem um caso com as mesmas características em um paciente que se submetêra a um enxerto vascular.

Nos anos seguintes, principalmente após a introdução das cirurgias com circulação sanguínea extra-corpórea, casos semelhantes, quase todos com a reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN negativa, passaram a ser observados mais frequentemente^(11,136,187,193,226). Muitos autores relacionaram o aparecimento da doença à transfusão de grandes volumes de sangue^(187,193) e não ao ato cirúrgico em si, como se pensara inicialmente⁽¹⁷⁾. A descrição por TANAKA⁽²⁰⁵⁾ de um quadro idêntico seguindo-se a transfusão de sangue administrada a um paciente com sangramento digestivo por úlcera duodenal, sem cirurgia, corroborou esta hipótese.

A nova entidade recebeu várias denominações, tais como "esplenomegalia linfocítica febril pós-cardiotomia", "síndrome pós-perfusão" e outras, todas elas procurando caracterizar um quadro que, a não ser pelo antecedente da transfu-

são de sangue, não podia ser diferenciado daquele que já intrigava os pesquisadores quando ocorria em pessoas previamente sãs.

Talvez a contribuição mais importante para a elucidação diagnóstica da mononucleose infecciosa tenha surgido em 1958, de uma forma inesperada. Denis BURKITT, ao descrever as características de um linfoma que incidia de maneira endêmica em certas regiões da África, acometendo principalmente crianças, e que hoje leva o seu nome⁽²⁵⁾, sugeriu, baseando-se em estudos epidemiológicos posteriores, que a doença poderia ser causada por um vírus transmitido por mosquitos. Vários grupos de pesquisadores se interessaram pelo assunto, e em 1964 EPSTEIN, ACHONG & BARR⁽⁵⁴⁾ notaram, ao examinar ao microscópio eletrônico uma cultura contínua de células derivadas do linfoma de BURKITT, a presença de um vírus com as características morfológicas do grupo herpes, mas que ao ser submetido a estudos imunológicos, mostrou ser antigenicamente diferente de todos os outros vírus conhecidos deste grupo.

Este novo vírus foi denominado de "vírus de EPSTEIN-BARR" (vírus EB), porque a linhagem celular na qual ele foi demonstrado pela primeira vez tinha este nome.

Em 1966, WERNER & GERTRUDE HENLE desenvolveram uma técnica de imunofluorescência indireta para detectar anticorpos para o vírus EB⁽⁹⁰⁾, demonstrando em seguida que estes anticorpos se distribuíam nos soros de crianças da África e dos Estados Unidos da América do Norte, de maneira semelhante à observada nas doenças infecciosas mais comuns⁽¹⁴⁴⁾.

Contando com u'a maneira de demonstrar anticorpos no

soro, e com o conhecimento de que esta infecção era comum na população americana, este grupo passou a procurar a expressão clínica da aquisição do vírus EB. Os primeiros estudos, em crianças, não foram bem sucedidos, mas a chave do enigma foi encontrada por acaso, em 1968, quando uma técnica daquele laboratório contraiu mononucleose infecciosa clássica, com posituação da reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN. Os anticorpos contra o vírus EB que estavam ausentes em amostras de soro obtidas anteriormente, com outras finalidades, apareceram durante a doença⁽⁹²⁾.

Em seguida, através de um estudo prospectivo de mononucleose infecciosa em estudantes da Universidade de Yale^(62, 157,158), conseguiu-se demonstrar que os anticorpos contra o vírus EB, sempre ausentes antes da doença, apareciam regularmente no decorrer desta, persistindo então por muitos anos. Observou-se também que nenhuma das pessoas que tinha anticorpos contra o vírus EB, em títulos de 1:10 ou maior, desenvolveu mononucleose infecciosa. As análises soro-epidemiológicas de Yale foram confirmadas por outros autores^(86,116, 166,183,210) e se constituem em uma das provas mais convincentes de que o vírus EB é o agente etiológico da mononucleose infecciosa. Evidências do isolamento do vírus EB de secreções do orofaringe^(71,79,80,151,167,201) e demonstração de IgM específica anti-vírus EB na fase aguda da doença^(8, 50, 87,159,185) vieram solidificar ainda mais este fato⁽⁵⁹⁾. A derradeira prova, ou seja, a reprodução experimental da mononucleose infecciosa em voluntários susceptíveis, através da inoculação do vírus purificado, não foi tentada, pelo medo de se inocular um vírus potencialmente oncogênico. Entretanto,

a transfusão acidental de sangue de doadores portadores de anticorpos para o vírus EB em pacientes susceptíveis determinou o aparecimento em alguns destes, de infecção por este vírus, com manifestações clínicas e laboratoriais características da mononucleose infecciosa, inclusive com a presença de anticorpos heterófilos^(72,97,126,174,194,212).

1.2. - Conceituação da síndrome da mononucleose infecciosa

Não se conhece até hoje nenhum outro agente, além do vírus EB, que possa levar a um quadro de mononucleose infecciosa com presença de anticorpos heterófilos característicos desta doença⁽⁵⁷⁾. Por outro lado, como veremos a seguir, observações colhidas nos últimos anos comprovaram a existência de numerosos agentes que podem, habitual ou ocasionalmente, levar a um quadro clínico associado a alterações laboratoriais que só podem ser diferenciados da mononucleose infecciosa provocada pelo vírus EB se se utilizarem exames laboratoriais específicos, caracterizando portanto a existência de uma síndrome, denominada "síndrome da mononucleose infecciosa".

1.3. Conceituação da síndrome mononucleose "simile".

Frente a um paciente apresentando sintomas, sinais e alterações hematológicas que determinem sua inclusão na síndrome da mononucleose infecciosa, um dos primeiros exames que deve ser realizado, por ser tecnicamente muito simples e por não necessitar, via de regra, de amostras sanguíneas posteriores para estudo comparativo, é a pesquisa de anticorpos

heterófilos de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN. O resultado deste teste é de grande importância, pois a sua positividade indica, sem deixar margem a dúvidas, ser o vírus EB o agente etiológico do quadro em questão. Se, entretanto, a reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN for negativa, notaremos na prática, o aparecimento de uma outra síndrome, conhecida como síndrome mononucleose infecciosa "simile" ou simplesmente síndrome mononucleose "simile". A definição desta nova síndrome caracterizaria uma segunda etapa na investigação etiológica de tais processos infecciosos, por incluir somente os casos da síndrome da mononucleose infecciosa nos quais a reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN se mantenha persistentemente negativa.

Portanto a síndrome da mononucleose infecciosa englobaria somente as seguintes possibilidades: mononucleose infecciosa com reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva, sempre provocada pelo vírus EB, e a síndrome mononucleose "simile", que poderia ser ocasionada por numerosos agentes, incluindo-se entre eles o próprio vírus de EPSTEIN-BARR.

1.3.1. - Agentes etiológicos da síndrome mononucleose "simile".

Segundo a literatura médica, se encontrariam entre os possíveis agentes etiológicos da síndrome mononucleose "simile":

1.3.1.1. - Vírus

1.3.1.1.1. - Adenovírus

1.3.1.1.2. - Citomegalovírus

1.3.1.1.3. - Vírus de EPSTEIN-BARR

1.3.1.1.4. - Vírus da hepatite

1.3.1.1.5. - Vírus do Herpes-simplex

1.3.1.1.6. - Vírus da rubéola

1.3.1.2. - Riquétsias

1.3.1.2.1. - Coxiella burnetii

1.3.1.2.2. - Rickettsia tsutsugamushi

1.3.1.3. - Bactérias

1.3.1.3.1. - Listeria monocytogenes

1.3.1.4. - Protozoários

1.3.1.4.1. - Toxoplasma gondii

1.3.1.4.2. - Trypanosoma cruzi

1.3.1.5. - Fungos

1.3.1.5.1. - Histoplasma capsulatum

1.3.1.6. - Reações de hipersensibilidade a drogas

1.3.1.7. - Outros

Procuraremos a seguir, analisar todos estes agentes, relativamente à síndrome mononucleose "simile" para que possamos avaliar a importância de cada um deles na sua gênese.

1.3.1.1.1. - Adenovirus

Em 1953, ROWE e col.⁽¹⁸⁰⁾ isolaram pela primeira vez este vírus, a partir de adenóides e amigda-

las extraídas cirurgicamente de crianças. Em seguida HILLEMANN & WERNER⁽¹⁰²⁾ em 1954, comunicaram o isolamento de "novos agentes infecciosos" a partir de secreções de orofaringe, de pacientes durante uma epidemia de "doença respiratória aguda", que mais tarde demonstrou-se pertencerem ao mesmo grupo de vírus isolado por ROWE e col. Como nos anos que se seguiram estes novos vírus foram isolados por vários outros pesquisadores, recebendo diferentes denominações⁽¹¹⁴⁾, foi proposto em 1956⁽⁵²⁾ o termo "adenovirus" para caracterizar o grupo, sendo universalmente aceito.

Os adenovírus foram logo identificados como um dos principais agentes etiológicos da síndrome da "doença respiratória aguda" epidêmica^(15,48,73,103), entidade de grande importância em populações militares, tendo também sido associados aos casos de faringite não bacteriana^(74,163) que ocorriam principalmente em crianças, segundo foi demonstrado nos estudos em famílias de Cleveland⁽⁷⁴⁾.

Se bem que estes vírus possam acometer todos os segmentos do aparelho respiratório, os sintomas e sinais de um doente em particular dependerão da área mais afetada. Vários estudos, em crianças^(123,129,198) e adultos^(40,82,231), demonstraram que quadros febris agudos, com faringite e amigdalite muitas vezes acompanhada de exsudato esbranquiçado e linfonodomegalia cervical se encontram entre os achados mais frequentes. Se considerarmos que em alguns casos se observa esplenomegalia, fica nítida a semelhança clínica com a mononucleose infecciosa. Esta semelhança pode entretanto diminuir naqueles casos que apresentam concomitantemente conjuntivite, coriza ou tosse⁽¹⁰⁰⁾, já que estes sinais ocorrem só raramente na mo

nonucleose infecciosa^(13,110). As alterações hematológicas, típicas na mononucleose infecciosa, serviriam para diminuir ou aumentar ainda mais esta semelhança clínica, não havendo porém praticamente nenhuma referência a respeito do comportamento hematológico nas adenovirose. Isto talvez seja explicado pelo fato de terem os mais importantes estudos prospectivos realizados em crianças^(22,200,218,219) e adultos^(15, 63,101,216) tido como objetivo fundamental, avaliar a participação dos adenovírus na etiologia das infecções de vias aéreas superiores e inferiores, nas quais o diagnóstico baseou-se, quase que invariavelmente, em dados clínicos. No entanto, GRAYSTON e col.⁽⁸²⁾, estudando pacientes adultos com "faringite não bacteriana" que apresentavam febre alta, linfadenomegalia cervical, exsudato de amígdalas e, alguns, esplenomegalia, nos quais se comprovou a participação etiológica dos adenovírus, não encontrou anormalidades no hemograma. Além disso COX e col.⁽⁶⁶⁾, em um grande estudo publicado em 1969, cuja finalidade era detectar a ocorrência e as consequências de infecções virais em famílias da área metropolitana de Nova York, através da colheita periódica de sangue, fezes e secreções de orofaringe, para execução de reações sorológicas e isolamento de vírus em culturas de tecidos, no qual se diagnosticou quase duzentas infecções agudas por vários tipos de adenovírus, não fizeram qualquer referência a quadros clínicos ou hematológicos mononucleose "simile". Deve-se ressaltar porém que os membros destas famílias que adoeceram não foram examinados por médicos ou submetidos a exames laboratoriais de rotina, sendo as informações clínicas prestadas por enfermeiras ou pelos próprios familiares, o que

desvaloriza bastante estas observações. Entretanto, WAHREN e col. em 1969⁽²²²⁾, estudando 83 pares de soros de doentes encaminhados ao Laboratório de Bacteriologia do Estado, em Estocolmo, com suspeita de mononucleose infecciosa, mas nos quais não se detectaram anticorpos heterófilos, encontraram aumento significativo do título de anticorpos fixadores do complemento para os adenovírus em 9 casos (11%), confirmando assim a possibilidade de se incluir estes agentes entre as causas da síndrome da mononucleose infecciosa.

1.3.1.1.2. - Citomegalovírus

Em 1965, KLEMOLA & KAARIAINEN⁽¹³⁵⁾

estudando 14 pacientes com diagnóstico clínico de mononucleose infecciosa, observaram que em cinco destes casos, nos quais a reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN se mantinha persistentemente negativa (apesar de preencherem todos os outros critérios hematológicos para aquele diagnóstico), houve subida significativa de anticorpos fixadores do complemento para o citomegalovírus (CMV) durante a doença, sugerindo infecção aguda.

Este achado foi em seguida confirmado por outros autores, tanto em pacientes previamente sãos^(4,29,46,122,139,199) como em pacientes que tinham tomado transfusões de sangue^(35, 51,64,65,97,124,140,141,199), particularmente quando o volume transfundido era grande, acarretando a síndrome "pós-perfusão".

Nas duas formas de infecção, o quadro clínico caracteriza-se por febre, envolvimento hepático e alterações hematológicas qualitativa e quantitativamente iguais a mononu-

cleose infecciosa. Entretanto, os anticorpos heterófilos estão sempre ausentes ou quando presentes, se encontram em tí tulos baixos. A febre é, via de regra, o sintoma dominante, sendo elevada, irregular e prolongada, durando em média 2 a 3 semanas, mantendo-se contudo, um bom estado geral. Aumento de linfonódios, hepatoesplenomegalia e faringite, são notados só ocasionalmente, ao contrário do que ocorre na mononucleose infecciosa clássica, com reação de PAUL-BUNNELL-DAVID SOHN positiva. O envolvimento hepático é a regra, podendo ser documentado através de alterações bioquímicas de sangue (aumento das transaminases glutâmico-oxaloacética e glutâmico-pirúvica), mas icterícia é observada só raramente⁽¹³²⁾.

É interessante notar que, a exemplo do que ocorre na mononucleose infecciosa provocada pelo vírus EB, a administração de drogas aos pacientes durante a fase aguda da doença (principalmente as ampicilinas) podem levar ao aparecimento de exantema máculo-papular em uma grande proporção dos casos⁽¹³¹⁾. Outras aberrações imunológicas transitórias como o aparecimento de anticorpos antinucleares, de crioaglutininas, de fator reumatóide, de anemia hemolítica auto-imune têm também sido descritas nas duas doenças^(125,134), aumentando ainda mais a semelhança entre elas e colocando o CMV entre as causas mais importantes da síndrome da mononucleose infecciosa⁽⁵⁸⁾.

1.3.1.1.3. - Vírus de Epstein-Barr

Após a publicação de HENLE e col.⁽⁹²⁾, em 1968, vinculando o vírus EB à etiologia da mononucleose infecciosa clássica, os vários estudos que se segui-

ram, destacando-se entre estes as análises soroepidemiológicas, tinham como objetivo fundamental a comprovação deste importante fato. Em todos os trabalhos iniciais a técnica utilizada foi a original, de HENLE e col.⁽⁹⁰⁾, que segundo se apurou posteriormente, detectava anticorpos específicos para um antígeno estrutural do vírus EB, mais precisamente, para a cápside viral, sendo por isso denominados anticorpos anti-"antígeno da cápside viral", ou, como são universalmente conhecidos, anticorpos anti-EB VCA⁽⁹⁴⁾. Embora tenham se constituído numa das provas mais importantes para o esclarecimento do papel etiológico do vírus EB na mononucleose infecciosa estes estudos soroepidemiológicos contribuíram só em parte para resolver o problema do diagnóstico dos casos agudos em particular, já que as amostras sanguíneas eram colhidas, de maneira geral, com grandes intervalos de tempo. Além disso, logo verificou-se que esta não era a técnica ideal para este fim, pois os anticorpos anti-EB VCA aparecem muito precocemente, alcançando seus níveis máximos nos primeiros dias de doença, de tal forma que mesmo quando o paciente procura o médico assim que apresente as primeiras manifestações clínicas, já não se consegue detectar subida significativa dos títulos, a não ser em 10 a 20% dos casos^(9,57,95,107,121,158,160).

Uma outra maneira de se diagnosticar a mononucleose infecciosa seria pela detecção de títulos muito altos de anticorpos anti-EB VCA, com base no fato de que isto não ocorreria em indivíduos normais. Apesar dos níveis médios dos títulos de Ac anti-EB VCA nos casos de mononucleose infecciosa com reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva serem mais ele

vados que os encontrados na população normal (tratando-se neste último caso de Ac persistentes, originários de infecção pelo vírus EB no passado), puderam constatar estes mesmos pesquisadores que existia uma sobreposição dos títulos elevados de Ac persistentes de certa porcentagem da população normal, com os títulos baixos observados em muitos casos de mononucleose infecciosa, de tal forma que um diagnóstico de infecção aguda poderia ser considerado, baseando-se exclusivamente em números absolutos dos títulos, somente quando estes fossem muito altos (1:320 ou maiores)^(57,95), o que parece ocorrer em menos de 30% dos casos⁽¹⁵⁶⁾. Estima-se que, frente a uma infecção aguda pelo vírus EB, a utilização da técnica da imunofluorescência indireta para dosar Ac anti EB VCA permitiria diagnosticar, na melhor das hipóteses, cerca de 50% dos casos⁽⁹⁵⁾. Nos últimos anos, porém, novas técnicas para a detecção de anticorpos específicos em infecções agudas pelo vírus EB vêm sendo pesquisadas, destacando-se entre elas:

1.3.1.1.3.1. - Pesquisa de anticorpos do tipo IgM

A pesquisa de anticorpos do tipo IgM para o vírus EB tem sido realizada, para fins diagnósticos, pela técnica da imunofluorescência indireta, por alguns pesquisadores^(8,50,159,160,161,185). Estes anticorpos aparecem precocemente, como o esperado, sendo detectados por somente algumas semanas após o início da doença. Portanto, sua presença torna possível o diagnóstico de doença aguda mesmo quando se dispõe de uma só amostra de soro. Vários obstáculos técnicos, tais como a dificuldade de acesso encontrado pelas gran-

des moléculas de IgM aos receptores antigênicos intracelulares, a competição entre as moléculas de IgG e as do tipo IgM pelos mesmos receptores, a dificuldade de se obter uma preparação de globulina anti-IgM humana totalmente livre de globulinas do tipo IgG e outras mais, restringem o seu uso rotineiro no momento⁽⁹⁵⁾.

1.3.1.1.3.2. - Pesquisa de anticorpos contra os "antígenos precoces"

Os chamados "antígenos precoces" são componentes antigênicos que se originam de uma "superinfecção" provocada pelo vírus EB em certas linhagens celulares de linfócitos, derivados do linfoma de Burkitt. Os anticorpos contra estes antígenos são encontrados só raramente em indivíduos normais, mesmo que estes sejam portadores de anticorpos anti-EB VCA⁽⁹⁸⁾. Nos casos agudos de mononucleose infecciosa tendem a alcançar seu título máximo somente algumas semanas após o início da doença, desaparecendo geralmente após alguns meses, permitindo deste modo o diagnóstico de cerca de 70% dos casos, se usarmos somente esta técnica^(95, 96, 113). Entretanto, sua execução é extremamente difícil, sendo até hoje realizada somente pelo grupo que a descreveu, apesar do grande interesse por ela despertado.

1.3.1.1.3.3. - Pesquisa de anticorpos anti-antígeno nuclear associado ao vírus EB (Ac anti-EB NA)

Esta técnica, descrita por REEDMAN & KLEIN⁽¹⁷⁶⁾, em 1973, consiste na detecção de anticorpos es

pecíficos para um antígeno nuclear, fixador do complemento, determinado pelo vírus EB, através da imunofluorescência, usando-se um anticorpo anti-complemento humano conjugado ao isotiocianato de fluoresceína. Como fonte de antígeno utiliza-se linhagens linfoblastóides originárias do linfoma de Burkitt. O desenvolvimento dos Ac anti-EBNA na mononucleose infecciosa, contrastando com os anticorpos anti-EB VCA e IgM-vírus EB específicos, é muito lento, aparecendo em níveis detectáveis um ou mais meses após o início da infecção em praticamente todos os casos, persistindo então para o resto da vida⁽⁹³⁾. Todos os soros EB VCA positivos também são EBNA positivos, com exceção dos soros obtidos de pacientes logo no início de uma infecção aguda pelo vírus EB⁽⁹⁵⁾. A combinação destas duas reações poderia portanto ser utilizada para o diagnóstico da mononucleose infecciosa, mas a complexidade técnica desta reação limita a sua execução a alguns poucos laboratórios na atualidade⁽⁹⁵⁾, existindo até hoje só um trabalho publicado na qual ela é utilizada com esta finalidade⁽⁸⁴⁾.

1.3.1.1.3.4. - Pesquisa de anticorpos anti-antígeno solúvel fixador de complemento.

A existência de antígenos solúveis, não estruturais, fixadores do complemento, associados ao vírus EB, já foi constatada por vários pesquisadores^(5,70,170,220), em diferentes linhagens celulares linfoblastóides. Estes antígenos são demonstrados em fluídos sobrenadantes dessas linhagens, podendo ser separados dos vírus por ultracen-

trifugação⁽¹⁵⁶⁾. Anticorpos contra antígenos solúveis fixadores do complemento tem sido demonstrados na maioria dos indivíduos em cujo soro se detectam Ac anti-EB VCA, não tendo, por outro lado, nunca sido encontrados em soros de pacientes adultos normais desprovidos daqueles anticorpos⁽²²¹⁾. A exemplo dos Ac anti-EBNA, também aparecem tardiamente nas infecções agudas pelo vírus EB⁽²²¹⁾, tendo portanto aplicação limitada para o diagnóstico da mononucleose infecciosa, a não ser que fossem pesquisados, associadamente, os anticorpos anti-EB VCA. Diante de um caso suspeito, o achado de Ac anti-EB VCA presentes no soro e Ac fixadores do complemento ausentes, falaria fortemente a favor de uma infecção aguda^(202,221).

Infelizmente, a preparação e a purificação de um antígeno potente não tem sido possível, de tal modo que o seu emprego na rotina é muito difícil no momento⁽¹⁵⁶⁾:

1.3.1.1.3.5. - Pesquisa de anticorpos anti-antígeno de membrana.

A pesquisa de Ac anti-antígeno de membrana foi desenvolvida por KLEIN e col., em 1967⁽¹³⁰⁾, utilizando uma técnica de imunofluorescência. Parecem estar envolvidos vários antígenos da superfície celular de linfócitos infectados pelo vírus EB, originários da membrana celular destes linfócitos, e dos envelopes virais que, como se sabe, são derivados das membranas celulares⁽⁹⁴⁾. Talvez seja esta complexidade antigênica a causa de certas variações observadas nesta reação, e que, juntamente com as dificuldades para a sua execução não permitem seu uso rotineiro no momento^{95,156)}.

1.3.1.1.3.6. - Pesquisa de anticorpos neutralizantes.

Baseia-se na prevenção, por anticorpos neutralizantes específicos para o vírus EB que porventura estejam presentes no soro a ser testado, dos efeitos causados por este vírus em linhagens celulares linfocíticas de várias origens⁽⁹⁹⁾. Embora possa vir a ter, no futuro, certa utilidade no diagnóstico da mononucleose infecciosa, pois estes Ac alcançam seus maiores títulos no soro 6 a 7 semanas após o início da sintomatologia, tem, a exemplo do que acontece com as outras reações já descritas, seu uso limitado na rotina pela sua extrema complexidade técnica⁽⁹⁵⁾.

A disponibilidade de todos estes métodos para a detecção de anticorpos específicos para o vírus EB permitiu que muitos aspectos da infecção por este vírus fossem esclarecidos. Sabe-se hoje que no adulto, a primoinfecção manifesta-se clinicamente em cerca de 50 a 75% dos casos^(86,116,158,183), expressando-se quase que exclusivamente como mononucleose infecciosa clássica, com a reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva. Excepcionalmente porém (mais ou menos 10% dos casos), esta reação pode se manter, no adulto, negativa durante toda a doença^(62,133,158). Embora tida como doença típica dos adolescentes e adultos jovens^(89,110), a mononucleose infecciosa tem sido descrita, com todas as suas características clínicas e laboratoriais, também em crianças^(6,121,197,214), ainda que sua frequência relativa e absoluta seja indubitavelmente menor^(44,56). Entre as várias hipóteses levantadas para explicar este fato, logo popularizou-se a defendida por

HOAGLAND⁽¹⁰⁹⁾ e outros autores⁽¹⁶²⁾, que acreditavam ser necessário, para haver infecção, um contato muito íntimo entre o transmissor e o contactante susceptível, como acontecia entre os jovens durante o beijo, donde se originou a denominação "doença do beijo". Porém, após a descoberta do vírus EB e de sua caracterização como agente etiológico da mononucleose infecciosa, verificou-se que a infecção por este vírus era muito frequente na infância, variando segundo a população estudada, de 10 a 80-100% das crianças até 10 anos de idade^(92,106,166,171). Se a infecção pelo vírus EB é frequente na criança, e a mononucleose infecciosa é relativamente rara, supõe-se que a primoinfecção neste grupo etário ou é frequentemente assintomática ou então é incomparável. EVANS⁽⁷⁷⁾, ao analisar a porcentagem de positividade da reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN em mais de 13.000 soros encaminhados ao "State Laboratory of Hygiene" em Wisconsin, de 1965 a 1967, com esta finalidade, já constatara que havia um aumento nítido desta porcentagem com o aumento da idade: em crianças de 5 a 9 anos, de 1096 soros testados só 11,9% apresentaram a reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva. No grupo etário de 10 a 14 anos, 14,2% de 1759 soros testados foram positivos, enquanto que no grupo de 20 a 24 anos 30% foram positivos. Além disso, outros indícios vieram fortalecer aquela hipótese inicial, destacando-se os estudos clínicos retrospectivos em crianças que tinham apresentado soroconversão para o vírus EB num intervalo de observação sorológica de alguns anos^(91,92,210). Através destes, pôde-se constatar que a infecção, principalmente quando ocorria nos primeiros anos de vida, ou era sub-clínica, ou manifestava-se através de um

quadro febril inespecífico, geralmente acompanhado de manifestações variadas tais como doença de vias aéreas superiores (faringite e amigdalite não bacterianas), gastroenterocolite aguda, linfonodiomegalia discreta, icterícia, hepatomegalia e, ou esplenomegalia, mas que, no conjunto, raramente levavam a uma suspeita clínica de mononucleose infecciosa. Hematologicamente, atipia linfocitária não foi observada em todos os casos, e os anticorpos heterófilos estavam, via de regra, ausentes. SCHIMITZ e col.⁽¹⁸⁶⁾, em 1972, dosando anticorpos do tipo IgM, específicos para o vírus EB, em 110 crianças de 0 a 14 anos, com febre e linfonodiomegalia, puderam comprovar infecção aguda pelo vírus EB em 36 destas. Ao pesquisarem anticorpos heterófilos através da reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN nestas 36 crianças constataram sua positividade somente em 19 (52,7%). Quando analisaram a presença de anticorpos heterófilos em relação à idade, observaram que em nenhuma das 8 crianças de 0 a 3 anos a reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN era positiva. No grupo etário de 3 a 6 anos estes anticorpos estavam ausentes em 5 dos 11 casos, enquanto que no grupo etário de 6 a 9 anos isto aconteceu em 3 dos 8 casos estudados. Porém, ao analisarem 8 pacientes de 9 a 14 anos, notaram que só 1 não tinha Ac heterófilos característicos da mononucleose infecciosa, sendo esta criança portadora de um tumor de mandíbula diagnosticado anátomo-patologicamente como linfoma de Burkitt. Todos estes dados sugerem que a infecção pelo vírus EB é freqüente nos primeiros anos de vida e que, quanto menor a criança, menos específico é o quadro clínico e mais rara é a positividade dos anticorpos heterófilos⁽⁶¹⁾, levando à conclusão de que este vírus,

frequentemente em crianças, e mais raramente nos adolescentes e adultos constitui-se também num dos agentes etiológicos da síndrome mononucleose "simile".

1.3.1.1.4. - Vírus da Hepatite

GLADE e EVANS⁽⁷⁷⁾, colocaram a hepatite por vírus (principalmente a hepatite infecciosa, pelo vírus A) entre as doenças que poderiam assumir características mononucleose "simile". Entretanto esta afirmação foi de certo modo especulativa, sem se apoiar em critérios sólidos ou em estudos retrospectivos ou prospectivos.

Embora saiba-se que nas fases iniciais da hepatite por vírus A e, mais raramente, na hepatite por vírus B⁽⁷⁷⁾, a presença de febre, hepatoesplenomegalia e em alguns casos até mesmo linfonodiomegalia cervical poderiam lembrar a mononucleose infecciosa, a instalação precoce de icterícia com subsequente desaparecimento da febre, os níveis muito altos de transaminasemia, além dos antecedentes epidemiológicos, orientam com relativa facilidade e segurança o diagnóstico correto⁽¹³⁸⁾. A linfocitose relativa com presença de linfócitos atípicos em pequeno número, na vigência de linfopenia absoluta, notadas no final do período prodrômico⁽⁸⁸⁾ não chegam via de regra a causar confusão com o quadro hematológico característico da síndrome da mononucleose infecciosa, no qual se destacam a linfocitose relativa e absoluta e um grande número de linfócitos atípicos.

1.3.1.1.5. - Vírus do Herpes simplex

Praticamente o único relato na liter-

ratura incriminando o vírus do Herpes simplex na etiologia da síndrome mononucleose "simile" foi publicado em 1971⁽¹¹⁶⁾, no qual se descreve um estudo com estudantes universitários na Inglaterra, que tinha como finalidade principal avaliar o papel etiológico do vírus EB na mononucleose infecciosa. Dentre estes estudantes, 49 desenvolveram um quadro rotulado como mononucleose "simile", tendo sido o vírus do Herpes simplex o agente etiológico de um desses casos, como pôde ser comprovado por reações sorológicas. Não há maiores detalhes quanto ao aspecto clínico desta infecção, o que recomenda estudos mais completos, principalmente se se considerar que este vírus pertence ao mesmo grupo que o vírus EB e o CMV, dois dos principais agentes etiológicos desta síndrome.

1.3.1.1.6. - Vírus da rubéola

O vírus da rubéola é considerado por alguns autores^(58,116) como um dos possíveis agentes etiológicos da síndrome mononucleose "simile". Entretanto, estudos realizados em voluntários nos quais se inoculou o vírus^(83,137), e em pacientes que adquiriram a doença naturalmente^(23,225,233), mostram que, quando esta se manifesta clinicamente, o faz de maneira bem característica, com febre de curta duração (3 a 5 dias) ou mesmo ausente, e linfonodiomegalia predominantemente retroauricular, occipital e cervical posterior, quase que invariavelmente precedendo ou se acompanhando de um exantema, cujo aspecto e evolução são típicos, embora não esteja presente em todos os casos. Os antecedentes epidemiológicos também podem, em muitos casos, constituir-se num instrumento diagnóstico de grande valor. Entre os extremos das in-

fecções clinicamente exuberantes e das totalmente assintomáticas existe grande variação quanto à intensidade das manifestações da doença, que poderão tornar obrigatória a execução de exames sorológicos específicos para se alcançar o diagnóstico correto. Nestes casos mitigados a confusão com a mononucleose infecciosa é ainda menos provável. Além disso, o hemograma, que na rubéola se apresenta na maioria das vezes com leucócitos em número normal ou com leucopenia⁽¹³⁷⁾, plasmocitose frequente e em 85 a 90% dos casos com número absoluto de linfócitos diminuído ou dentro dos limites normais⁽¹⁰⁴⁾ também diferencia as duas doenças, apesar da constatação ocasional na rubéola de atipia linfocitária⁽²³⁰⁾.

1.3.1.2. - Riquetsias

1.3.1.2.1. - Coxiella burnetii

GIROUD e col., em 1961⁽⁷⁶⁾, ao estudarem a participação da Coxiella burnetii na etiologia de 24 casos de "mononucleose infecciosa sem anticorpos heterófilos" conseguiram demonstrar aumento de anticorpos aglutinantes contra esta riquetsia em 3 casos.

ESHCAR e col., em 1966⁽⁵⁵⁾, confirmaram aqueles resultados ao encontrarem aumento significativo de anticorpos fixadores do complemento para a Coxiella burnetii em 2 dentre 13 casos, com quadro clínico sugestivo de mononucleose infecciosa. Ambos apresentaram febre, faringite, hepatoesplenomegalia e hemograma com aumento relativo e absoluto de células mononucleares, muitas das quais descritas como "características da mononucleose infecciosa". A reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN manteve-se persistentemente negativa nos dois pacientes, le-

vando aqueles autores a concluir: "Nossos dados, e aqueles da literatura sugerem que a Coxiella burnetii pode causar uma entidade nosológica muito similar e quase indistinguível da mononucleose infecciosa".

No Brasil esta riquetsiose parece ser extremamente rara⁽²⁰⁹⁾, o que pôde ser comprovado por um inquérito sorológico realizado em 1953, por BRANDÃO e col.⁽²¹⁾, em uma população altamente sujeita à infecção pela Coxiella burnetii ou seja, trabalhadores de frigoríficos. Naquele estudo a incidência de Ac FC foi inferior a 2%, apesar da inclusão entre os positivos, de soros com títulos baixos de anticorpos, considerados, segundo reconhecem os próprios autores, como estando no limite da significância. Até hoje só existe um caso humano desta riquetsiose descrito em nossa literatura⁽²¹⁵⁾.

1.3.1.2.2. - Rickettsia tsutsugamushi

BERMAN e col., em 1973⁽¹⁸⁾, estudando 87 casos de infecção pela Rickettsia tsutsugamushi em soldados americanos acantonados no Vietnã do Sul, relataram muitos casos em que havia febre, linfonodiomegalia generalizada, linfocitose absoluta e relativa com atipia linfocitária (principalmente na segunda semana de doença), inicialmente diagnosticados como mononucleose infecciosa, nos quais se constatava - ausência de anticorpos heterófilos e subida significativa de anticorpos séricos específicos para esta riquetsia ou o seu isolamento a partir do sangue. Embora sua ocorrência seja limitada praticamente àquela região asiática, parece muito provável que a Rickettsia tsutsugamushi esteja entre os microrganismos capazes de provocar a síndrome mononucleose "simile".

1.3.1.3. - Bactérias

1.3.1.3.1. - Listeria monocytogenes

A Listeria monocytogenes era considerada no passado como um dos possíveis agentes etiológicos da mononucleose infecciosa, por ter sido isolada algumas vezes de pacientes portadores desta afecção^(37,75,224). As evidências acumuladas nos últimos anos de que o agente etiológico da mononucleose infecciosa é o vírus de EPSTEIN-BARR, além das características clínicas das infecções provocadas por aquela bactéria, acometendo de preferência pacientes imunodeprimidos, levando quase sempre a processos septicêmicos com o envolvimento do sistema nervoso central, endocardite e outras manifestações graves, e mortalidade de quase 70% nos casos não tratados⁽²⁴⁾, sugerem que esta bactéria não teria uma participação efetiva nestes casos, representando provavelmente um achado fortuito.

1.3.1.4. - Protozoários

1.3.1.4.1. - Toxoplasma gondii

O toxoplasma foi observado pela primeira vez no Ctenodactylus gondii (roedor norte africano) em 1908 por NICOLLE e MANCEAUX e independentemente no mesmo ano no Brasil, por SPLENDORE, em coelhos. Após a demonstração de sua ocorrência em vários animais, passaram a ser descritas infecções humanas por este microrganismo. Entretanto as publicações iniciais baseavam-se em critérios diagnósticos inadequados e muitas vezes inconclusivos⁽¹⁸¹⁾.

A primeira demonstração definitiva de infecção toxoplásmica no homem foi feita por WOLF, COWEN & PAGE⁽²²⁹⁾, em

uma criança de 31 dias que morreu de "encefalite congênita". O toxoplasma foi demonstrado em associação íntima com lesões granulomatosas do sistema nervoso central e foi isolado após transmissão em animais.

A primeira descrição bem documentada, da forma adquirida da doença foi feita por PINKERTON & WEINMAN, em 1940 (169). Seguiram-se a esta publicação, várias outras^(85,168,181), mas eram sempre infecções muito graves e cujo diagnóstico era feito geralmente através de exames necroscópicos.

A introdução de reações sorológicas específicas e reprodutíveis, principalmente por SABIN & FELDMAN, em 1948 (182), permitiu que formas mais benignas passassem a ser diagnosticadas. Assim, GARD & MAGNUSSON, na Suécia⁽⁶⁹⁾ e SIIM⁽¹⁹⁰⁾, na Dinamarca, ambos em 1951, descreveram os primeiros casos de toxoplasmose adquirida, associados a linfomegalia. Embora GARD & MAGNUSSON não fizessem referência no seu caso, a alterações hematológicas, a constatação por SIIM, de linfocitose ou linfócitos no limite superior da normalidade, com presença de linfócitos atípicos em 5 dos 7 pacientes estudados, levou este autor a observar: "não se deve considerar improvável que em algumas doenças diagnosticadas clinicamente como mononucleose infecciosa, nas quais se encontre a reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN negativa, a sorologia para a toxoplasmose deva ser positiva".

Esta semelhança com a mononucleose infecciosa, foi a seguir confirmada por numerosos pesquisadores como SKIPPER e col.⁽¹⁹²⁾, CATHIE⁽³⁴⁾, WISING⁽²²⁸⁾, BEVERLEY & BEATTIE⁽¹⁹⁾ e outros.

Embora os critérios para o diagnóstico sorológico dos

trabalhos iniciais pudessem ser criticados em alguns casos, a importância do Toxoplasma gondii na etiologia de quadros clinicamente indistinguíveis da mononucleose infecciosa clássica foi reforçada por trabalhos em que a comprovação diagnóstica era indiscutível^(38,177,191). Hoje esta forma clínica da infecção pelo toxoplasma é tida como uma das mais frequentes, superada talvez só pelas formas inaparentes e oligosintomáticas.

1.3.1.4.2. - Trypanosoma cruzi

Os primeiros estudos sobre o quadro hematológico da doença de Chagas foram realizados por DIAS, em 1912⁽⁴⁷⁾, quando assinalou a presença de linfocitose moderada com "macrolinfocitose" pronunciada nas infecções agudas e mesmo nas infecções recentes da moléstia. JAMRA e col⁽¹²⁰⁾, em 1952, revisaram de forma completa estes aspectos, além de terem estudado com detalhes a evolução hematológica de 10 casos da doença de Chagas durante a fase aguda. Em todos os casos, nas primeiras semanas de doença, a alteração mais constante foi a linfocitose relativa e absoluta, atingindo taxas sempre superiores a 50% na contagem diferencial dos leucócitos, com grande número de linfócitos atípicos e leucocitoides, que frequentemente se constituíam em 20% ou mais dos leucócitos.

Além das semelhanças hematológicas, se considerarmos que dentro do quadro clínico da forma aguda, a febre, a linfonodiomegalia e a hepatoesplenomegalia são quase que obrigatórias⁽¹⁾ e que, nesta fase, ocorrem títulos elevados de aglutininas anti-hemácias de carneiro, só diferenciáveis dos anticor

pos heterófilos da mononucleose infecciosa pela absorção complementar de DAVIDSOHN^(1,3,78,152), é fácil concluir que estas duas moléstias podem ser frequentemente confundidas^(53, 120).

Embora os antecedentes epidemiológicos possam prestar valioso auxílio no diagnóstico diferencial, há condições, como por exemplo nos quadros mononucleose "simile" que se seguem a transfusões de sangue, em que estes antecedentes perdem o seu valor, pois também o T. cruzi, a exemplo do que ocorre com o vírus EB e com o CMV, pode ser inoculado por esta via^(1,2,16,36,67).

1.3.1.5. - Fungos

1.3.1.5.1. - Histoplasma capsulatum

BIRD & MARSHALL, em 1968⁽²⁰⁾, descreveram o caso de um rapaz de 16 anos que desenvolveu um quadro mononucleose "simile", e que, segundo os autores, foi ocasionado pelo Histoplasma capsulatum. O diagnóstico entretanto baseou-se somente na positividade da prova intra-dérmica, não tendo sido confirmado pela reação de fixação do complemento, negativa em amostras seriadas, ou pelo isolamento do fungo. O paciente não tinha nenhuma doença imunodepressora, e evoluiu espontaneamente para a cura. A ausência de dados mais convincentes na literatura médica torna pouco provável a participação deste agente na etiologia da síndrome mononucleose "simile".

1.3.1.6. - Reações de hipersensibilidade a drogas

Em 1944, RANDOLPH & GIBSON⁽¹⁷⁵⁾ relataram, em processos alérgicos, a presença de sintomas (astenia, mal estar geral, cefaléia), sinais (linfonodiomegalia cervical) e alterações hematológicas (linfocitos atípicos, muitas vezes em grande quantidade) que poderiam levar, segundo eles, à confusão com a mononucleose infecciosa. Contudo, foi após a introdução de certas drogas, principalmente dos anti-epiléticos derivados da difenil-hidantoina^(117,189) e de alguns quimioterápicos como o PAS^(39,145) que esta semelhança ficou mais evidente, pois as reações alérgicas a estes medicamentos se manifestavam, às vezes, com febre, linfonodiomegalia generalizada, hepatoesplenomegalia, acometimento hepático com ou sem icterícia, e inclusive hemograma com linfocitose absoluta e relativa e presença de numerosos linfocitos atípicos, simulando portanto a mononucleose infecciosa tanto clínica como laboratorialmente. Nestes pacientes a presença de um exantema pruriginoso difuso, geralmente máculo-papular, podendo porém assumir várias outras características, denunciava, muitas vezes, a natureza iatrogênica do processo.

Isto nos leva a concluir que a ingestão de drogas deve ser cuidadosamente pesquisada em qualquer caso da síndrome mononucleose, "simile", principalmente quando houver exantema. - Não devemos nos esquecer, contudo, que os pacientes na fase aguda da mononucleose infecciosa provocada pelo vírus EB, ou da citomegalomononucleose, apresentam reações alérgicas a certos medicamentos, principalmente às ampicilinas, com uma frequência muito maior do que a população normal^(131, 148, 164, 173).

1.3.1.7. - Outros agentes

Além de todas estas causas já abordadas, são conhecidas inúmeras outras condições em que pode haver atipia linfocitária⁽²³⁰⁾ ou alterações que aparecem eventualmente na mononucleose infecciosa, mas que não chegam a constituir um quadro clínico capaz de levar à confusão diagnóstica com esta doença⁽¹⁴²⁾.

Pelo exposto, conclue-se que existem muitas doenças, produzidas por diferentes agentes, que podem se expressar clinicamente e laboratorialmente como um quadro muito semelhante à mononucleose infecciosa clássica, provocada pelo vírus EB. O grau desta semelhança é muito variável, podendo predominar o aspecto clínico ou o laboratorial, e ser mais ou menos intensa. Quais seriam então as condições para que um determinado caso fosse enquadrado na "síndrome da mononucleose infecciosa"? Todo pesquisador que pretenda estudar qualquer aspecto desta síndrome é colocado diante deste dilema. Se por um lado, forem recrutados somente os casos típicos, com presença obrigatória de todas as características clássicas da mononucleose infecciosa, hoje já bem conhecidas^(13,110,149), ou seja: febre, linfonodiomegalia, dor de garganta com exsudato amigdalino, hepatoesplenomegalia, alterações de enzimas hepáticas, e linfocitose absoluta e relativa com atipia linfocitária abundante, provavelmente deixaremos de diagnosticar muitos casos, até mesmo alguns com anticorpos heterófilos presentes, pois além destes sinais e sintomas muitas vezes não aparecerem concomitantemente, alguns podem até mesmo faltar, pela já conhecida variação individual do organismo humano em sua resposta a agentes agressores, sejam eles infecciosos ou não. Por

outro lado, se fosse admitido qualquer paciente que apresentasse na sua evolução um ou outro achado, clínico ou laboratorial, que pudesse sugerir a possibilidade de se tratar de mononucleose infecciosa, na esperança de se diagnosticar casos "atípicos", sem nos atermos a critérios bem definidos, a realização desta tarefa seria praticamente impossível pelo grande número de pacientes que deveriam ser examinados, além de se tornar, provavelmente, destituída de qualquer valor científico.

O B J E T I V O

2. OBJETIVO

Baseando-nos em dados da literatura médica e nas características epidemiológicas próprias de nosso país, procuramos investigar somente as doenças que, acreditamos, tivessem maior importância na constituição da síndrome da mononucleose infecciosa entre nós, de modo que este trabalho pudesse servir como ponto de referência para qualquer médico que se defronte com esta freqüente situação clínica.

O objetivo deste trabalho é avaliar, em nosso meio, em crianças e adultos previamente sãos, a participação etiológica, na síndrome da mononucleose infecciosa, dos:

- Adenovírus
- Citomegalovírus
- Toxoplasma gondii
- Trypanosoma cruzi
- Vírus de Epstein-Barr
- Vírus da Hepatite A e B
- Vírus do Herpes simplex

M A T E R I A L E M É T O D O S

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. - Casuística

Todos os pacientes deste estudo (117 no total) foram a tendidos pelo autor no Serviço de Doenças transmissíveis do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", no período de 1972 a 1975. Neste Hospital é rotina o encaminhamento ao serviço de Doenças Transmissíveis de todos os casos (adultos e crianças) em que haja qualquer suspeita de doença infecto-contagiosa. Além disso pacientes com febre prolongada e ou linfonodiomegalia também são, via de regra, atendidos neste Serviço, embora alguns destes últimos sejam, esporadicamente, atendidos no Serviço de Pediatria ou de Clínica Médica.

3.1.1. - Seleção dos pacientes

Para podermos alcançar resultados objetivos e práticos, decidimos abordar só os casos que apresentassem, obrigatoriamente, dados clínicos, associados a alterações laboratoriais, que fossem suficientemente constantes e característicos para levar realmente à confusão com a mononucleose infecciosa clássica, exigindo, para se chegar ao diagnóstico etiológico, a execução de reações específicas.

Foram incluídos neste trabalho somente os pacientes que apresentassem doença aguda, febril, durante a qual se constatasse pelo menos um exame hematológico com linfocitose absoluta e relativa para a idade e atipia linfocitária significativa.

tiva (no mínimo 10% do total de linfócitos)^(58,133,146,204). A colheita de 2 amostras de sangue, uma na fase aguda da doença e outra após um intervalo de 4 a 6 semanas também foi considerada condição obrigatória, a não ser que já se conseguisse firmar o diagnóstico etiológico definitivo só com a primeira amostra.

Obedecendo a estes critérios, 47 dos 117 pacientes originalmente estudados não puderam ser incluídos na casuística final.

3.1.2. - Análise da casuística

3.1.2.1. - Distribuição sócio-econômica

No HSPE "FMO" são atendidos somente funcionários públicos e seus dependentes, pertencentes, em sua quase totalidade, à classe média.

3.1.2.2. - Procedência

Os pacientes estudados eram todos procedentes da região da Grande São Paulo.

3.1.2.3. - Idade e sexo dos pacientes

A idade dos pacientes variou de 48 dias a 33 anos. A distribuição, segundo vários grupos etários, pode ser vista na Tabela I.

Quanto ao sexo, 54,2% pertencem ao sexo masculino e 45,8% ao sexo feminino.

3.1.3. - Exame clínico

Todos os pacientes foram examinados pessoalmente

pelo autor. Dirigiu-se especial atenção no sentido dos antecedentes epidemiológicos, ingestão de medicamentos, e para a presença ou ausência de:

- febre
- erupções cutâneas
- icterícia
- edema palpebral
- linfonodiomegalia
- petéquias de pálato
- hiperemia ou exsudato de orofaringe
- hepatomegalia
- esplenomegalia

A maioria dos pacientes foi acompanhada em ambulatório com exames clínicos em intervalos máximos de 7 dias, principalmente nas primeiras 3 semanas de doença. Alguns foram internados na enfermaria de doenças transmissíveis, sendo a internação motivada, em quase todos os casos, para esclarecimento diagnóstico, sendo raros os casos que tenham necessitado de cuidados médicos mais intensos.

3.2. - Exames laboratoriais

Em todos os pacientes realizaram-se rotineiramente:

- Hemograma
- Dosagem sanguínea das transaminases glutâmico-oxaloacética e glutâmico-pirúvica
- Dosagem sanguínea das bilirrubinas
- Reações sorológicas para o Citomegalovírus, Adenovírus, vírus de Epstein-Barr, vírus do Herpes simplex, e para o Toxoplasma gondii, e também reações de PAUL

BUNNELL-DAVIDSOHN e HOFF-BAUER.

De uma maneira geral, os hemogramas, as dosagens bioquímicas, e as reações de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN e HOFF-BAUER eram repetidas a intervalos de 7-14 dias, na fase aguda da doença. As reações sorológicas específicas foram feitas, via de regra, em duas amostras de sangue, sendo a primeira colhida no início da doença e a segunda amostra colhida 4 a 6 semanas após a primeira.

A reação de MACHADO-GUERREIRO e o Xenodiagnóstico seriam realizados somente nos casos que tivessem antecedentes epidemiológicos compatíveis com a forma aguda da Doença de Chagas.

A pesquisa do antígeno da hepatite B (antígeno australiano) foi executada em todos os pacientes que apresentassem transaminasemias elevadas, compatíveis com o diagnóstico de hepatite por vírus.

Outros exames subsidiários foram realizados sempre que a tarefa de elucidação diagnóstica ou o quadro clínico assim o exigissem.

3.2.1. - Colheita de sangue

As amostras de sangue para a execução das reações sorológicas foram colhidas por venopunctura, estando o paciente em jejum. Utilizamos tubos estéreis, sem anticoagulantes, e após a separação do coágulo as amostras eram centrifugadas e os soros armazenados a -20°C até o seu uso.

As amostras de sangue para execução dos hemogramas e dos outros testes nem sempre foram colhidas em jejum porque muitas vezes eram feitos de emergência.

3.2.2. - Hemogramas

Foram examinados sempre por hematologistas do Serviço de Laboratório Clínico do HSPE "FMO".

A classificação dos linfócitos em "típicos" e "atípicos" baseou-se fundamentalmente nos critérios morfológicos descritos por DOWNEY⁽⁴⁹⁾. A incidência dos linfócitos atípicos foi avaliada através de sua ocorrência em 100 linfócitos contados, sendo expressa em termos de porcentagem.

A presença de linfocitose absoluta e relativa em crianças, segundo vários grupos etários, e em adultos, foi considerada tomando-se como base os limites superiores em indivíduos normais, segundo MIALE⁽¹⁵⁰⁾ e ZACHARSKI e col.⁽²³²⁾.

3.2.3 - Transaminases

As transaminases glutâmico-oxalo-acética (Tgo) e glutâmico-pirúvica (Tgp) foram dosadas pelo método de REITMAN-FRANKEL, no Serviço de Laboratório Clínico do HSPE "FMO", - considerando-se como valores normais de 8-40 unidades por ml para a Tgo e de 5-35 unidades por ml para a Tgp, expressas em unidades R-F.

3.2.4. - Bilirrubinas

As bilirrubinas totais e frações foram dosadas pelo método de MALLOY-EVELYN, com leitura espectrofotométrica, - no serviço de Laboratório Clínico do HSPE "FMO", tendo como valores normais 0,2 a 1,0 mg por 100 ml para as bilirrubinas totais, até 0,4 mg/100 ml para a bilirrubina direta total e de 0,1 até 0,4 mg/100 ml para a bilirrubina indireta.

3.2.5. - Reações sorológicas

As reações sorológicas foram feitas sempre com as duas amostras de soro, concomitantemente, minimizando-se assim as variações inespecíficas dos títulos de anticorpos. Entretanto, este critério não foi obedecido quanto à sorologia para Toxoplasmose, porque através da dosagem de anticorpos do tipo IgM poderíamos chegar ao diagnóstico com uma só amostra sanguínea, permitindo assim a instituição de medidas terapêuticas mais precocemente.

3.2.5.1. - Reações de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN e HOFF-BAUER

A pesquisa de anticorpos heterófilos foi executada segundo a técnica original de PAUL & BUNNELL⁽¹⁶⁵⁾ com a complementação introduzida por DAVIDSOHN⁽⁴³⁾. A reação de HOFF-BAUER foi feita utilizando-se hemácias formolizadas de cavalo, segundo a técnica original⁽¹¹²⁾.

3.2.5.2. - Sorologia para o vírus de EPSTEIN-BARR

Foram pesquisados Ac anti-EB VCA, pela técnica da imunofluorescência indireta, de HENLE & HENLE⁽⁹⁰⁾. Como fonte de antígeno foi utilizado o clone PeHR1 da linhagem Jijoye, originária de linfoma de BURKITT, gentilmente cedida pelo Prof. Alfred S. Evans (Department of Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine), e mantida pelo Prof. Renato Piza de Souza Carvalho, no Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, onde foram feitas as reações. Para maior segurança diagnóstica, só foram considerados como casos de infecção aguda pelo vírus

EB aqueles nos quais os soros apresentassem imunofluorescência característica, em diluições maiores que 1:320, ou quando houvesse subida significativa do título de anticorpos na 2ª amostra sanguínea. Foram considerados negativos os soros que não apresentassem fluorescência específica para o vírus EB, quando diluídos a 1:10.

3.2.5.3. - Sorologia para o Citomegalovírus

Utilizou-se a reação de fixação do complemento pela microtécnica com 50% de hemólise⁽²¹³⁾, empregando-se como antígeno a amostra Ad 169 (Flow Laboratories). Foram considerados negativos os soros que não fixassem complemento quando diluídos a 1:8.

As reações foram feitas no Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.

3.2.5.4. - Sorologia para Toxoplasmose

Utilizou-se a técnica de Imunofluorescência indireta com pesquisa de anticorpos do tipo IgG e IgM anti Toxoplasma gondii, padronizada por CAMARGO⁽²⁷⁾.

As reações foram feitas na Secção de Sorologia do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, graças à cortesia do Prof. Mário E. Camargo. Foram considerados negativos os soros que não apresentassem fluorescência específica para o T. gondii quando diluídos a 1:16.

3.2.5.5. - Sorologia para Adenovírus

Foram dosados os anticorpos fixadores do complemento, pela microtécnica com 100% de hemólise de KOL-

MER⁽¹⁴³⁾, utilizando-se como antígeno uma preparação com Adenovírus tipo 5, isolado na secção de vírus respiratórios, entéricos e outros, do Serviço de Virologia do Instituto Adolfo Lutz, onde foram feitas as reações graças à gentileza da dra. Sueko Takimoto. Foram considerados negativos os soros que não fixavam o complemento em diluições iguais a 1:8.

3.2.5.6. - Sorologia para o vírus do Herpes simplex

Foi utilizada a imunofluorescência indireta, segundo a técnica de HENLE & HENLE modificada⁽³²⁾, sendo usada como fonte de antígeno a amostra McIntyre do Herpes simplex tipo I inoculado em células VERO (linhagem contínua de células de rim de macaco verde), mantidas no Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, onde foram executadas as reações. Foram considerados negativos os soros que não apresentassem fluorescência específica para o vírus do Herpes simplex quando diluídos a 1:10.

3.2.5.7. - Pesquisa do antígeno da hepatite B

Foi utilizada a técnica da contra-eletroforese, com reagentes e dispositivos fornecidos por "Hyland Div. Travenol Laboratories Inc. (Costa Mesa, Calif. 92626, U.S.A.)". A difusão eletroforética processou-se segundo as instruções prestadas pelos fabricantes, sendo as reações executadas no Serviço de Laboratório Clínico do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira"⁽¹⁷⁹⁾.

R E S U L T A D O S

4. RESULTADOS

Dos 70 pacientes estudados com a síndrome da mononucleose infecciosa, só em 37 pudemos chegar ao diagnóstico etiológico definitivo, conforme pode ser observado na Tabela 1. Esta tabela também mostra a incidência dos vários agentes etiológicos em relação à idade dos pacientes.

Os resultados das reações sorológicas executadas nos soros de pacientes com mononucleose infecciosa clássica (teste de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positivo), nos casos da síndrome mononucleose "simile" em que se comprovou o agente etiológico e nos casos da síndrome mononucleose "simile" nos quais não foi possível determinar o agente etiológico, podem ser vistos nas Tabelas 2, 3 e 4.

Os mais importantes achados de exame físico, observados no decorrer da doença, bem como as alterações hematológicas e a dosagem das transaminases sanguíneas (valores máximos observados), nos casos de mononucleose infecciosa com reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva, nos casos da síndrome mononucleose "simile" em que se comprovou o agente etiológico, e nos casos mononucleose "simile" nos quais não foi possível determinar o agente etiológico, podem ser vistos nas Tabelas 5, 6 e 7.

As incidências dos mais importantes achados clínicos e laboratoriais nos casos de mononucleose infecciosa com reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva, nos casos de mononucleose infecciosa com reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN negativa, nos

casos da síndrome mononucleose "simile" produzida por outros agentes etiológicos que não o vírus EB, e nos casos da síndrome mononucleose "simile" nos quais o agente etiológico não foi identificado podem ser observados na Tabela 8.

Na Tabela 9, uma análise estatística da comparação dos principais achados clínicos dos casos de mononucleose infecciosa com reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva com casos da síndrome mononucleose "simile".

TABELA 1 - INCIDÊNCIA DOS VÁRIOS AGENTES ETIOLÓGICOS ENCONTRADOS EM 70 CASOS DA SÍNDROME DA MONONUCLEOSE INFECCIOSA, EM RELAÇÃO À IDADE.

GRUPOS ETÁ- RIOS (ANOS)	VÍRUS EB (PBD+)*	VÍRUS EB (PBD -)*	T. gondii	CMV	ADENO- VÍRUS	VÍRUS A DA HEPATITE	HIPERSENSIB. À DIFENIL- HIDANTOINA	AGENTE ETIO- LÓGICO NÃO IDENTIFICADO	TOTAL
0 - 2	-	1	1	-	1	-	-	9	12
3 - 4	1	1	-	1	-	-	-	4	7
5 - 6	-	1	-	1	-	-	-	3	5
7 - 8	2	2	-	-	-	-	1	4	9
9 - 10	2	-	1	-	-	-	-	-	3
11 - 15	2	-	2	-	-	1	-	6	11
16 - 20	10	-	2	-	-	-	-	3	15
21 - 25	1	-	-	1	-	-	-	1	3
26 - 30	-	-	-	-	-	-	-	1	1
31 - 35	-	-	1	1	-	-	-	2	4
TOTAL	18	5	7	4	1	1	1	33	70

* PBD: Reação de Paul-Bunnell-Davidsohn

TABELA 2 - RESULTADOS DAS REAÇÕES SOROLÓGICAS REALIZADAS EM SOROS DE PACIENTES COM MONONUCLEOSE INFECCIOSA CLÁSSICA
(REAÇÃO DE PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN POSITIVA)

NOME	IDADE (ANOS)	DIAS DE DOENÇA	IF TOXO-PLASMOSE	FC CMV	FC ADENO VIRUS	IF H.simplex	IF VÍ-RUS EB	PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN E HOFF BAUER				
								DIAS DE DOENÇA	AGLUTINAÇÃO HC	ABSORÇÃO HB	ABSORÇÃO RIM DE COBAIA	TESTE DE HOFF e BAUER
ALLM	15	10	(-)	1:16	m.i.	1:10	1:40	11	1:896	100%	87,5%	+
		50	(-)	1:16	1:16	1:10	1:80	58	1:112	100%	75 %	+
SMM	18	2	1:8000*	1:32	1:16	1:160	1:160	2	1:3854	100%	50 %	+
		47	1:4000*	1:16	1:16	1:160	1:160	34	1:224	100%	50 %	+
RB	18	13	(-)	(-)	N.R.	(-)	1:80	13	1:1792	100%	75 %	+
								17	1:7118	100%	75 %	
PLV	9	7	(-)	(-)	1:8	1:320	1:160	7	1:112	100%	50 %	+
								23	1:112	N.R.	50 %	+
RCP	16	10	(-)	1:8	(-)	1:40	1:160	10	1:112	100%	75 %	N.R.
		42	(-)	1:8	(-)	1:40	1:80	26	1:7	N.R.	N.R.	N.R.
BLC	16	17	(-)	(-)	1:16	(-)	1:80	17	1:448	N.R.	75 %	+
		61	(-)	(-)	1:16	(-)	1:80	61	1:56	N.R.	N.R.	(-)
SVS	16	10	(-)	(-)	1:16	(-)	1:40	1	1:112	100%	50 %	+
		50	(-)	(-)	1:16	(-)	1:40	10	1:112	N.R.	75 %	+
								50	1:28	N.R.	N.R.	(-)
MCG	4	7	(-)	(-)	N.R.	(-)	1:160	4	1:896	100%	(-)	N.R.
								6	1:224	N.R.	50 %	+
JRC	18	12	1:8000*	(-)	N.R.	1:80	1:320	13	1:448	N.R.	75 %	+
								20	1:224	N.R.	50 %	+
NV	17	9	(-)	(-)	N.R.	1:160	1:80	9	1:1792	N.R.	50 %	+
ACO	7	6	1:256*	1:8	1:8	1:80	1:120	6	1:112	100%	50 %	+
RBA	8	12	(-)	(-)	1:8	(-)	1:40	12	1:112	100%	75 %	+
		50	(-)	(-)	1:8	(-)	1:40	19	1:224	100%	87,5%	+
AAS	18	10	(-)	1:32	1:8	(-)	1:80	12	1:56	100%	50 %	+
		98	(-)	1:16	1:16	(-)	1:80	35	1:224	100%	75 %	+
AFB	22	7	1:256*	1:128	N.R.	1:40	1:80	11	1:896	100%	50 %	+
								21	1:224	100%	50 %	+
MMM	20	8	(-)	1:8	1:8	1:40	1:160	5	1:224	100%	50 %	+
		120	(-)	1:8	1:8	1:20	1:320	21	1:448	100%	75 %	+
JLEG	16	16	(-)	1:8	1:4	1:40	1:20	12	1:224	100%	50 %	+
		74	(-)	1:16	1:8	1:80	1:40	18	1:224	100%	0 %	+
MCR	14	5	(-)	1:8	(-)	(-)	1:160	6	1:448	100%	50 %	+
		32	(-)	1:8	(-)	(-)	1:160	31	1:224	100%	75 %	+
CARS	9	8	(-)	1:64	1:16	1:80	1:10	8	1:112	100%	75 %	+
		47	(-)	1:32	1:16	1:160	1:10	19	1:28	N.R.	N.R.	+

IF = Imunofluorescência; FC = Fixação de complemento; m.i. = material insuficiente; N.R. = não realizado

HC = Hemácias de carneiro; HB = Hemácias de boi

* = IgM(-)

TABELA 3 - RESULTADOS DAS REAÇÕES SOROLÓGICAS EXECUTADAS NOS SOROS DE PACIENTES COM DOENÇAS MONONUCLEOSE "SIMILE" DE ETIOLOGIA CONHECIDA

NOME	IDADE (ANOS)	DIAS DE DOENÇA	IF PARA TOXOPLASMOSE		FC PARA CMV	IF PARA H. simplex	FC PARA ADENOVIRUS	IF PARA VIRUS EB	DIAS DE DOENÇA	P.B.D. (H.C.)	AGENTE ETIOLÓGICO
			IgG	IgM							
CFO	20	18	1:256	NR	1:16	1:80	(-)	1:80	18	1:56	<u>T. gondii</u>
		53	1:4000	(-)	1:16	1:40	(-)	1:40	53	1:56(*)	
RGS	2	18	1:8000	1:256	1:128	1:160	(-)	1:10	7	1:28	<u>T. gondii</u>
		96	1:16000	1:16	m.i.	m.i.	m.i.	1:20	20	1:14	
ARF	13	27	1:8000	1:4000	1:32	1:20	1:8	1:160	8	1:28	<u>T. gondii</u>
		68	1:32000	1:8000	1:64	1:10	m.i.	1:80	36	1:14	
LCA	17	25	1:16000	1:8000	1:32	1:80	(-)	1:40	14	(-)	<u>T. gondii</u>
		80	1:64000	1:1000	1:32	1:80	(-)	1:20	28	(-)	
DM	33	10	1:32000	1:16000	1:64	1:80	(-)	1:20	10	1:7	<u>T. gondii</u>
		90	1:8000	1:4000	1:128	1:80	(-)	1:10			
SMRS	12	6	1:256	NR	(-)	1:10	1:16	1:80	10	(-)	<u>T. gondii</u>
		45	1:8000	1:4000	(-)	1:10	1:16	1:40	45	1:14	
AVB	9	7	1:256	NR	1:32	1:320	(-)	1:40	21	1:7	<u>T. gondii</u>
		27	1:8000	1:4000	1:32	1:160	(-)	1:40	47	(-)	
CNA	6	5	(-)	(-)	1:16	(-)	m.i.	1:80	14	1:7	Vírus EB
		50	(-)	(-)	1:16	(-)	m.i.	≥ 1:320	26	1:7	
JF	3	17	(-)	(-)	1:256	1:80	1:8	1:320	17	1:28	Vírus EB
		45	(-)	(-)	1:256	1:40	1:8	≥ 1:640	45	1:14	
JCT	8	12	(-)	(-)	(-)	(-)	1:8	1:40	12	1:28	Vírus EB
		66	(-)	(-)	(-)	(-)	1:16	1:160	66	1:56	
MS	1	9	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	≥ 1:640	10	1:7	Vírus EB
		50	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	≥ 1:640	50	1:56(*)	
NFG	7	28	(-)	(-)	(-)	1:80	1:4	≥ 1:320	23	1:7(*)	Vírus EB
		60	(-)	(-)	(-)	1:80	1:8	≥ 1:1280	55	1:7	
CABA	6	17	(-)	(-)	(-)	1:20	1:8	1:160	16	1:7	CMV
		115	(-)	(-)	1:64	1:10	1:8	1:80	22	1:14	
RAAI	4	13	(-)	(-)	1:8	(-)	1:16	1:80	13	1:28	CMV
		76	(-)	(-)	1:64	(-)	1:16	1:40	76	1:28	
RV	25	11	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	1:40	11	(-)	CMV
		41	(-)	(-)	1:128	(-)	(-)	1:80	25	(-)	
ZOG	32	5	(-)	(-)	1:16	1:80	(-)	1:320	9	1:112(*)	CMV
		28	(-)	(-)	1:128	1:160	(-)	1:320	28	1:112(*)	
RCA	1	12	(-)	(-)	(-)	1:80	(-)	1:160	3	1:56 (*)	Adenovírus
		50	(-)	(-)	(-)	1:40	1:16	1:160	50	1:28	
MLP	7	10	(-)	(-)	1:16	(-)	1:16	1:40	15	(-)	Alergia a Difenil-Hidantoína
		52	(-)	(-)	1:8	(-)	1:8	1:40			
MAVC	11	13	(-)	(-)	1:16	1:80	1:8	1:20	13	1:28	Hepatite por vírus A
		60	(-)	(-)	1:16	1:40	1:8	1:40	60	1:56	

m.i. = material insuficiente; (*) = Absorção completa com rim de cobaio; NR = não realizado

(-) = negativa; P.B.D. (H.C.) = Reação de Paul-Bunnell-Davidsohn (Aglutinação de hemácias de carneiro)

TABELA 4 - RESULTADOS DAS REAÇÕES SOROLÓGICAS EXECUTADAS EM SOROS DE PACIENTES COM DOENÇAS MONONUCLEOSE "SIMILE" DE ETIOLOGIA NÃO CONHECIDA

NOME	IDADE (ANOS)	DIAS DE DOENÇA	IF PARA TOXOPLASMOSE		FC PARA CMV	FC PARA ADENOVIRUS	IF PARA H. simplex	IF PARA VÍRUS EB	DIAS DE DOENÇA	PAUL-BUNNELL DAVIDSOHN
			IgG	IgM						
FRS	24	10 58	1:4000 1:4000	(-) (-)	1:32 1:32	(-) (-)	1:40 1:40	1:80 1:40	12 35	1:28 1:28
LM	1	11 32	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	1:80 1:80	1:80 1:160	11 32	1:7 1:7
JBBC	5	10 60	1:4000 1:4000	(-) (-)	(-) (-)	1:16 1:16	(-) (-)	1:80 1:80	11 25	(-) 1:14
PTFM	16	9 57	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	1:16 1:32	(-) (-)	1:160 1:80	9 57	1:28(*) (-)
ILF	27	8 51	1:1000 1:4000	(-) (-)	1:64 1:64	1:8 AC	1:80 1:80	1:160 1:80	3 22	1:14 1:14
FCMT	32	10 56	1:4000 1:4000	(-) (-)	(-) (-)	1:16 1:16	1:160 1:80	1:80 1:80	8 56	1:14 1:14
VG	8	9 51	(-) (-)	(-) (-)	1:16 1:8	(-) (-)	1:20 1:40	1:40 1:20	4 26	1:7 1:7
MML	6	3 43	(-) (-)	(-) (-)	1:8 1:8	1:32 1:32	(-) (-)	1:40 1:20	2 16	1:7 1:7
CPBN	13	13 60	(-) (-)	(-) (-)	1:8 1:8	1:8 (-)	(-) (-)	1:80 1:160	6 18	1:28 1:112(*)
ASR	48d	8 60	1:1000 1:256	(-) (-)	1:16 1:16	(-) (-)	(-) (-)	1:10 1:10	7 41	1:112(*) 1:14
JMMS	14	14 55	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	3 14	(-) (-)
JSPN	15	8 57	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	1:160 1:160	1:160 1:80	6 13	(-) 1:7
DCD	6	7 56	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	AC 1:16	1:40 1:40	m.i. 1:80	4 14	1:14 1:14
PCF	4	5 45	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	1:80 1:160	4 26	1:7 (-)
SRL	2	2 47	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	1:40 1:80	1:40 1:40	1 31	1:56(*) 1:14
LEAG	13	9 8m	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	1:16 1:8	(-) (-)	1:80 1:40	4 16	1:28 1:28
CTB	8	4 60	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	1:16 1:16	1:80 1:160	1:160 1:80	5 55	1:28 1:7
RLB	3	9 50	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	1:160 1:160	1:80 1:160	9 37	1:7 1:7
OLF	14	5 59	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	1:320 1:320	1:40 1:40	11 44	1:56 1:7
NSC	13	3 75	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	1:40 1:80	10 22	1:14 (-)
CAVC	1	4 36	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	1:160 1:80	4 35	(-) (-)
RFS	1	9 54	(-) (-)	(-) (-)	1:16 1:16	(-) (-)	(-) (-)	1:20 1:20	12 34	(-) 1:7
MISF	18	16 57	(-) (-)	(-) (-)	1:32 1:32	(-) (-)	1:160 1:160	1:160 1:160	18 24	1:28 1:28
MFP	4	11 63	1:8000 1:8000	(-) (-)	(-) (-)	1:32 1:16	1:40 1:20	1:320 1:160	11 63	1:28 1:14
WSSF	8	12 53	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	1:20 1:10	1:160 1:160	8 26	1:28(*) 1:14
LFJ	3	14 60	(-) (-)	(-) (-)	1:8 1:16	1:16 1:16	1:80 1:160	1:160 1:160	11 28	1:14 1:14
RALL	5m	8 39	(-) (-)	(-) (-)	1:8 1:8	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	4 39	(-) (-)
EC	8	5 32	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	1:40 1:80	6 32	1:7 1:56(*)
MS	20	3 29	(-) (-)	(-) (-)	1:64 1:64	1:16 1:16	1:40 1:40	1:40 1:80	10 30	1:28 (-)
GVS	32	12 33	(-) (-)	(-) (-)	1:8 1:8	1:8 1:8	1:160 1:160	1:80 1:160	12 33	1:14 1:14
CU	1	8 39	(-) (-)	(-) (-)	1:16 1:16	1:16 1:16	1:20 1:20	1:80 1:80	8 39	1:14 1:28
MLA	2	4 85	(-) (-)	(-) (-)	1:64 1:64	1:8 1:8	(-) (-)	1:160 1:80	5 85	1:28 1:28
CAA	1	8 33	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	1:40 1:20	7 16	(-) 1:28(*)

IF = Imunofluorescência; FC = Fixação do complemento; AC = anticomplementar; m.i. = material insuficiente

(*) = absorção completa com rim de cobaia

TABELA 5 - ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS EM CASOS DE MONONUCLEOSE INFECCIOSA COM REAÇÃO DE PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN POSITIVA

NOME	IDADE (ANOS)	SEXO	DURAÇÃO FEBRE (DIAS)	EXSUDATO DE AMIGDALAS	LINFONODIOMEGALIA	EXANTEMA	ICTERÍCIA	EDEMA PALPEBRAL	HEPATOMEGALIA	ESPLENOMEGALIA	TGO - TGP* (UNIDADES/ml)	Nº ABSOLUTO DE LINFOC#	% LINFOCITOS ATÍP.	Nº ABSOL. LINFOC. ATÍPICOS
LLM	15	M	2	+	+	-	-	-	+	+	250 - 400	16100	30%	4830
MM	18	F	3	+	+	-	-	+	+	+	120 - 120	6313	40%	2525
RB	18	M	16	-	+	-	-	-	+	+	82 - 84	5040	10%	504
PLV	9	M	3	-	+	-	-	+	+	+	600 - 560	4285	10%	428
KCP	16	F	5	+	+	-	-	+	+	+	24 - 17	4340	20%	868
SLC	16	F	1	-	+	-	-	-	+	-	N.R.	6716	30%	2014
IVS	16	F	3	-	+	-	-	-	+	+	50 - 36	6540	50%	3270
ICG	5	F	6	+	+	-	-	+	+	+	N.R.	5427	21%	1100
IRC	18	M	15	+	+	-	-	-	+	+	54 - 25	4860	50%	2430
IV	17	M	2	+	+	-	-	-	+	+	48 - 74	5307	25%	1325
ACO	7	M	8	-	+	-	-	-	+	+	106 - 105	11473	30%	3431
RBA	8	M	14	+	+	-	-	-	+	+	84 - 59	21238	30%	6371
IAS	18	M	12	+	+	-	-	-	+	+	150 - 320	5358	30%	1607
AFB	22	F	7	-	+	-	-	-	+	+	146 - 255	6956	20%	1391
MM	20	F	5	-	+	-	-	+	-	+	144 - 115	8925	100%	8925
LEG	16	M	6	+	+	-	-	-	+	+	48 - 34	9486	95%	9011
ICR	14	F	4	+	+	-	-	-	+	+	42 - 57	10075	51%	5138
MARS	9	F	12	+	+	+	+	-	+	+	114 - 82	8866	12%	1063

* Valores máximos constatados; + = presente; - = ausente; o = percutível, porém não palpável.

N.R. = Não realizado

TABELA 6 - ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS EM CASOS DA SÍNDROME MONONUCLEOSE "SIMILE" DE ETIOLOGIA CONHECIDA

NOME	IDA DE	SEXO	DURAÇÃO FEBRE (DIAS)	EXSU DATO AMIG DALAS	LINFO NODIO MEGALIA	EXAN TEMA	ICTE-RÍCIA	EDEMA PALPE BRAL	HEPA-TOME-GALIA	ESPLE-NOME-GALIA	TGO (Unid./ml)*	TGP	Nº ABSO LUTO DE LINFOC*	% DE LINF. ATIP.	Nº ABS. LINFOC. ATIP.	AGENTE ETIOLÓGICO
CFO	20	F	13	-	+	-	-	-	+	+	105 - 129		9768	30%	2930	Toxoplasma gondii
RGS	2	F	4	-	+	-	-	+	-	+	39 - 15		20716	30%	6215	Toxoplasma gondii
ARF	13	M	8	-	+	-	-	-	-	+	38 - 18		5175	20%	1035	Toxoplasma gondii
LCA	17	M	33	-	+	-	-	-	+	+	62 - 55		3450	40%	1380	Toxoplasma gondii
DM	33	M	38	-	+	-	-	-	+	-	72 - 54		5586	30%	1675	Toxoplasma gondii
SMR	12	F	8	-	-	-	-	-	+	+	124 - 190		4360	10%	436	Toxoplasma gondii
AVB	9	M	2	-	+	-	-	+	+	+	94 - 105		5644	30%	1700	Toxoplasma gondii
CNA	6	F	3	-	+	+	-	-	+	+	29 - 6		3675	20%	735	Vírus EB
JF	3	F	1	-	+	-	-	-	+	-	542 - 740		7000	20%	1400	Vírus EB
JCT	8	M	1	+	+	-	-	-	+	+	62 - 40		6880	40%	2755	Vírus EB
MS	1	F	10	-	+	-	-	-	+	+	145 - 96		10491	30%	3147	Vírus EB
NFG	7	F	27	-	+	-	+	+	+	+	570 - 425		8450	25%	2150	Vírus EB
CABA	6	M	19	+	+	-	-	+	+	+	197 - 74		6820	13%	992	Citomegalovírus
RAA	4	M	12	-	+	-	-	-	+	+	114 - 101		8190	35%	2860	Citomegalovírus
RV	25	M	16	-	-	-	-	-	+	+	114 - 97		16543	15%	2480	Citomegalovírus
ZOG	32	M	17	-	-	-	-	-	+	+	80 - 70		4592	20%	918	Citomegalovírus
RCA	1	M	3	+	+	-	-	+	+	+	46 - 21		17220	20%	3444	Adenovírus
MAVC	11	F	4	-	+	-	+	-	+	+	280 - 400		4140	40%	1656	Hepatite vírus A
MLP	7	F	6	-	+	+	-	-	+	+	54 - 21		4224	25%	1056	Alergia a Difenil-Hidantoína

* Valores máximos constatados; r = referido, porém não constatado; o = percutível, porém não palpável

ABELA 7 - ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS EM CASOS DA SÍNDROME MONONUCLEOSE "SIMILE" DE ETIOLOGIA NÃO CONHECIDA

OME	IDA DE (ANOS)	SEXO	DURAÇÃO FEBRE (DIAS)	EXSUDATO AMIGDALAS	LINFO NODULO MEGALIA	EXANTEMA	ICTERICIA	EDEMA PALPEBRAL	HEPATOMEGALIA	ESPLENOMEGALIA	TGO (UNID./ml)*	TGP	Nº ABSOL. LINFOC.	% DE LINFOC. ATÍPICOS	Nº ABSOL. LINFOC. ATÍPICOS
FRS	24	F	6	-	-	+	-	-	+	+	66 - 78		4500	10%	450
BBC	5	M	6	-	+	+	-	+ ^r	+	+	N.R. - N.R.		4500	10%	450
TSMF	16	M	5	+	+	-	-	-	+	+	42 - N.R.		9450	30%	2835
LF	27	F	1	-	+	-	-	-	+	+ ^o	13 - 23		4608	13%	600
CNT	32	F	6	-	+	-	+	+	+	+	230 - 460		6848	29%	1985
G	8	F	1	-	+	-	-	-	+	+	N.R. - N.R.		4982	25%	1290
ML	6	M	1	-	+	-	-	+	+	+	21 - 5		4095	10%	409
M	1	F	8	-	-	-	-	-	+	+	72 - 34		7000	20%	1400
CPBN	13	F	8	+	+	-	-	+	+	+	82 - 88		4602	40%	1840
SR	2m	M	4	-	-	+	-	-	+	+	108 - 41		6720	58%	3898
MMS	14	M	3	-	+	-	-	-	-	+	22 - 14		6600	10%	660
SPN	15	M	12	-	+	+	-	-	+	+	28 - 4		3569	10%	356
CD	6	F	7	+	+	-	-	-	+	+	37 - 20		6380	10%	638
PCF	4	F	11	+	+	-	-	-	+	+	36 - N.R.		5980	27%	1614
SRL	2	F	4	+	+	-	-	-	+	+	N.R. - N.R.		10792	20%	2158
LEAG	13	M	6	-	+	-	-	-	+	+	11 - 12		4070	45%	1831
DTB	8	M	5	+	+	-	-	+	+	+	32 - N.R.		4268	35%	1540
RLB	3	M	5	-	+	-	-	+	+	+	10 - 13		8050	25%	2010
DLF	14	M	9	+	+	-	-	-	+	+	360 - 450		4420	30%	1326
NSC	13	M	4	+	+	-	-	+	+	+	36 - 37		4170	70%	2919
CAVC	2	M	5	+	+	-	-	-	+	+	36 - 25		10584	31%	3281
RFS	1	M	3	+	+	-	-	-	+	+	114 - 340		24672	72%	17280
MISF	18	F	16	+	+	+	-	-	+	+	340 - 77		5394	30%	1618
MFP	4	M	9	+	+	-	-	-	+	+	114 - 106		8722	69%	6052
SSSF	8	M	10	+	+	-	-	-	+	+	106 - 230		15732	100%	15732
LEJ	3	M	13	-	+	-	-	-	+	+	14 - 5		10430	30%	3129
RALL	5m	M	6	-	+	+	-	-	+	+	80 - 41		5616	12%	673
EC	8	F	8	+	+	+	-	+	+	+	174 - 80		17570	59%	10504
MS	20	F	4	+	+	-	-	-	+	+	64 - 260		10582	59%	4232
GVS	32	M	16	-	+	-	-	-	-	+	- N.R.		5916	20%	1183
CU	2	F	8	-	+	+	-	+	+	+	79 - 105		40764	90%	36687
MLA	2	F	11	-	+	-	-	+ ^r	+	+	54 - 64		23392	50%	11696
CAA	1	M	11	+	+	+	-	+	+	+	80 - 110		12285	60%	7371

r = referido, porém não constatado; * valores máximos constatados; N.R. = não realizado

o = percutível, porém não palpável

TABELA 8 - INCIDÊNCIA DOS MAIS IMPORTANTES ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS EM CASOS DA SÍNDROME DA MONONUCLE
INFECIOSA, DE DIFERENTES ETIOLOGIAS

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO	Nº CA SOS	IDADE MÉDIA (ANOS)	DURAÇÃO MÉDIA FEBRE (DIAS)	LINFO NODIO MEGA- LIA	EXSUDATO DE AMIG- DALAS	EXAN- TEMA	EDEMA PALPE- BRAL	HEPA- TOME- GALIA	ESPLE- NOME- GALIA	TGO ou TGP AUMENTADAS	ALTERAÇÕES HEMATOLÓGI	
											Nº ABSOLUTO MÉDIO DE LINFOCITOS	Nº ABSOL MÉDIO DE LINFOC.A
VÍRUS EB PAUL-BUNNELL DAVIDSOHN +	18	14,5	6,89	18	11	1	5	17	17	15	8183,61	3123,94
VÍRUS EB PAUL-BUNNELL DAVIDSOHN -	5	5,0	8,40	5	1	1	1	5	4	4	7299,20	2037,40
OUTROS AGEN- TES ETIOLÓGI- COS QUE NÃO O VÍRUS EB	16*	12,87	12,00	13	3	2	4	13	15	10	8040,25	1881,88
AGENTE ETIO- LÓGICO NÃO IDENTIFICADO	31	9,30	7,19	28	16	8	11	30	31	16	9517,65	4784,32
TOTAL	70	11,44	8,30	64	31	12	21	65	67	45	8678,46	3497,74

* Neste grupo foram incluídos 2 casos de etiologia desconhecida, mas que seguramente não foram provocados pelo vírus EB (Ac anti EB VCA persistentemente ausentes).

ABELA 9 - VALORES DO χ^2 , COM CORREÇÃO DE YATES, OBTIDOS NA COMPARAÇÃO DOS PRINCIPAIS ACHADOS CLÍNICOS DOS CASOS DE NUCLEOSE INFECCIOSA COM REAÇÃO DE PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN POSITIVA COM CASOS DA SÍNDROME MONONUCLEOSE "SIMILAR"

	VÍRUS EB (PBD+)			X	SMS: AGENTES ETIOL. DESC.			VALORES DO χ^2 COM CORREÇÃO DE YATES			VÍRUS EB (PBD+)			X	SMS: AGENTES ETIOL. CONHEC*			VALORES DO χ^2 COM CORREÇÃO DE YATES
	+	-	TOTAL		+	-	TOTAL	+	-	TOTAL	+	-	TOTAL					
HEPATOME- GALIA	17	1	18		30	1	31	$\chi^2 = 0,12 (0,70 < p < 0,80)$	17	1	18		13	3	16	$\chi^2 = 0,43 (0,50 < p < 0,80)$		
ESPLENOME- GALIA	17	1	18		31	0	31	$\chi^2 = 0,08 (0,70 < p < 0,80)$	17	1	18		15	1	16	$\chi^2 = 0,42 (0,50 < p < 0,80)$		
INFONO- GALIA	18	0	18		28	3	31	$\chi^2 = 0,55 (0,30 < p < 0,50)$	18	0	18		13	3	16	$\chi^2 = 1,74 (0,10 < p < 0,20)$		
EXSUDATO DE AMIGDALAS	11	7	18		16	15	31	$\chi^2 = 0,12 (0,70 < p < 0,80)$	11	7	18		3	13	16	$\chi^2 = 4,65 (0,02 < p < 0,05)$		
EXANTEMA	1	17	18		8	23	31	$\chi^2 = 1,91 (0,10 < p < 0,20)$	1	17	18		2	14	16	$\chi^2 = 0,01 (0,90 < p < 0,95)$		
EDEMA PALPEBRAL	5	13	18		11	20	31	$\chi^2 = 0,06 (0,80 < p < 0,90)$	5	13	18		4	12	16	$\chi^2 = 0,04 (0,80 < p < 0,95)$		

PBD+ = Reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva; SMS = Síndrome mononucleose "similare"; + = presente; - = ausente;
Foram excluídos os casos de mononucleose infecciosa com reação de PBD negativa.

D I S C U S S Ã O

5. DISCUSSÃO

Foram publicados muitos trabalhos a respeito da participação etiológica de diferentes agentes infecciosos na síndrome da mononucleose infecciosa, após a descoberta do vírus EB e de sua ligação à mononucleose infecciosa. Porém, em nenhum deles foi feito um estudo prospectivo, partindo de um quadro clínico e hematológico bem definido, com adultos e crianças, nos quais se pesquisassem os mais importantes agentes etiológicos da síndrome, como nos propusemos a fazer. Assim, WAHREN e col., em 1969⁽²²²⁾, em um trabalho que tinha como finalidade avaliar a participação do citomegalovírus na etiologia de casos encaminhados ao Laboratório de Bacteriologia do Estado, em Estocolmo, Suécia, com suspeita de mononucleose infecciosa, mas nos quais não se detectaram anticorpos heterófilos, encontraram em 351 amostras pareadas de soro somente 14 (3,9%) com aumento significativo de anticorpos fixadores do complemento para o CMV. Estes autores não fazem referência ao número de soros enviados nos quais a reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN foi positiva, nem à idade média destes pacientes. Estudando mais detalhadamente 60 dos 351 pacientes, dos quais puderam ser obtidas informações clínicas e laboratoriais que, segundo os autores, eram típicas de mononucleose infecciosa, encontraram 3 com infecção comprovada pelo CMV, ou seja, 5%. Em seguida argumentando que as infecções por adenovírus podem levar a hiperplasia linfóide da faringe com amigdalite exudativa, a linfonodiomegalia cervical, e febre, e que este qua-

dro clínico poderia ser confundido com o da mononucleose infecciosa, os autores decidiram pesquisar anticorpos fixadores do complemento para este vírus utilizando 83 pares de soros, escolhidos ao acaso, dentre aqueles que já tinham sido testados para o CMV, tendo encontrado, surpreendentemente, 9 casos de infecção (11%). A ubiquidade das infecções pelos adenovirus e a impossibilidade naquele trabalho, eminentemente sorológico, de uma caracterização clínica mais exata dos casos positivos, levou os próprios autores a sugerir estudo mais controlado neste sentido.

Em 1969 foi iniciada na Inglaterra uma investigação colaborativa, do qual participaram várias Universidades e Laboratórios de Saúde Pública, cujo objetivo era avaliar, em estudantes universitários, o relacionamento do vírus de EPSTEIN-BARR com a mononucleose infecciosa⁽¹¹⁶⁾. No decorrer do estudo 205 pacientes procuraram os serviços médicos das Universidades com sintomas tais, que levaram à investigação de mononucleose infecciosa, não tendo havido porém critérios clínicos ou laboratoriais padronizados na formação da casuística, já que muitos não tinham sequer linfocitose ou atipia linfocitária. Destes 205 pacientes, 107 tiveram mononucleose infecciosa clássica comprovada pela reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN e um teve mononucleose infecciosa comprovada pela sorologia para o vírus EB sem que houvesse positividade daquela reação, levando a uma incidência global de 52,6%. Em 49 outros (23,90%) a infecção seguramente não era provocada pelo vírus EB pois não se detectaram anticorpos anti-EB VCA durante a doença e em 48 (23,4%) não se pôde confirmar ou afastar, pelas técnicas usadas, a infecção por aquele vírus.

Dentre os 49 paciente que seguramente não sofreram infecção a guda pelo vírus EB, um desenvolveu anticorpos para o CMV, um para o vírus do Herpes simplex e quatro para o vírus da Rubéola. Entretanto, não há detalhes sobre o quadro clínico e laboratorial destes últimos doentes para justificar sua inclusão no estudo.

BANATVALA e col., em 1969⁽⁹⁾, estudando 27 pacientes com a síndrome da mononucleose infecciosa, constataram que 12 destes (44,4%) tinham a reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva e 15 (55,6%) um quadro mononucleose "simile". Destes 15, somente 1 paciente apresentou títulos de anticorpos anti-EB VCA compatíveis com infecção aguda pelo vírus EB, ficando 14 (51,8%), sem diagnóstico.

KLEMOLA e col., em 1970⁽¹³³⁾, estudando 275 pacientes com a síndrome da mononucleose infecciosa, num período de 4 anos, puderam constatar que 215 destes (78,2%) tinham mononucleose infecciosa clássica e 60 (21,8%) um quadro mononucleose "simile". Dentre estes 60, em 44 foram pesquisados, em amostras pareadas, anticorpos para o citomegalovírus e para o vírus EB. Em 19 casos (43,2%), a doença foi produzida pelo CMV. Por outro lado, em nenhum dos 44 casos houve variação significativa do título de anticorpos anti-EB VCA, encontrando-se porém em 8 casos (18,2%) títulos de anticorpos $\geq$ 1:160 indicando, segundo os autores, uma infecção atual ou pelo menos muito recente pelo vírus EB. Em outros 12 (27,2%), sem infecção pelo CMV, os títulos de Ac anti-EB VCA variaram entre 1:40 e 1:80, títulos que poderiam, segundo os mesmos autores, serem devidos à infecção atual ou antiga pelo vírus EB e somente em 5 dos 44 pacientes estes anticorpos estavam ausen-

tes ou se encontravam em títulos muito baixos ($\leq 1:20$), o que afastou a possibilidade de infecção recente por aquele vírus.

DAVIDSON & BANATVALA, em 1972⁽⁴⁵⁾, estudando 65 pacientes de 10 a 58 anos que clinicamente apresentavam a síndrome da mononucleose infecciosa, observaram que 26 deles (40%) tiveram mononucleose infecciosa clássica com reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva. Em outros 5 pacientes, foi feito o diagnóstico de infecção aguda pelo vírus EB, por apresentarem ou títulos altos de anticorpos anti-EB VCA ($> 1:160$) ou subida significativa do título de anticorpos em duas amostras de soro (só em 1 dos pacientes). Quanto aos 34 pacientes restantes, embora clinicamente tenham sido incluídos na síndrome da mononucleose infecciosa, não apresentaram achados hematológicos compatíveis com tal diagnóstico, pois só 3 deles apresentavam linfocitose absoluta e nenhum deles tinha atipia linfocitária significativa. Neste segundo grupo, constatou-se uma infecção por adenovírus, um caso de herpes zoster, uma infecção pelo CMV, 8 casos de amigdalite estreptocócica e 23 casos ficaram sem diagnóstico. A não obediência aos critérios hematológicos característicos da síndrome da mononucleose infecciosa neste segundo grupo certamente explica a heterogeneidade destes achados.

IKEDA e col.⁽¹¹⁵⁾, em 1973, analisando 23 crianças de 2 meses até 11 anos de idade (sendo 82% com 5 anos ou menos) atendidas num período de 5 anos e meio com a síndrome mononucleose "simile", constataram que o vírus EB foi responsável por 6 casos (26,1%), o citomegalovírus por 5 casos (21,7%), os adenovírus por 2 casos (8,7%), havendo em 2 outros casos, sorologicamente, infecção dupla pelo vírus EB e pelo CMV. Nos

8 casos restantes (34,8%) não se pode determinar o agente etiológico.

NIKOSKELAINEN e col., em 1974⁽¹⁶¹⁾, estudando 555 pacientes que, num intervalo de 9 anos, apresentaram a síndrome da mononucleose infecciosa, observaram que 85,0% tiveram mononucleose infecciosa com reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva e 15,0% (83 pacientes) se apresentaram com a síndrome mononucleose "simile". Destes últimos, 36 (43,4%) sofreram infecção pelo CMV, 2 (2,4%) infecção concomitante, sob o ponto de vista sorológico, pelo CMV e pelo Toxoplasma gondii e 45 (54,2%) infecção pelo vírus EB, demonstrada através da pesquisa de anticorpos do tipo IgM. Em relação ao total de doentes com a síndrome da mononucleose infecciosa, infecção pelo CMV foi documentada em 6,8% dos casos, pelo Toxoplasma gondii em 0,3% dos casos (mesmo assim, associada à infecção pelo CMV) e infecção pelo vírus EB com reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN negativa em 8,1% dos casos. Mais uma vez, deve-se frisar que pelo fato de terem sido estudados pacientes nos quais a idade predominante foi de 15 anos ou mais, não se deve estranhar a incidência baixa de casos mononucleose "simile".

TAMIR e col.⁽²⁰⁴⁾, em 1974, ao analisarem 22 crianças (77,2% das quais com 4 anos ou menos) que se apresentaram com um quadro mononucleose "simile" demonstraram, através da pesquisa de anticorpos anti-EB VCA, infecção aguda pelo vírus EB em 21 casos (95%). Contrariamente aos dados da literatura^(9,57,95,107,121,158,160), em 19 destes (86,3%) o diagnóstico pôde ser feito através da subida de título de anticorpos anti-EB VCA, pois estes, segundo os autores, estavam

ausentes ou em títulos muito baixos durante o primeiro mês de doença, aparecendo posteriormente. Em um dos pacientes documentou-se infecção por adenovírus, comprovada através de aumento significativo do título de anticorpos fixadores do complemento na 2ª amostra de soro.

Em nosso trabalho estudamos 70 pacientes previamente - são que apresentaram a síndrome da mononucleose infecciosa, - segundo critérios clínicos e hematológicos bem determinados, nos quais se pesquisou prospectivamente a possível participação etiológica do vírus EB, do Toxoplasma gondii, do citomegalovírus, dos adenovírus, dos vírus da Hepatite A e B, do vírus do Herpes simplex e do Trypanosoma cruzi.

5.1. - Vírus EB

Como pode ser observado na Tabela 1, em nosso estudo a entidade mais freqüente foi a mononucleose infecciosa com a reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva, demonstrada em 18 dos 70 pacientes (25,7%). Esta incidência, porém, é relativamente baixa quando comparada às encontradas em estudos semelhantes. Assim, no estudo colaborativo nas Universidades inglesas⁽¹¹⁶⁾ a incidência foi de 52,68%; KLEMOLA e col.⁽¹³³⁾ obtiveram uma incidência de 78,2%; BANATVALA e col.⁽⁹⁾ encontraram 44,4%; DAVIDSON & BANATVALA⁽⁴⁵⁾ 40% e NIKOSKELAINEN e col.⁽¹⁶¹⁾ 85,0%. A explicação para este achado se encontra provavelmente no grande número de crianças em nossa casuística (Tabela 1), pois enquanto 67,1% de nossos pacientes tinham 15 anos ou menos (idade média global de 11,4 anos), 76,7% e 80% dos pacientes estudados respectivamente por KLEMOLA e col. e por NIKOSKELAINEN e col. tinham 15 anos ou mais. BANAT

VALA e col. por sua vez, estudaram só pacientes com 18 anos ou mais, sendo a idade média dos pacientes de DAVIDSON e BANATVALA aproximadamente 21 anos.

Se, por exemplo, considerássemos só os pacientes com 16 anos ou mais, a incidência de mononucleose infecciosa com reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva subiria, em nosso trabalho, para 47,8% (11 em 23). Por outro lado, se considerássemos só os casos com 8 anos ou menos, a incidência de tais casos cairia para 9,6%.

Podemos supor, portanto, que também em nosso meio a mononucleose infecciosa com a reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva é mais freqüente em adolescentes e adultos jovens do que em crianças de pouca idade. Porém, o fato de termos conseguido diagnosticar através da sorologia para o vírus EB 5 casos de mononucleose infecciosa com a reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN persistentemente negativa, em pacientes com 8 anos ou menos, enquanto isto não aconteceu em nenhum caso com 9 anos ou mais, parece indicar que não é a mononucleose infecciosa que é pouco freqüente na infância, mas sim a mononucleose infecciosa com a reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva. Devemos salientar que no grupo de pacientes com 8 anos ou menos de idade o número de casos de mononucleose infecciosa com reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN negativa foi praticamente duas vezes maior que o número de casos com a reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva (Tabela 1) e seria, com certeza, ainda maior se pudéssemos ter utilizado neste trabalho técnicas mais sofisticadas para diagnosticar infecções agudas pelo vírus EB.

Muito embora as infecções por este vírus, em nosso

meio, pareçam ocorrer nos primeiros anos de vida^(28,31), sendo portanto poucos os indivíduos que alcançam idades maiores ainda passíveis de infecção, a mononucleose infecciosa com reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva foi, em pacientes com 9 anos ou mais de idade, mais freqüente do que qualquer doença mononucleose "simile". Isto poderia ser devido ao fato da infecção pelo vírus EB ser, nesta faixa etária, quase sempre clinicamente manifesta, expressando-se na grande maioria das vezes como mononucleose infecciosa com reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva^(61,183), enquanto que as infecções pelo CMV, pelo Toxoplasma gondii e pelos outros agentes, além de se manifestarem, em um grande número de casos, sub-clinicamente^(132,155,196), evoluem, outras vezes, com quadro clínico ou hematológico não compatíveis com a síndrome da mononucleose infecciosa. No decorrer deste trabalho, por exemplo, pudemos observar dentre aqueles 47 pacientes não incluídos na casuística final, 3 casos com diagnóstico de toxoplasmose, comprovados sorologicamente, que não puderam ser aproveitados por não preencherem os critérios hematológicos obrigatórios. Isto também ocorreu em 3 casos de infecção por Adenovírus, mas somente em 1 caso de mononucleose infecciosa (com reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva).

Como se observa na tabela 8, o quadro clínico e laboratorial nas duas formas de manifestação de infecção aguda pelo vírus EB apreciadas em nosso trabalho, podem ser quase que superpostas. A origem das discrepâncias básicas entre elas, ou seja, a idade média dos pacientes e o resultado da reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN, ainda não foi convincentemente esclarecida, embora tenha sido sugerido que este fenômeno teria co

mo causa principal as diferenças, já constatadas, na expressão antigênica dos linfocitos de crianças e adultos quando infectados pelo vírus EB⁽⁵⁹⁾.

5.2. - Toxoplasma gondii

O Toxoplasma gondii foi, depois do vírus EB, o agente etiológico mais freqüente da síndrome da mononucleose infecciosa, sendo responsável por um total de 7 casos (10,0%). Entretanto, se considerarmos somente os casos mononucleose "simile", sua incidência passa para 13,46%, ocupando então o primeiro lugar. Esta freqüência é muito alta, se considerarmos que, apesar de sempre ser citado como uma das causas desta síndrome, o toxoplasma não pôde ser responsabilizado por nenhum caso em trabalhos realizados por vários autores^(9, 45, 115, 116, 204, 222). Por sua vez, NIKOSKELAINEN e col.⁽¹⁶¹⁾, em 83 pacientes com quadro mononucleose "simile" constataram infecção pelo Toxoplasma gondii em somente 2 casos, mesmo assim, associados a infecção aguda pelo CMV, tendo certos pesquisadores afirmado que este agente não causaria mais do que 1% dos casos mononucleose "simile"⁽²¹⁷⁾.

Em nosso trabalho, estas infecções foram mais frequentes nos pacientes com 9 anos ou mais de idade, ocasionando 16,2% dos casos, enquanto que nos pacientes com 8 anos ou menos só tivemos 1 caso (3,0%).

Estes fatos parecem refletir, de certo modo, a nossa situação epidemiológica em relação a este agente, pois em 1964 JAMRA⁽¹¹⁹⁾, estudando uma amostra da população normal de São Paulo, já demonstrara que a infecção pelo Toxoplasma gondii é muito freqüente entre nós, tendo encontrado anticor

pos séricos, detectáveis pela técnica de SABIN & FELDMAN, em 83% dos indivíduos com 20 anos ou mais, sendo esta incidência superior à da maioria dos países da Europa e da América do Norte. Pode-se também observar, através da análise dos resultados obtidos naquele trabalho, que a infecção, em nosso meio, parece se dar com maior frequência após os 10 anos de idade. O encontro, por aquela pesquisadora, de anticorpos detectáveis para o Toxoplasma gondii em somente 18,4% das crianças até 10 anos de idade contrasta com o que parece ocorrer entre nós com o CMV (42,7% de 131 crianças normais de 1 a 10 anos com Ac FC detectáveis, segundo CARVALHO e col.⁽³³⁾, e com o vírus EB (CANDEIAS e col.⁽²⁸⁾ encontraram 41,6% de positividade em crianças de 0 a 9 anos de idade, enquanto CARVALHO e col.⁽³¹⁾ encontraram 52,4% de positividade em crianças de 6 a 12 anos de idade, ambos pesquisando Ac anti-EB VCA). Talvez estas diferenças se originem da grande influência exercida pelas condições sócio-econômicas na epidemiologia das infecções pelo CMV e pelo vírus EB, por se transmitirem através de secreções respiratórias, enquanto que na toxoplasmose, por ser a transmissão interhumana muito menos importante⁽²⁰³⁾, já não haveria esta influência com a mesma intensidade.

Embora estes dados sugiram que, em nosso meio, crianças maiores e adultos jovens teriam maior probabilidade de se infectar pelo T. gondii do que pelo vírus EB ou pelo CMV, o fato, já citado anteriormente, de que as infecções pelo vírus EB, nesta faixa etária, são quase sempre clinicamente manifestas faz com que não estranhemos o predomínio deste vírus na etiologia da síndrome da mononucleose infeccio-

sa. Por outro lado, a expressão quase que invariável da infecção pelo vírus EB, sempre em relação a esta faixa etária, como mononucleose infecciosa com reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva, faz com que o T. gondii seja, mais frequentemente que o vírus EB, o agente etiológico dos quadros mononucleose "simile".

A positividade da pesquisa de anticorpos do tipo IgM anti-toxoplasma, na fase aguda da doença, em 6 dos 7 casos comprovados de toxoplasmose (Tabela 3), confirmaram o valor diagnóstico desta técnica.

Os achados clínicos e laboratoriais (Tabela 6) em relação a duração da febre, incidência de linfonodiomegalia, de exantema, hepatoesplenomegalia, alterações hepáticas e hematológicas foram, em tudo semelhantes aos constatados nos casos de mononucleose infecciosa, diferindo praticamente só quanto ao exsudato de amígdalas, ausente em todos os casos de toxoplasmose e encontrado em muitos dos casos de infecção aguda pelo vírus EB, principalmente nos pacientes com 9 anos ou mais.

5.3. - Citomegalovírus

A constatação, através de um inquérito soro-epidemiológico realizado em São Paulo por CARVALHO e col.⁽³³⁾, de que, em relação a vários outros países, a infecção pelo CMV parece ocorrer mais precocemente em nosso meio, associada ao fato, já conhecido, de que estas infecções, nos primeiros anos de vida, se apresentam frequentemente de maneira sub-clínica⁽¹³²⁾, sugere que deveríamos esperar um número menor de casos mononucleose "simile" provocados pelo CMV em nossa ca-

suística quando a comparamos a estudos semelhantes, realizados por outros pesquisadores, pois todos estes trabalhos foram realizados em ambientes de nível sócio-econômico mais elevado, nos quais, como se sabe, a infecção por este vírus se dá mais tardiamente. Assim, enquanto KLEMOLA e col.⁽¹³³⁾ em 44 pacientes com doença mononucleose "simile" encontraram 19 (43,1%) causados pelo CMV, nós constatamos somente 4 casos em 50 (8%). No estudo com universitários ingleses⁽¹¹⁶⁾, a incidência de infecções pelo CMV em quadros mononucleose "simile" foi de apenas 2% (1 caso em 50), devendo porém ser observado que 40% destes 50 casos não tinha linfócitos atípicos no hemograma. A inclusão destes casos, sem obediência a um critério mais rigoroso, acabou deste modo, prejudicando as conclusões daquele trabalho. Este fator pode também ter influido nos resultados obtidos por WAHREN e col.⁽²²²⁾, que encontraram uma incidência de 5%.

Além das influências de ordem epidemiológica, acreditamos, pelos mesmos motivos destacados anteriormente, que a idade dos pacientes estudados também tem importância fundamental nos resultados de cada pesquisador. A idade média relativamente baixa de nossos pacientes (11,4 anos) pode ter assim contribuído, pelo menos em parte, para minimizar a participação etiológica do CMV em nosso trabalho. O pequeno número de estudos desta ordem realizados em crianças de baixa idade, com resultados até certo ponto discordantes, não puderam nos auxiliar de modo efetivo no esclarecimento desta questão, pois enquanto TAMIR e col.⁽²⁰⁴⁾ não encontraram nenhum caso provocado pelo CMV, IKEDA e col.⁽¹¹⁵⁾ encontraram 21,7%.

Dos 4 casos por nós diagnosticados, 2 eram crianças (4

e 6 anos) e 2 adultos (25 a 32 anos).

A maioria das publicações a respeito do citomegalovírus enquanto causa de quadros mononucleose "simile" em pessoas previamente sãs^(29,122,134,139) não fazem qualquer menção à ocorrência e aos aspectos desta entidade em pacientes com menos de 15 anos. Embora o quadro clínico e laboratorial apresentado pelos nossos 2 pacientes adultos (tabela 7) tenha sido inteiramente semelhante ao quadro clássico descrito por KLEMOLA⁽¹³²⁾, ou seja: febre prolongada, alterações hematológicas típicas e transaminasemias moderadamente elevadas, as 2 crianças apresentaram, além daqueles achados, linfonodiomegalia generalizada e acometimento de orofaringe (tendo uma delas apresentado inclusive exsudato amigdaliano), o que praticamente não se observa nos pacientes adultos. IKEDA e col.⁽¹¹⁵⁾, também fazem referência a linfonodiomegalia generalizada e a faringite em alguns de seus pacientes, o que nos leva a pensar, apesar do pequeno número de casos descritos até o momento, que a expressão clínica da infecção adquirida pelo CMV em crianças poderia ser algo diferente da observada em adultos.

5.4. - Adenovírus

Conforme pode ser observado na Tabela 1, dos 70 casos com a síndrome da mononucleose infecciosa, somente um (1,4%) foi atribuído aos adenovírus. Mesmo este único caso é de difícil avaliação, pois o conhecimento de que os adenovírus podem frequentemente produzir infecções assintomáticas torna necessário usar, como controle, indivíduos normais da mesma faixa etária sempre que se queira avaliar sua participação

em situações clínicas às quais eles não estejam ligados classicamente⁽¹⁵⁵⁾. Esta dificuldade foi também encontrada por WAHREN e col.⁽²²²⁾, que mesmo tendo verificado uma incidência de infecções por adenovírus da ordem de 11% em casos mononucleose "simile", questionaram a validade deste achado. O mesmo se diga em relação a IKEDA e col.⁽¹¹⁵⁾, que em condições semelhantes, obtiveram uma incidência de 8,6%.

Quanto à técnica utilizada, diversos estudos mostram que para diagnosticar infecções agudas pelos adenovírus, a reação de fixação do complemento é menos sensível quando comparada à dosagem de anticorpos inibidores da hemaglutinação e de anticorpos neutralizantes^(66,172,184). Por outro lado a frequência da resposta dos anticorpos fixadores do complemento aumenta ligeiramente com a idade, o que talvez se deva a experiências imunológicas prévias com adenovírus heterotípicos, pois este antígeno é grupo específico⁽⁶⁶⁾. É justamente a especificidade grupal que torna esta reação mais útil que as outras no diagnóstico de rotina das adenoviroses, porque não implica no emprego do grande número de antígenos exigidos na pesquisa de anticorpos que sejam tipo-específicos.

Os anticorpos fixadores do complemento parecem ser relativamente estáveis durante alguns anos⁽⁶⁶⁾, desaparecendo porém, mais rapidamente que os anticorpos neutralizantes⁽¹²⁷⁾. Além disso, não se alteram em pacientes que apresentam um recrudescimento da excreção dos adenovírus que, como se sabe, pode ser intermitente⁽⁶⁶⁾. Acredita-se que um aumento significativo do título de anticorpos fixadores do complemento é sempre associado a uma infecção recente por um dos vários ti

pos de adenovírus, se bem que certos autores advoguem a possibilidade de um aumento inespecífico desses anticorpos provocado por infecções por outros agentes, como por exemplo, a Bordetella pertussis⁽¹⁵⁵⁾.

5.5. - Vírus A da Hepatite

O vírus A da hepatite parece ter sido a causa de pelo menos um dos casos mononucleose "simile" por nós estudados.

O fato de ainda não se dispor de técnicas que permitam o diagnóstico específico da hepatite por vírus A faz com que só se possa considerar esta doença nos casos que apresentem quadro clínico e laboratorial dentro de seus padrões clássicos, estabelecidos quase que empiricamente. Dentro destas limitações, a dosagem das transaminasemias na fase aguda da doença, embora inespecífica, é aceita como um dos mais importantes recursos diagnósticos disponíveis atualmente. A situação, em relação à hepatite por vírus B já é bem melhor, por contarmos, desde há alguns anos, com técnicas mais específicas, graças a descoberta do antígeno australiano ou antígeno da hepatite B, como é atualmente chamado. Entretanto, a existência, na população normal, de portadores deste antígeno no sangue, a sensibilidade, ainda não de todo estabelecida, das técnicas utilizadas para sua detecção, e, via de regra, o seu rápido desaparecimento do sangue nos casos de hepatite, faz com que o resultado deste exame deva ser analisado com certo cuidado.

No caso por nós diagnosticado como hepatite por vírus (MAVC, de 11 anos de idade), o quadro prodrômico caracterizado por febre de curta duração (4 dias), acompanhada de as-

tenia e náuseas, ao qual se seguiu icterícia, com grande aumento das transaminases no sangue (TGP de 400 unidades Reitman-Frankel), bem como a ausência, na fase aguda da doença, do antígeno da hepatite B na circulação e a inexistência de antecedentes de exposição parenteral a este vírus sugerem fortemente ser o vírus A da hepatite o agente etiológico. A presença, em um dos hemogramas, de linfocitose absoluta e relativa, e atípia em 40% dos linfócitos, determinou sua inclusão neste estudo, devendo ressaltar-se contudo que, após uma semana, não mais se conseguiu observar estas alterações hematológicas.

A negatividade das provas sorológicas na demonstração de infecção aguda por qualquer outro dos possíveis agentes etiológicos aumentam, por exclusão, a consistência de tal diagnóstico.

Devemos admitir, portanto, que embora haja evidências de que a hepatite por vírus só raramente possa preencher todas as condições que possibilitem sua inclusão na síndrome da mononucleose infecciosa, a grande frequência desta doença em nossa população pode fazer com que este acontecimento não seja excepcional.

5.6. - Vírus do Herpes simplex

O vírus do Herpes simplex não pôde ser responsabilizado por nenhum dos casos da síndrome da mononucleose infecciosa por nós estudados. Isto certamente não deve ser atribuído à baixa incidência de infecções por este vírus entre nós, já que através da análise dos resultados obtidos por RODRIGUES E CARVALHO⁽¹⁷⁸⁾ em 1965, em um inquérito soro-

epidemiológico realizado em São Paulo, no qual foi utilizada a reação de neutralização em cultura de tecidos, observamos que 83,3% das crianças de 5 a 10 anos estudadas já haviam sido infectadas. Sabe-se hoje que tanto a técnica utilizada por aqueles pesquisadores, quanto a imunofluorescência indireta, utilizada no presente trabalho, não permitem determinar se os anticorpos dosados são específicos para o Herpes simplex tipo I ou para o Herpes simplex tipo II, variantes naturais deste vírus que apresentam características epidemiológicas e biológicas distintas⁽¹⁵³⁾. Mediante numerosos estudos populacionais nos quais se empregaram técnicas que permitiam esta diferenciação, observou-se que, nos primeiros anos de vida, a infecção se dá quase que exclusivamente às custas do Herpes simplex tipo I, iniciando-se a subida de anticorpos para o Herpes simplex tipo II somente após os 14 anos de idade, possivelmente através de um mecanismo relacionado a transmissão venérea⁽¹⁵⁴⁾, o que nos leva a crer que os anticorpos encontrados por RODRIGUES & CARVALHO nas crianças de 5 a 10 anos eram secundários a infecção pelo Herpes simplex tipo I. Seja como for, NAHMIAS & ROIZMAN⁽¹⁵⁴⁾, analisando 881 casos de infecção herpética comprovada laboratorialmente, demonstraram que a grande maioria de infecções provocadas pelos 2 tipos de vírus se limitam às áreas superficiais da pele ou membranas mucosas, sendo as formas disseminadas, geralmente fatais, características de recém-nascidos ou de pacientes imunodeprimidos. Em pessoas previamente sãs, a possibilidade de confusão com a mononucleose infecciosa só poderia ser considerada, em nossa opinião, naqueles casos com acometimento intenso da orofaringe, acompanhados de

febre e linfonodiomegalia cervical, que podem ocorrer na primoinfecção pelo Herpes simplex tipo I, incidindo portanto nos primeiros anos de vida. A presença nestes casos de uma gengivoestomatite grave, com extensas ulcerações da mucosa bucal, língua e gengivas, que muitas vezes podem exigir a hospitalização do paciente para reposição hídrica e eletrolítica, nos dá, com muita nitidez, uma orientação para o diagnóstico clínico correto, não havendo na maioria das vezes necessidade de se recorrer a exames subsidiários para a elucidação etiológica.

O fato de não termos encontrado em nosso trabalho nenhum caso da síndrome da mononucleose infecciosa, que tenha sido provocado pelos vírus do Herpes simplex, por si só, não invalida esta hipótese. Entretanto, se a ele acrescentarmos os dados clínicos descritos anteriormente, e a existência de somente uma citação na literatura médica de tal ocorrência (116), nos parece improvável que estes vírus possam ocupar no futuro, um lugar de maior destaque entre os agentes etiológicos daquela entidade. Estudos prospectivos, analisando principalmente crianças de baixa idade, são ainda necessários para esclarecer definitivamente esta questão.

5.7. - Trypanosoma cruzi

Quanto à forma aguda da doença de Chagas, não só não obtivemos nenhum caso, como, por termos trabalhado somente com indivíduos previamente sãos (eliminando deste modo os pacientes que tenham recebido transfusões de sangue) e por não termos encontrado em nossos pacientes outros antecedentes epidemiológicos compatíveis com a aquisição desta doença, não

houve necessidade, em nenhuma oportunidade, de fazer investi
gação laboratorial neste sentido.

5.8. - Hipersensibilidade à difenil-hidantoina

Como já vimos anteriormente, o fato de termos atribuido
a uma reação de hipersensibilidade à difenil - hidantoina
um dos casos mononucleose "simile" não é destituído de precede
ntes.

Nossa paciente, de 7 anos, estava usando esta droga
há 10 dias quando iniciou um quadro mononucleose "simile" cara
cterístico, com febre, linfonodiomegalia generalizada, hepa
toesplenomegalia, exantema máculo-papular difuso, mais inte
nso nas extremidades, apresentando laboratorialmente trans
aminasemias discretamente elevadas, e hemograma com linfociti
tose absoluta e relativa e atipia linfocitária importante
(tabela 6). Ao ser suspensa a droga, houve regressão significa
tiva dos sintomas nas primeiras 48 horas. Após 10 dias, esta
foi inadvertidamente reintroduzida, notando-se então reapa
recimento de todo o quadro clínico e laboratorial, no mesmo
dia. Novamente suspensa a droga, houve regressão de todos
os sinais e sintomas dois dias após. Parece-nos evidente, portan
tanto, que a causa tenha sido a ingestão da difenil-hidantoina,
principalmente se lembrarmos que as reações sorológicas
para todos os outros agentes pesquisados foram negativas. Quere
mos salientar também que o quadro clínico apresentado pela
nossa paciente foi quase idêntico ao descrito por SIEGAL, em
1961⁽¹⁸⁹⁾.

5.9. - Casos nos quais o agente etiológico não foi identificado

Em 33 dos 70 pacientes estudados no presente trabalho (47,14%), não pudemos identificar o agente etiológico (Tabela 1).

Partindo da Tabela 8, poderemos notar que as incidências dos principais achados clínicos observados nos casos de infecção pelo vírus EB com reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva, nos casos provocados por outros agentes etiológicos que não o vírus EB, e nos casos sem agente etiológico determinado, não diferem estatisticamente, a não ser pelo exsudato de amígdalas (Tabela 9). Isto torna pouco provável a hipótese de que tenham ocorrido falhas diagnósticas pela inclusão de pacientes inadequadamente selecionados em nossa casuística, além de trazer uma certa identidade entre os casos provocados pelo vírus EB e aqueles nos quais não conseguimos determinar o agente etiológico, já que nestes dois grupos a incidência de exsudato amigdaliano foi significativamente maior do que a observada nos casos provocados por outros agentes etiológicos que não o vírus EB.

Como utilizamos reações sorológicas bem padronizadas e reprodutíveis, que nos permitiriam confirmar ou afastar com grande segurança os processos infecciosos provocados por todos os agentes etiológicos de importância da síndrome da mononucleose infecciosa com exceção do vírus A da hepatite, do vírus EB, e, obviamente, de agentes não conhecidos ou então não relacionados atualmente a esta síndrome, procuraremos analisar em seguida o papel etiológico que cada um deles poderia ter desempenhado neste trabalho.

5.9.1. - Vírus da hepatite

Dentre todos os casos sem diagnóstico etiológico determinado somente dois apresentaram durante a evolução da doença níveis séricos de transaminases compatíveis com hepatite por vírus (Tabela 7). Porém, em ambos, havia fortes evidências clínicas e laboratoriais que não permitiram a confirmação de tal diagnóstico. Em um deles (FNCT, fem., 32 anos), a pesquisa do antígeno da hepatite B manteve-se persistentemente negativa, os antecedentes epidemiológicos não revelaram qualquer exposição oral ou parenteral ao vírus da hepatite, e além disso a análise anátomo-patológica de um fragmento de fígado, obtido na fase aguda da doença, através de punção biopsia, mostrou alterações não sugestivas de hepatite por vírus. O outro paciente (OLF, masc., 14 anos), teve febre prolongada (9 dias), exsudato não bacteriano de amígdalas, linfonodomegalia generalizada importante, tendo evoluído sem icterícia e com linfocitose absoluta e relativa e atipia linfocitária acentuada por mais de três semanas, além de ter apresentado níveis elevados de mucoproteínas séricas.

5.9.2. - Vírus EB

Conforme pode ser visto na tabela 8, nos casos sem diagnóstico etiológico determinado, a exemplo do que se observou nos casos de infecção pelo vírus EB com reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN negativa, a idade média dos pacientes foi menor do que a observada nos casos de mononucleose infecciosa com reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva e nos casos de infecção por outros agentes que não o vírus EB. Notamos também (Tabela 1) que dos 33 pacientes sem diagnóstico etiológi-

co determinado 20 (60,6%) tinham 8 anos ou menos, enquanto só 13 (39,4%) tinham 9 anos ou mais. Como dentre todos os agentes etiológicos conhecidos da síndrome da mononucleose infecciosa só mesmo o vírus EB leva a respostas sorológicas muito diferentes, dependendo da idade do indivíduo infectado, acarretando grandes dificuldades diagnósticas nos grupos etários menores, acreditamos que muitos dos casos sem agente etiológico determinado no presente trabalho devam ser atribuídos a este vírus. Analisando os pacientes deste grupo em relação ao título máximo de anticorpos anti-EB VCA por eles apresentados (Tabela 4) veremos que em 15 (45,5%) este título variou entre 1:160 e 1:320, em 16 (48,4%) entre 1:20 e 1:80 e somente em dois (6,1%) estes anticorpos não foram detectados durante toda a doença.

Através da análise de numerosos estudos epidemiológicos, NIEDERMAN & EVANS⁽¹⁵⁶⁾ concluíram que títulos de Ac anti-EB VCA de 1:160 ou 1:320 são encontrados em menos de 15% das populações normais. No Brasil, em estudo feito por CARVALHO e col.⁽³¹⁾, observou-se que em 162 soros de indivíduos supostamente normais com anticorpos anti-EB VCA detectáveis, só 22,9% apresentaram um título de 1:160 ou maior, e só 3,8% apresentaram títulos iguais ou maiores que 1:320.

O encontro de títulos relativamente altos de anticorpos anti-EB VCA ($\geq 1:160$) em 45,4% dos nossos pacientes sem diagnóstico etiológico identificado, reforça a suspeita de que muitos destes casos possam ter sido provocados pelo vírus EB, pois como acabamos de ver, esta incidência é elevada em comparação à observada naquela amostra da população normal do Brasil. Mesmo entre os pacientes que apresentaram títulos de

anticorpos anti-EB VCA de 1:20 a 1:80 podem se encontrar casos de infecção aguda pelo vírus EB, estando esta possibilidade definitivamente afastada somente naqueles dois pacientes que não desenvolveram estes anticorpos durante todo o decorrer da doença.

5.9.3. - Agentes etiológicos não conhecidos ou não relacionados atualmente à síndrome da mononucleose infecciosa.

HENLE e col.⁽⁹⁶⁾, em 1971, dosando anticorpos para os antígenos precoces determinados pelo vírus EB em 25 pacientes com a síndrome mononucleose "simile" nos quais se afastara a possibilidade de infecção pelo CMV, puderam demonstrar sua presença em 9 destes casos (36%). É interessante notar que dos 8 pacientes com título de anticorpos anti-EB VCA de 1:160, 6 tinham Ac anti-antígenos precoces presentes (75%), caindo a positividade para 25% nos 12 pacientes com título de Ac anti-EB VCA entre 1:40 e 1:80, e estando completamente ausentes nos 5 pacientes com título de Ac anti-EB VCA de 1:20.

NIKOSKELAINEN e col.⁽¹⁶¹⁾, dosando IgM específica para o vírus EB em 46 pacientes com quadro mononucleose "simile", nos quais a etiologia pelo CMV e pelo Toxoplasma gondii foram excluídas, demonstraram a presença destes anticorpos em 45 deles.

Podemos inferir portanto, que embora a existência de outros agentes etiológicos não conhecidos ou não relacionados atualmente à síndrome da mononucleose infecciosa possam ter provocado alguns dos casos que não tiveram o agente etiológico identificado, a impressão de que o próprio vírus EB deva

ser responsável pelo maior número de casos deste grupo no nosso estudo é corroborada pelos resultados obtidos por outros pesquisadores, através da utilização, em trabalhos semelhantes, de técnicas diagnósticas mais aperfeiçoadas.

R E S U M O E C O N C L U S Õ E S

RESUMO E CONCLUSÕES

Existem várias doenças que podem levar a um quadro clínico e laboratorial indistinguível da mononucleose infecciosa clássica produzida, como se aceita atualmente, pelo vírus EB, e só podendo ser diferenciadas desta através de exames mais específicos, caracterizando assim uma síndrome, conhecida por "síndrome da mononucleose infecciosa".

Frente à síndrome da mononucleose infecciosa, a negatividade da reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN determina o aparecimento de uma nova síndrome, denominada síndrome mononucleose infecciosa "simile" ou simplesmente mononucleose "simile", que pode ser produzida por numerosos agentes etiológicos, incluindo-se entre eles o próprio vírus EB.

Estudando, no presente trabalho, 70 casos da síndrome da mononucleose infecciosa, constatamos que:

1 - No cômputo geral, o vírus EB foi o agente etiológico mais frequente, tanto em crianças como em adultos. Em pacientes com 9 anos ou mais, a infecção por este vírus manifestou-se, em todos os casos, como mononucleose infecciosa clássica, com reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva. Em crianças com 8 anos ou menos, a infecção pelo vírus EB levou mais frequentemente a quadros mononucleose "simile" do que a quadros de mononucleose infecciosa com reação de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN positiva.

2 - Na nossa casuística o Toxoplasma gondii foi o agente etiológico mais frequente da síndrome mononucleose "simile"

em pacientes com 9 anos ou mais, sendo o vírus EB o mais frequente em crianças com 8 anos ou menos.

3 - Os adenovírus, o citomegalovírus, o vírus da hepatite A, e uma reação de hipersensibilidade à difenil-hidantoina também foram responsáveis, embora menos frequentemente, por quadros mononucleose "simile".

4 - Dos 70 casos da síndrome da mononucleose infecciosa estudados, 33 (47,1%) não tiveram, pelas técnicas utilizadas no presente trabalho, seu agente etiológico identificado, embora dados clínicos e laboratoriais sugerissem que muitos destes casos tenham sido provocados pelo vírus EB.

REFERÊNCIAS

BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - AMATO NETO, V. - Contribuição ao conhecimento da forma aguda da doença de Chagas. São Paulo, 1958. (Tese - Faculdade de Medicina da U.S.P.).
- 2 - AMATO NETO, V. & DIAS, A.F. - Comentários sôbre caso de transmissão da doença de Chagas por transfusão de san-gue e longo período de incubação. Rev. Soc. bras. Med. trop., 3: 273-275, 1969.
- 3 - AMATO NETO, V. & SILVA, L.H.P. da - Anticorpos heterôfi-los na doença de Chagas. Resultados obtidos em casos agudos e crônicos. Hospital (Rio de J.), 45: 159-169, 1954.
- 4 - ANDERSON, J.P. & STERN, H. - Cytomegalovirus as a possi-ble cause of a disease resembling infectious mononu-cleosis. Brit. med. J., 1: 672-673, 1966.
- 5 - ARMSTRONG, D.; HENLE, G. & HENLE, W. - Complement-fixa-tion test with cell lines derived from Burkitt's lym-phoma and acute leukemias. J. Bact., 91: 1257-1262, 1966.
- 6 - BAEHNER, R.L. & SHULER, S.E. - Infectious mononucleosis in childhood. Clinical expressions, serologic find-ings, complications, prognosis. Clin. Pediat. (Phila.) 6: 393-399, 1967.

- 7 - BALDRIDGE, C.W.; ROHNER, F.J. & HANSMANN, G.H. - Glandular fever (infectious mononucleosis). Arch. intern. Med., 38: 413-448, 1926.
- 8 - BANATVALA, J.E.; BEST, J.M. & WALLER, D.K. - Epstein - Barr virus-specific IgM in infectious mononucleosis, Burkitt lymphoma, and nasopharyngeal carcinoma. Lancet, I: 1205-1208, 1972.
- 9 - BANATVALA, J.E. & GRYLLS, S.G. - Serological studies in infectious mononucleosis. Brit. med. J., 3: 444-446, 1969.
- 10 - BARROS, O.M. de - Mononucleose infecciosa. São Paulo, 1951. (Tese - Faculdade de Medicina da U.S.P.).
- 11 - BASTIN, R.; LAPRESLE, C. & DUFRENE, F. - Syndrome fébrile avec réaction sanguine mononucléosique après chirurgie thoracique. (Entité clinique observée surtout après interventions à coeur ouvert). Presse méd., 73: 63-68, 1965.
- 12 - BELFRAGE, S. - Infectious mononucleosis. An epidemiological and clinical study. Acta med. scand., 171: 531-541, 1962.
- 13 - BENDER, C.E. - Interpretation of hematologic and serologic findings in the diagnosis of infectious mononucleosis. Ann. intern. Med., 49: 852-865, 1958.

- 14 - BENJAMIN, B. & WARD, S.M. - Leukocytic response to measles. Amer. J. Dis. Child., 44: 921-963, 1932.
- 15 - BERGE, T.O.; ENGLAND, B.; MAURIS, C.; SHUEY, H.E. & LENTETTE, E.H. - Etiology of acute respiratory disease among service personnel at Fort Ord, California. Amer. J. Hyg., 62: 283-294, 1955.
- 16 - BERGOGLIO, R.M. - Enfermedad de Chagas post-transfusional. Rev. méd. Córdoba, 53: 266-271, 1965.
- 17 - BERGSTRÖM, I. & DAHLSTRÖM, G. - Fever with a blood picture resembling infectious mononucleosis in operated tuberculous cases. Acta tuberc. scand., 34: 132-139, 1957.
- 18 - BERMAN, S.J. & KUNDIN, W.D. - Scrub typhus in South Vietnam. A study of 87 cases. Ann. intern. Med., 79: 26-30, 1973.
- 19 - BEVERLEY, J.K.A. & BEATTIE, C.P. - Glandular toxoplasmosis. A survey of 30 cases. Lancet, II: 379-384, 1958.
- 20 - BIRD, R.M. & MARSHALL, R.A. - Unusual hematological manifestations in disseminated histoplasmosis. Trans. Amer. clin. climat. Ass., 79: 177-192, 1968.

- 21 - BRANDÃO, H.; VALE, L.A.R. do & CHRISTÓVÃO, D. de A. - In vestigações sôbre a febre "Q" em São Paulo. I. Estudo sorológico em operários de um frigorífico. Arq. Fac. Hig. S. Paulo, 7: 127-134, 1953.
- 22 - BRANDT, C.D.; KIM, H.W.; VARGOSKO, A.J.; JEFFRIES, B.C.; ARROBIO, J.O.; RINDGE, B.; PARROTT, R.H. & CHANOCK, R.M. - Infections in 18,000 infants and children in a controlled study of respiratory tract disease. I. Adenovirus pathogenicity in relation to serologic type and illness syndrome. Amer. J. Epidem., 90: 484-500, 1969.
- 23 - BRODY, J.A.; SEVER, J.L.; McALISTER, R.; SCHIFF, G.M. & CUTTING, R. - Rubella epidemic on St. Paul Island in the Pribilofs, 1963. I. Epidemiologic, clinical, and serologic findings. J. Amer. med. Ass., 191: 619-626, 1965.
- 24 - BUCHNER, L.H. & SCHNEIERSON, S.S. - Clinical and laboratory aspects of *Listeria monocytogenes* infections. - With a report of ten cases. Amer. J. Med., 45: 904-921, 1968.
- 25 - BURKITT, D. - A sarcoma involving the jaws in African children. Brit. J. Surg., 46: 218-223, 1958.
- 26 - CABOT, R.C. - The lymphocytosis of infection. Amer. J. med. Sci., 14: 335-339, 1913.

- 27 - CAMARGO, M.E. - Estudo comparativo das reações de Sabin-Feldman e de imunofluorescência indireta, para a toxoplasmose, em 1000 soros humanos. Comportamento anômalo de alguns soros. Rev. Inst. A. Lutz (S. Paulo), 24: 1-26, 1964.
- 28 - CANDEIAS, J.A.N. & PEREIRA, M.S. - Pesquisa de anticorpos para o vírus EB em adultos e crianças. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, 12: 333-338, 1970.
- 29 - CARLSTRÖM, G.; ALDÉN, J.; BELFRAGE, S.; HEDENSTRÖM, G.; HOLMBERG, L.; NORDBRING, F. & STERNER, G. - Acquired cytomegalovirus infection. Brit. med. J., 2: 521-525, 1968.
- 30 - CARTER, R.L. & PENMAN, H.G. - The early history of infectious mononucleosis and its relation to "Glandular fever". In: ____ Infectious mononucleosis. Oxford, Blackwell, 1969. p. 1-18.
- 31 - CARVALHO, R.P. de S.; EVANS, A.S.; FROST, P.; DALLDORF, G.; CAMARGO, M.E. & JAMRA, M. - EBV infections in Brazil. I. Occurrence in normal persons, in lymphomas and in leukemias. Int. J. Cancer, 11: 191-201, 1973.
- 32 - CARVALHO, R.P. de S.; JAMRA, M.A.; SOUZA, V.A.U.F. & ANGELO, M.J. de O. - Herpesvirus e leucemias. (No prelo).

- 33 - CARVALHO, R.P. de S.; PANNUTI, C.S.; AMATO NETO, V.; OSELKA, G.W. & ANGELO, M.J. de O. - Estudo soro-epidemiológico da infecção pelo citomegalovirus em São Paulo, Brasil. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo (No prelo).
- 34 - CATHIE, I.A.B. - Toxoplasmosis in childhood. Lancet, I: 813-814, 1954.
- 35 - CAUL, E.O.; CLARKE, S.K.R.; MOTT, M.G.; PERHAM, T.G.M. & WILSON, R.S.E. - Cytomegalovirus infections after open heart surgery. A prospective study. Lancet, I: 777-781, 1971.
- 36 - CERISOLA, J.A.; RABINOVICH, A.; ALVAREZ, M.; DI CORLETO, C.A. & PRUNEDA, J. - Enfermedad de Chagas y la transfusión de sangre. Bol. Ofic. sanit. panamer., 73: 203-221, 1972.
- 37 - CHAIKEN, B.H. & MICHAUD, D.T. - *Listeria monocytogenes* infection and its relation to infectious mononucleosis. Report of a case. New Engl. J. Med., 258: 385-386, 1958.
- 38 - COUVREUR, J. & DESMONTS, G. - Toxoplasmose acquise et mononucléose infectieuse. Diagnostic différentiel et fréquence respective. Nouv. Rev. franc. Hémat., 1: 345-349, 1961.

- 39 - DALEY, D. & SMITH, W.G. - Hypersensitivity to PAS simulating glandular fever (infectious mononucleosis). *Tubercle (Edinb.)*, 41: 68-70, 1960.
- 40 - DASCOMB, H.E. & HILLEMANN, M.R. - Clinical and laboratory studies in patients with respiratory disease caused by adenoviruses (RI-APC-ARD agents). *Amer. J. Med.*, 21: 161-174, 1956.
- 41 - DAVIDSOHN, I. - Heterophile antibodies in serum sickness. *J. Immunol.*, 16: 259-273, 1929.
- 42 - DAVIDSOHN, I. - Further studies on heterophilic antibodies in serum sickness. *J. Immunol.*, 18: 31-49, 1930.
- 43 - DAVIDSOHN, I. - Serologic diagnosis of infectious mononucleosis. *J. Amer. med. Ass.*, 108: 289-295, 1937.
- 44 - DAVIDSON, R.J.L. - A survey of infectious mononucleosis in the North-East Regional Hospital Board area of Scotland, 1960-9. *J. Hyg. (Lond.)*, 68: 393-400, 1970.
- 45 - DAVIDSON, R.J.L. & BANATVALA, J.E. - The laboratory differentiation of the infectious-mononucleosis syndrome with a study of Epstein-Barr virus antibodies within the family group. In: BIGGS, P.M.; de THE, G. & PAYNE, L.N., ed. *Oncogenesis and herpes virus*. Lyon, IARC, 1972. p. 376-380.

- 46 - DAVIS, L.E.; TWEED, G.V.; STEWART, J.A.; BERNSTEIN, M. T.; MILLER, G.L.; GRAVELLE, C.R. & CHIN, T.D.Y. - Cytomegalovirus mononucleosis in a first trimester pregnant female with transmission to the fetus. *Pediatrics*, 48: 200-206, 1971.
- 47 - DIAS, E. - Moléstia de Carlos Chagas. Estudos hematológicos. *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 4: 34-61, 1912.
- 48 - DINGLE, J.H.; GINSBERG, A.A.; BADGER, G.F.; JORDAN Jr., W.S. & KATZ, S. - Evidence for the specific etiology of acute respiratory disease (ARD). *Trans. Ass. Amer. Phycns.*, 67: 149-155, 1954.
- 49 - DOWNEY, H. & McKINLAY, C.A. - Acute lymphadenosis compared with acute lymphatic leukemia. *Arch. intern. Med.*, 32: 82-112, 1923.
- 50 - EDWARDS, J.M.B. & McSWIGGAN, D.A. - Studies on the diagnostic value of an immunofluorescence test for EB virus-specific IgM. *J. clin. Path.*, 27: 647-651, 1974.
- 51 - EMBIL, J.A.; FOLKINS, D.F.; HALDANE, E.V. & van ROOYEN, C.E. - Cytomegalovirus infection following extracorporeal circulation in children. A prospective study. *Lancet*, II: 1151-1155, 1968.

- 52 - ENDERS, J.F.; BELL, J.A.; DINGLE, J.H.; FRANCIS Jr.,T.; HILLEMANN, M.R.; HUEBNER, R.J. & PAYNE, A.M.M. - "Adenoviruses": group name proposed for new respiratory-tract viruses. Science, 124: 119-120, 1956.
- 53 - ENOS, W.F. & ELTON, N.W. - Fatal acute Chagas' disease in a North American in the Canal Zone. Amer. J. trop. Med., 30: 829-833, 1950.
- 54 - EPSTEIN, M.A.; ACHONG, B.G. & BARR, Y.M. - Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. Lancet, I: 702-703, 1964.
- 55 - ESHCHAR, J.; WARON, M. & ALKAN, W.J. - Syndromes of Q fever. J. Amer. med. Ass., 195: 390-393, 1966.
- 56 - EVANS, A.S. - Infectious mononucleosis in University of Wisconsin students. Report of a five-year investigation. Amer. J. Hyg., 71: 342-362, 1960.
- 57 - EVANS, A.S. - Clinical syndromes associated with EB virus infection. Advanc. intern. Med., 18: 77-93, 1972.
- 58 - EVANS, A.S. - Infectious mononucleosis and other monolike syndromes. New Engl. J. Med., 286: 836-838, 1972.

- 59 - EVANS, A.S. - EB virus, infectious mononucleosis, and cancer: the closing of the web. Yale J. Biol. Med., 47: 113-122, 1974.
- 60 - EVANS, A.S. - The history of infectious mononucleosis. Amer. J. med. Sci., 267: 189-195, 1974.
- 61 - EVANS, A.S. & NIEDERMAN, J.C. - Epidemiology of infectious mononucleosis. A review. In: BIGGS, P.M.; DETHE, G. & PAYNE, L.N., ed. Oncogenesis and herpes virus. Lyon, IARC, 1972. p. 351-356.
- 62 - EVANS, A.S.; NIEDERMAN, J.C. & MCCOLLUM, R.W. - Seroepidemiologic studies of infectious mononucleosis with EB virus. New Engl. J. Med., 279: 1121-1127, 1968.
- 63 - FORSYTH, B.R.; BLOOM, H.H.; JOHNSON, K.M. & CHANOCK, R. M. - Patterns of adenovirus infections in Marine corps personnel. II. Longitudinal study of successive advanced recruit training companies. Amer. J. Hyg., 80: 343-355, 1964.
- 64 - FOSTER, K.M. & JACK, I. - Isolation of cytomegalovirus from the blood leucocytes of a patient with post-transfusion mononucleosis. Aust. Ann. Med., 17: 135-140, 1968.
- 65 - FOSTER, K.M. & JACK, I. - A prospective study of the role of cytomegalovirus in post-transfusion mononucleosis. New Engl. J. Med., 280: 1311-1316, 1969.

- 66 - FOX, J.P.; BRANDT, C.D.; WASSERMANN, F.E.; HALL, C.E.; SPIGLAND, I.; KOGON, A. & ELVEBACK, L.R. - The virus watch program: a continuing surveillance of viral infections in metropolitan New York families. VI. Observations of adenovirus infections: virus excretion patterns, antibody response, efficiency of surveillance, patterns of infection, and relation to illness. Amer. J. Epidem., 89: 25-50, 1969.
- 67 - FREITAS, J.L.P. de; BIANCALANA, A.; AMATO NETO, V.; NUSSENZVEIG, V.; SONNTAG, R. & BARRETO, J.G. - Primeiras verificações de transmissão accidental da moléstia de Chagas ao homem por transfusão de sangue. Rev. paul. Med., 40: 36-40, 1952.
- 68 - FULLER, C.J. - Angina of the throat associated with mononucleosis. Lancet, I: 69-71, 1941.
- 69 - GARD, S. & MAGNUSSON, J.H. - A glandular form of toxoplasmosis in connection with pregnancy. Acta med. scand., 141: 59-64, 1951.
- 70 - GERBER, P. & DEAL, D.R. - Epstein-Barr virus-induced viral and soluble complement-fixing antigens in Burkitt lymphoma cell cultures. Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), 134: 748-751, 1970.
- 71 - GERBER, P.; NONOYAMA, M.; LUCAS, S.; PERLIN, E. & GOLDSTEIN, L.I. - Oral excretion of EB virus by healthy subjects and patients with infectious mononucleosis.

- 72 - GERBER, P.; WALSH, J.H.; ROSENBLUM, E.N. & PURCELL, R. H. - Association of EB-virus infection with the post perfusion syndrome. Lancet, I: 593-595, 1969.
- 73 - GINSBERG, H.S.; BADGER, G.F.; DINGLE, J.H.; JORDAN Jr., W.S. & KATZ, S. - Etiologic relationship of the RI-67 agent to "acute respiratory disease (ARD)". J. clin. Invest., 34: 820-831, 1955.
- 74 - GINSBERG, H.S.; GOLD, E.; JORDAN Jr., W.S.; KATZ, S.; BADGER, G.F. & DINGLE, J.H. - Relation of the new respiratory agents to acute respiratory diseases. Amer. J. publ. Hlth., 45: 915-922, 1955.
- 75 - GIRARD, K.F. & MURRAY, E.G.D. - *Listeria monocytogenes* as the cause of disease in man and animal, and its relation to infectious mononucleosis from an etiological and immunological aspect. Amer. J. med. Sci., 221: 343-352, 1951.
- 76 - GIROUD, P.; CAPPONI, M. & DUMAS, N. - Rapports de la mononucléose infectieuse et des rickettsioses. Nouv. Rev. franc. Hémat., 1: 340-344, 1961.
- 77 - GLADE, P.R., ed. - Infectious mononucleosis (Proceedings of Symposium). Philadelphia, J.B. Lippincott, 1973.
- 78 - GÔES, P. de & LOBO, M.B. - Sobre o comportamento do anticorpo heterólogo ocorrente na doença de Chagas. Arch. bras. Med., 40: 307-317, 1950.

- 79 - GOLDEN, H.D.; CHANG, R.S.; LOU, J.J. & COOPER, T.Y. - A filterable agent in throat washings of patients with infectious mononucleosis. J. infect. Dis., 124: 422-424, 1971.
- 80 - GOLDEN, H.D.; CHANG, R.S.; PRESCOTT, W.; SIMPSON, E. & COOPER, T.Y. - Leukocyte-transforming agent: prolonged excretion by patients with mononucleosis and excretion by normal individuals. J. infect. Dis., 127: 471-473, 1973.
- 81 - GÖTHMAN, B. & OHLSSON, W.T.L. - Fever with hematologic changes resembling infectious mononucleosis as a sequel of blood vessel grafting. Angiology, 10: 355-357, 1959.
- 82 - GRAYSTON, J.T.; LASHOF, J.C.; LOOSLI, C.G. & JOHNSTON, P.B. - Adenoviruses. III. Their etiological role in acute respiratory diseases in civilian adults. J. infect. Dis., 103: 93-101, 1958.
- 83 - GREEN, R.H.; BALSAMO, M.R.; GILES, J.P.; KRUGMAN, S. & MIRICK, G.S. - Studies of the natural history and prevention of rubella. Amer. J. Dis. Child., 110: 348-365, 1965.
- 84 - GROSE, C.; HENLE, W.; HENLE, G. & FEORINO, P.M. - Primary Epstein-Barr-virus infections in acute neurologic diseases. New Engl. J. Med., 292: 392-395, 1975.

- 85 - GUIMARÃES, F.N. - Toxoplasmose humana. Meningoencefalomielite toxoplasmica: ocorrência em adulto e em recém-nascido. Mem. Inst. Osw. Cruz, 38: 257-320, 1943.
- 86 - HALLEE, T.J.; EVANS, A.S.; NIEDERMAN, J.C.; BROOKS, C.M. & VOEGTLY, J.H. - Infectious mononucleosis at the United States Military Academy. A prospective study of a single class over four years. Yale J. Biol. Med., 3: 182-195, 1974.
- 87 - HAMPAR, B.; HSU, K.C.; MARTOS, L.M. & WALKER, J.L. - Serologic evidence that a herpes-type virus is the etiologic agent of heterophile-positive infectious mononucleosis. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.), 68:1407-1411, 1971.
- 88 - HAVENS Jr., W.P. & MARCK, R.E. - The leukocytic response of patients with experimentally induced infectious hepatitis. Amer. J. med. Sci., 212: 129-138, 1946.
- 89 - HEATH Jr., C.W.; BRODSKY, A.L. & POTOLSKY, A.I. - Infectious mononucleosis in a general population. Amer. J. Epidemiol., 95: 46-52, 1972.
- 90 - HENLE, G. & HENLE, W. - Immunofluorescence in cells derived from Burkitt's lymphoma. J. Bact., 91: 1248-1256, 1966.

- 91 - HENLE, G. & HENLE, W. - Observations on childhood infections with the Epstein-Barr virus. J. infect. Dis., 121: 303-310, 1970.
- 92 - 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.
- 93 - HENLE, G.; HENLE, W. & HORWITZ, C.A. - Antibodies to Epstein-Barr virus-associated nuclear antigen in infectious mononucleosis. J. infect. Dis., 130: 231-239, 1974.
- 94 - HENLE, W. - Epstein-Barr virus. In: GLADE, P.R., ed. Infectious mononucleosis. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1973. p. 51.
- 95 - HENLE, W.; HENLE, G.E. & HORWITZ, C.A. - Epstein-Barr virus specific diagnostic tests in infectious mononucleosis. Hum. Path., 5: 551-565, 1974.
- 96 - HENLE, W.; HENLE, G.; NIEDERMAN, J.C.; KLEMOLA, E. & HALTIA, K. - Antibodies to early antigens induced by Epstein-Barr virus in infectious mononucleosis. J. infect. Dis., 124: 58-67, 1971.

- 97 - HENLE, W.; HENLE, G.; SCRIBA, M.; JOYNER, C.R.; HARRISON Jr., F.S.; von ESSEN, R.; PALOHEIMO, J. & KLEMLA, E. - Antibody responses to the Epstein-Barr virus and cytomegaloviruses after open-heart and other surgery. New Engl. J. Med., 282: 1068-1074, 1970.
- 98 - HENLE, W.; HENLE, G.; ZAJAC, B.A.; PEARSON, G.; WAUBKE, R. & SCRIBA, M. - Differential reactivity of human - serums with early antigens induced by Epstein - Barr virus. Science, 169: 188-190, 1970.
- 99 - HEWETSON, J.F.; ROCCHI, G.; HENLE, W. & HENLE, G. - Neutralizing antibodies to Epstein-Barr virus in healthy populations and patients with infectious mononucleosis. J. infect. Dis., 128: 283-289, 1973.
- 100 - HILLEMANN, M.R. - Acute respiratory illness caused by adenoviruses. U.S. Armed Forces med. J., 7: 1717-1725, 1956.
- 101 - HILLEMANN, M.R.; HAMPARIAN, V.V.; KETLER, A.; REILLY, C. M.; McCLELLAND, L.; CORNFELD, D. & STOKES Jr., J. - Acute respiratory illness among children and adults. Field study of contemporary importance of several viruses and appraisal of the literature. J. Amer. med. Ass., 180: 445-453, 1962.
- 102 - HILLEMANN, M.R. & WERNER, J.H. - Recovery of new agent from patients with acute respiratory illness. Proc.

- 103 - HILLEMANN, M.R.; WERNER, J.H.; ADAIR, C.V. & DREISBACH, A.R. - Outbreak of acute respiratory illness caused by RI-67 and influenza A viruses, Fort Leonard Wood, 1952-1953. Amer. J. Hyg., 61: 163-173, 1955.
- 104 - HILLENBRAND, F.K.M. - The blood picture in rubella. Its place in diagnosis. Lancet, II: 66-68, 1956.
- 105 - HIMSWORTH, H.P. - Infective mononucleosis and the Paul Bunnell test. Lancet, I: 1082, 1940.
- 106 - HINUMA, Y.; OHTA-HATANO, R.; SUTO, T. & NUMAZAKI, Y. - High incidence of Japanese infants with antibody to a herpes-type virus associated with cultured Burkitt lymphoma cells. Jap. J. Microbiol., 13: 309-311, 1969.
- 107 - HIRSHAUT, Y.; GLADE, P.; MOSES, H.; MANAKER, R. & CHESIN, L. - Association of herpes-like virus infection with infectious mononucleosis. Amer. J. Med., 47: 520-527, 1969.
- 108 - HOAGLAND, R.J. - Infectious mononucleosis. Amer. J. Med., 13: 158-171, 1952.
- 109 - HOAGLAND, R.J. - The transmission of infectious mononucleosis. Amer. J. med. Sci., 229: 262-272, 1955.

- 110 - HOAGLAND, R.J. - The clinical manifestations of infectious mononucleosis. A report of two hundred cases. Amer. J. med. Sci., 240: 21-29, 1960.
- 111 - HOBSON, F.G.; LAWSON, B. & WIGFIELD, M. - Glandular fever: a field study. Brit.med.J., 1: 845-852, 1958.
- 112 - HOFF, G. & BAUER, S. - A new rapid slide test for infectious mononucleosis. J. Amer. med. Ass., 194: 351-353, 1965.
- 113 - HORWITZ, C.A.; HENLE, W.; HENLE, G. & SCHMITZ, H. - Clinical evaluation of patients with infectious mononucleosis and development of antibodies to the R component to the Epstein-Barr virus-induced early antigen complex. Amer. J. Med., 58: 330-338, 1975.
- 114 - HUEBNER, R.J.; ROWE, W.P. & CHANOCK, R.M. - Newly recognized respiratory tract viruses. Ann. Rev. Microbiol., 12: 49-76, 1958.
- 115 - IKEDA, S.; CHIBA, S.; AGATSUMA, Y.; SUZUKI, M.; WATAYA, Y. & NAKAO, T. - Virologic and serologic studies on infectious mononucleosis-like illness in children. Virus (Tokyo), 23: 36-46, 1973.
- 116 - INFECTIOUS mononucleosis and its relationship to EB virus antibody. Brit. med. J., 4: 643-646, 1971.

- 117 - IPPEN, H. - Reaction to "Mesantoin" and infectious mononucleosis. Germ. med. Mth., 4: 130-132, 1959.
- 118 - IRELAND, R.A. ; BAETJER, W.A. & RUHRÄH, J. - A case of lymphatic leukemia with apparent cure. J. Amer. med. Ass., 65: 948-949, 1915.
- 119 - JAMRA, L.M.F. - Contribuição para a epidemiologia da toxoplasmose. Inquérito em 100 famílias de uma área da cidade de São Paulo. São Paulo, 1964. (Tese - Faculdade de Medicina da U.S.P.).
- 120 - JAMRA, M.A.; AMATO NETO, V.; FREITAS, J.L.P. de; SILVA, L.H.P. da & TARTARI, J.T.A. - Aspectos hematológicos da doença de Chagas nas fases iniciais. Rev. paul. Med., 45: 544-552, 1954.
- 121 - JONCAS, J. & MITNYAN, C. - Serological response of the EBV antibodies in pediatric cases of infectious mononucleosis and in their contacts. Canad. med. Ass. J., 102: 1260-1263, 1970.
- 122 - JORDAN, M.C.; ROUSSEAU, W.E.; STEWART, J.A.; NOBLE, G. R. & CHIN, T.D.Y. - Spontaneous cytomegalovirus mononucleosis. Clinical and laboratory observations in nine cases. Ann. intern. Med., 79: 153-160, 1973.

- 123 - JORDAN Jr., W.S.; BADGER, G.F. & DINGLE, J.H.- A study of illness in a group of Cleveland families. XV. Acquisition of type-specific adenovirus antibodies in the first five years of life. Implications for the use of adenovirus vaccine. New Engl. J. Med., 258: 1041-1044, 1958.
- 124 - KÄÄRIÄINEN, L.; KLEMOLA, E. & PALOHEIMO, J. - Rise of cytomegalovirus antibodies in an infectious-mononucleosis-like syndrome after transfusion. Brit. med. J., 1: 1270-1272, 1966.
- 125 - KANTOR, G.L.; GOLDBERG, L.S.; JOHNSON Jr., B.L.; DERECHIN, M.M. & BARNETT, E.V. - Immunologic abnormalities induced by postperfusion cytomegalovirus infection. Ann. intern. Med., 73: 553-558, 1970.
- 126 - KAPSENBERG, J.G.; LANGENHUYSEN, M.M.A.C.; NIEWEG, H.O. & DEISS, H. - Posttransfusion mononucleosis with heterophil antibodies. Acta med. scand., 187: 79-82, 1970.
- 127 - KATZ, S.; JORDAN Jr., W.S.; BADGER, G.F. & DINGLE, J. H. - Studies of complement-fixing and neutralizing antibodies against certain adenoviruses. J. Immunol., 78: 118-121, 1957.
- 128 - KAUFMAN, R.E. - Heterophile antibody reaction in infectious mononucleosis. Ann. intern. Med., 21: 230-

- 129 - KJELLÉN, L.; STERNER, G. & SVEDMYR, A. - On the occurrence of adenoviruses in Sweden. Acta paediat. (Uppsala), 46: 164-176, 1957.
- 130 - KLEIN, G.; CLIFFORD, P.; KLEIN, E.; SMITH, R.T.; MINOWADA, J.; KOURILSKY, F.M. & BURCHENAL, J.H. - Membrane immunofluorescence reactions of Burkitt lymphoma cells from biopsy specimens and tissue cultures. J. nat. Cancer Inst., 39: 1027-1044, 1967.
- 131 - KLEMOLA, E. - Hypersensitivity reactions to ampicillin in cytomegalovirus mononucleosis. Scand. J. infect. Dis., 2: 29-31, 1970.
- 132 - KLEMOLA, E. - Cytomegalovirus infection in previously healthy adults. Ann. intern. Med., 79: 267-268, 1973.
- 133 - KLEMOLA, E.; von ESSEN, R.; HENLE, G. & HENLE, W. - Infectious-mononucleosis-like disease with negative heterophil agglutination test. Clinical features in relation to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus antibodies. J. infect. Dis., 121: 608-614, 1970.
- 134 - KLEMOLA, E.; von ESSEN, R.; WAGER, O.; HALTIA, K.; KOIVUNIEMI, A. & SALMI, I. - Cytomegalovirus mononucleosis in previously healthy individuals. Five new cases and follow-up of 13 previously published cases. Ann. intern. Med., 71: 11-19, 1969.

- 135 - KLEMOLA, E. & KÄÄRIÄINEN, L. - Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. Brit. med. J., 2: 1099-1102, 1965.
- 136 - KREEL, I.; ZAROFF, L.I.; CANTER, J.W.; KRASNA, I. & BARONOFKY, I.D. - A syndrome following total body perfusion. Surg. Gynec. Obstet., 111: 317-321, 1960.
- 137 - KRUGMAN, S. & WARD, R. - The rubella problem. Clinical aspects, risk of fetal abnormality, and methods of prevention. J. Pediat., 44: 489-498, 1954.
- 138 - KRUGMAN, S. & WARD, R. - Viral hepatitis. In: ____ Infectious diseases of children and adults. 5th ed. St. Louis, C.V. Mosby, 1973. p. 76-95.
- 139 - LAMB, S.G. & STERN, H. - Cytomegalovirus mononucleosis with jaundice as presenting sign. Lancet, II: 1003-1006, 1966.
- 140 - LANG, D.J. & HANSHAW, J.B. - Cytomegalovirus infection and the postperfusion syndrome. Recognition of primary infections in four patients. New Engl. J. Med., 280: 1145-1149, 1969.
- 141 - LANG, D.J.; SCOLNICK, E.M. & WILLERSON, J.T. - Association of cytomegalovirus infection with the postperfusion syndrome. New Engl. J. Med., 278: 1147-1149, 1968.

- 142 - LASCARI, A.D. & BAPAT, V.R. - Syndromes of infectious mononucleosis. Clin. Pediat. (Phila.), 9: 300-305, 1970.
- 143 - LENNETTE, E.H. - General principles underlying laboratory diagnosis of viral and rickettsial infections. In: LENNETTE, E.H. & SCHMIDT, N.J., ed. Diagnostic procedures for viral and rickettsial infections. New York, American Public Health Association, 1969. p. 1-65.
- 144 - LEVY, J.A. & HENLE, G. - Indirect immunofluorescence tests with sera from African children and cultured Burkitt lymphoma cells. J. Bact., 92: 275-276, 1966.
- 145 - LICHTENSTEIN, M.R. & CANNEMEYER, W. - Severe para-aminosalicylic acid hypersensitivity simulating mononucleosis or hepatitis. J. Amer. med. Ass., 152: 606-607, 1953.
- 146 - LITWINS, J. & LEIBOWITZ, S. - Abnormal lymphocytes - ("virocytes") in virus diseases other than infectious mononucleosis. Acta haemat. (Basel), 5: 223-231, 1951.
- 147 - LONGCOPE, W.T. - Infectious mononucleosis (glandular fever), with a report of ten cases. Amer. J. med. Sci., 164: 781-808, 1922.

- 148 - LUND, B.M.A. & BERGAN, T. - Temporary skin reactions to penicillins during the acute stage of infectious mononucleosis. Scand. J. infect. Dis., 7: 21-28, 1975.
- 149 - MASON Jr., W.R. & ADAMS, E.K. - Infectious mononucleosis. An analysis of 100 cases with particular attention to diagnosis, liver function tests and treatment of selected cases with prednisone. Amer. J. med. Sci., 236: 447-459, 1958.
- 150 - MIALE, J.B. - Laboratory Medicine, Hematology. St. Louis, C.V. Mosby, 1958.
- 151 - MILLER, G.; NIEDERMAN, J.C. & ANDREWS, L.L. - Prolonged oropharyngeal excretion of Epstein-Barr virus after infectious mononucleosis. New Engl. J. Med., 288: 229-232, 1973.
- 152 - MUNIZ, J. & SANTOS, M.C.F. - Heterophile antibodies in American trypanosomiasis. The presence of heterogenetic component(s) in the antigenic structure of the Schizotrypanium cruzi shown by "conditioned hemolysis" reaction. Hospital (Rio de J.), 38: 601-616, 1950.
- 153 - NAHMIAS, A.J. & ROIZMAN, B. - Infection with herpes simplex viruses 1 and 2 (First of three parts). New Engl. J. Med., 289: 667-674, 1973.

- 154 - NAHMIAS, A.J. & ROIZMAN, B. - Infection with herpes-simplex viruses 1 and 2 (Third of three parts). New Engl. J. Med., 289: 781-789, 1973.
- 155 - NELSON, K.E.; GAVITT, F.; BATT, M.D.; KALLICK, C.A.; REDDI, K.T. & LEVIN, S. - The role of adenoviruses in the pertussis syndrome. J. Pediat., 86: 335-341, 1975.
- 156 - NIEDERMAN, J.C. & EVANS, A.S. - Infectious mononucleosis. In: PAUL, J.R. & WHITE, C., ed. Serological epidemiology. New York, Academic Press, 1973. p. 119-132.
- 157 - NIEDERMAN, J.C.; EVANS, A.S.; SUBRAHMANYAN, L. & McCOLLUM, R.W. - Prevalence, incidence and persistence of EB virus antibody in young adults. New Engl. J. Med., 282: 361-365, 1970.
- 158 - NIEDERMAN, J.C.; McCOLLUM, R.W.; HENLE, G. & HENLE, W. - Infectious mononucleosis. Clinical manifestations in relation to EB virus antibodies. J. Amer. med.Ass., 203: 205-209, 1968.
- 159 - NIKOSKELAINEN, J. & HÄNNINEN, P. - Epstein-Barr virus (EBV) specific IgM antibodies in diagnosis of recent infection. Scand. J. clin. Lab. Invest., 31 (suppl. 130): 32, 1973.

- 160 - NIKOSKELAINEN, J. & HÄNNINEN, P. - Antibody response to Epstein-Barr virus in infectious mononucleosis. In *Infect. Immun.*, 11: 42-51, 1975.
- 161 - NIKOSKELAINEN, J.; LEIKOLA, J. & KLEMOLA, E. - IgM antibodies specific for Epstein-Barr virus in infectious mononucleosis without heterophil antibodies. *Brit. med. J.*, 4: 72-75, 1974.
- 162 - ØDEGAARD, K. - Kissing as a mode of transmission of infectious mononucleosis. *Lancet*, I: 1052-1053, 1967.
- 163 - PARROTT, R.H.; ROWE, W.P.; HUEBNER, R.J.; BERNTON, H.W. & McCULLOUGH, N.B. - Outbreak of febrile pharyngitis and conjunctivitis associated with type 3 adenoidal-pharyngeal-conjunctival virus infection. *New Engl. J. Med.*, 251: 1087-1090, 1954.
- 164 - PATEL, B.M. - Skin rash with infectious mononucleosis and Ampicillin. *Pediatrics*, 40: 910-911, 1967.
- 165 - PAUL, J.R. & BUNNELL, W.W. - The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis. *Amer. J. med. Sci.*, 183: 90-104, 1932.
- 166 - PEREIRA, M.S.; BLAKE, J.M. & MACRAE, A.D. - EB virus antibody at different ages. *Brit. med. J.*, 4: 526-527, 1969.

- 167 - PEREIRA, M.S.; FIELD, A.M.; BLAKE, J.M.; RODGERS, F.G.;
BAILEY, L.A. & DAVIES, J.R. - Evidence for oral ex-
cretion of E.B. virus in infectious mononucleosis.
Lancet, I: 710-711, 1972.
- 168 - PINKERTON, H. & HENDERSON, R.G. - Adult toxoplasmosis.
A previously unrecognized disease entity simulating
the typhus-spotted fever group. J. Amer. med. Ass.,
116: 807-814, 1941.
- 169 - PINKERTON, H. & WEINMAN, D. - Toxoplasma infection in
man. Arch. Path., 30: 374-392, 1940.
- 170 - POPE, J.H.; HORNE, M.K. & WETTERS, E.J. - Significance
of a complement-fixing antigen associated with her-
pes-like virus and detected in the Raji cell line.
Nature (Lond.), 222: 186-187, 1969.
- 171 - PORTER, D.P.; WIMBERLY, I. & BENYESH-MELNICK, M. - Pre-
valence of antibodies to EB virus and other herpes
virus. J. Amer. med. Ass., 208: 1675-1679, 1969.
- 172 - PORTNOY, B.; SALVATORE, M.A.; HANES, B.; HAMMER, D.I.;
LEEDOM, J.M.; JAMBAZIAN, A. & ECKERT, H.L. - The
sensitivity of the complement fixation test for the
detection of adenovirus infections in infants and
children with lower respiratory disease. Amer. J.
Epidem., 86: 362-371, 1967.

- 173 - PULLEN, H.; WRIGHT, N. & MURDOCH, J.McC. - Hypersensitivity reactions to antibacterial drugs in infectious mononucleosis. *Lancet*, II: 1176-1178, 1967.
- 174 - PURCELL, R.H.; WALSH, J.H.; HOLLAND, P.V.; MORROW, A. G.; WOOD, S. & CHANOCK, R.M. - Seroepidemiological studies of transfusion-associated hepatitis. *J. infect. Dis.*, 123: 406-413, 1971.
- 175 - RANDOLPH, T.G. & GIBSON, E.B. - Blood studies in allergy. II. The presence in allergic disease of atypical lymphocytes and symptoms suggesting the recovery phase of infectious mononucleosis. *Amer. J. med. Sci.*, 207: 638-643, 1944.
- 176 - REEDMAN, B.M. & KLEIN, G. - Cellular localization of an Epstein-Barr virus (EBV)-associated complement-fixing antigen in producer and non-producer lymphoblastoid cell lines. *Int. J. Cancer*, 11: 499-520, 1973.
- 177 - REMINGTON, J.S.; BARNETT, C.G.; MEIKEL, M. & LUNDE, M. N. - Toxoplasmosis and infectious mononucleosis. - *Arch. intern. Med.*, 110: 744-753, 1962.
- 178 - RODRIGUES, M.C. & CARVALHO, R.P. de S. - Estudo da distribuição etária de anticorpos neutralizantes contra o vírus do herpes simples em São Paulo. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 7: 323-326, 1965.

- 179 - ROSENBLIT, J.; TAKEI, K.; AMATO NETO, V.; MENDONÇA, J. S. de & MELO, E. - Pesquisa do antígeno da hepatite B, no soro de doadores de sangue, em Serviço de Hemoterapia da cidade de São Paulo. Rev. bras. Clín. Terap., 4: 121-122, 1975.
- 180 - ROWE, W.P.; HUEBNER, R.J.; GILMORE, L.K.; PARROTT, R. H. & WARD, T.G. - Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. Proc. Soc.exp. Biol. (N.Y.), 84: 570-573, 1953.
- 181 - SABIN, A.B. - Toxoplasmic encephalitis in children. J. Amer. med. Ass., 116: 801-807, 1941.
- 182 - SABIN, A.B. & FELDMAN, H.A. - Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoon parasite (Toxoplasma). Science, 108:660-663, 1948.
- 183 - SAWYER, R.N.; EVANS, A.S.; NIEDERMAN, J.C. & McCOLLUM, R.W. - Prospective studies of a group of Yale University freshman. I. Occurrence of infectious mononucleosis. J. infect. Dis., 123: 263-270, 1971.
- 184 - SCHMIDT, N.J.; LENNETTE, E.H. & KING, C.J. - Neutralizing, hemagglutination-inhibiting and group complement-fixing antibody responses in human adenovirus infections. J. Immunol., 97: 64-74, 1966.

- 185 - SCHMITZ, H. & SCHERER, M. - IgM antibodies to Epstein-Barr virus in infectious mononucleosis. Arch. ges. Virusforsch., 37: 332-339, 1972.
- 186 - SCHMITZ, H.; VOLZ, D.; KRAINICK-RIECHERT, Ch. & SCHERER, M. - Acute Epstein-Barr virus infections in children. Med. Microbiol. Immunol., 158: 58-63, 1972.
- 187 - SEAMAN, A.J. & STARR, A. - Febrile postcardiotomy lymphocytic splenomegaly: a new entity. Ann. Surg., 156: 956-960, 1962.
- 188 - SHUBERT, S.; COLLEE, J.G. & SMITH, B.J. - Infectious mononucleosis. A syndrome or a disease? Brit. med. J., 1: 671-675, 1954.
- 189 - SIEGAL, S. & BERKOWITZ, J. - Diphenylhydantoin (dilantin) hypersensitivity with infectious mononucleosis like syndrome and jaundice. J. Allergy, 32: 447-451, 1961.
- 190 - SIIM, J.C. - Acquired toxoplasmosis. Report of seven cases with strongly positive serologic reactions. J. Amer. med. Ass., 147: 1641-1645, 1951.
- 191 - SIIM, J.C. - Toxoplasmosis acquisita lymphonodosa: clinical and pathological aspects. Ann.N.Y. Acad.Sci., 64: 185-206, 1956.

- 192 - SKIPPER, E.; BEVERLEY, J.K.A. & BEATTIE, C.P.- Acquired toxoplasmosis with a report of two cases simulating glandular fever and one possible case resembling typhus. *Lancet*, I: 287-290, 1954.
- 193 - SMITH, D.R. - A syndrome resembling infectious mononucleosis after open-heart surgery. *Brit. med. J.*, 1: 945-948, 1964.
- 194 - SOLEM, J.H. & JØRGENSEN, W. - Accidentally transmitted infectious mononucleosis. Report of a case. *Acta med. scand.*, 186: 433-437, 1969.
- 195 - SPRUNT, T.P. & EVANS, F.A. - Mononuclear leucocytosis in reaction to acute infections ("infectious mononucleosis"). *Johns Hopk. Hosp. Bull.*, 357: 410-417, 1920.
- 196 - STAGNO, S. & THIERMANN, E. - Acquisition of toxoplasma infection by children in a developing country. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 49: 627-631, 1973.
- 197 - STARLING, K.A. & FERNBACH, D.J. - Infectious mononucleosis in the preschool child. *J. Amer. med. Ass.*, 203: 810, 1968.
- 198 - STERNER, G. - Adenovirus infection in childhood. An epidemiological and clinical survey among Swedish children. *Acta paediat. (Uppsala)*, (suppl. 142): 1-30, 1968.

- 199 - STERNER, G.; AGELL, B.-O.; WAHREN, B. & ESPMARK, A. - Acquired cytomegalovirus infection in older children and adults. A clinical study of hospitalized patients. Scand. J. infect. Dis., 2: 95-103, 1970..
- 200 - STERNER, G. & KJELLÉN, L. - The occurrence of adenovirus in hospitalized Swedish children. Acta paediat. (Uppsala), 51: 621-629, 1962.
- 201 - STRAUCH, B.; ANDREWS, L.L.; SIEGEL, N. & MILLER, G. - Oropharyngeal excretion of Epstein-Barr virus by renal transplant recipients and other patients - treated with immunosuppressive drugs. Lancet, I: 234-237, 1974.
- 202 - SUTTON, R.N.P.; MARSTON, S.D.; ALMOND, E.J.P. & EMOND, R.T.D. - Aspects of Epstein-Barr virus infection in childhood. Arch. Dis. Childh., 49: 102-106, 1974.
- 203 - SWARTZBERG, J.E. & REMINGTON, J.S. - Transmission of Toxoplasma. Amer. J. Dis. Child., 129: 777-779, 1975.
- 204 - TAMIR, D.; BENDERLY, A.; LEVY, J.; BEN-PORATH, E. & VONSOVER, A. - Infectious mononucleosis and Epstein Barr virus in childhood. Pediatrics, 53: 330-335, 1974.

- 205 - TANAKA, K.R. - Infectious mononucleosis syndromes.
Brit. med. J., 2: 122, 1964.
- 206 - THEWLIS, E. & MIDDLETON, W.S. - The leukocytic picture
in catarrhal jaundice (cholangitis). Amer. J. med.
Sci., 169: 59-68, 1925.
- 207 - TIDY, H. - Glandular fever. Brit. med. J., 2: 436-
439, 1952.
- 208 - TIDY, H.L. & DANIEL, E.C. - Glandular fever and infec-
tive mononucleosis. With an account of an epidemic.
Lancet, II: 9-13, 1923.
- 209 - TIRIBA, A.C. - Geografia médica das riquetsioses. In:
LACAZ, C. da S.; BARUZZI, R.G. & SIQUEIRA JÚNIOR, W.
Introdução à geografia médica do Brasil. São Pau-
lo, Edgard Blücher, Editora da Universidade de São
Paulo, 1972. p. 388-397.
- 210 - TISCHENDORF, P.; SHRAMEK, G.J.; BALAGTAS, R.C.; DEIN-
HARDT, F.; KNOSPE, W.H.; NOBLE, G.R. & MAYNARD, J.
E. - Development and persistence of immunity to
Epstein-Barr virus in man. J. infect. Dis., 122:
401-409, 1970.
- 211 - TÜRK, W. - Septische Erkrankungen bei Verkümmerng des
Granulozytensystems. Wien. klin. Wschr., 20: 157-
162, 1907.

- 212 - TURNER, A.R.; MacDONALD, R.N. & COOPER, B.A. - Transmis-
sion of infectious mononucleosis by transfusion of
pre-illness plasma. Ann. intern. Med., 77: 751-753,
1972.
- 213 - U.S. PUBLIC HEALTH SERVICE - Standardized diagnostic
complement fixation method and adaptation to micro
test. Public Health Monograph no. 74. Washington,
Government Printing Office, 1968.
- 214 - VAHLQUIST, B.; EKELUND, H. & TVETERAS, E. - Infectious
mononucleosis and pseudomononucleosis in childhood.
Acta paediat. (Uppsala), 47: 120-131, 1958.
- 215 - VALLE, L.A.R. do; CASTRO, R.M.; BASSOI, O.N. & FERREI-
RA, J.M. - Febre Q em São Paulo. Primeiro caso clíni-
co comprovado por estudos sorológicos. Rev. paul.
Med., 46: 447-456, 1955.
- 216 - VAN DER VEEN, J. & KOK, G. - Isolation and typing of
adenoviruses recovered from military recruits with
acute respiratory disease in the Netherlands. Amer.
J. Hyg., 65: 119-129, 1957.
- 217 - VARET, B. - La mononucléose infectieuse. Nouv. Presse
méd., 2: 1591-1596, 1973.

- 218 - VARGOSKO, A.J.; CHANOCK, R.M.; KIM, H.W. & PARROTT, R. H. - Contribution of adenovirus infection to childhood respiratory tract illness. Amer.J.Dis.Child., 102: 501-502, 1961.
- 219 - VARGOSKO, A.J.; KIM, H.W.; PARROTT, R.H.; JEFFRIES, B. C.; WONG, D. & CHANOCK, R.M. - Recovery and identification of adenovirus in infections of infants and children. Bact. Rev., 29: 487-495, 1965.
- 220 - VONKA, V.; BENYESH-MELNICK, M. & McCOMBS, R.M. - Antibodies in human sera to soluble and viral antigens found in Burkitt lymphoma and other lymphoblastoid cell lines. J.nat.Cancer.Inst., 44:865-872, 1970.
- 221 - VONKA, V.; VLČKOVÁ, I.; ZÁVADOVÁ, H.; KOUBA, K.; LAZOVSKÁ, J. & DUBEN, J. - Antibodies to EB virus capsid antigen and to soluble antigen of lymphoblastoid cells in infectious mononucleosis patients. Int. J. Cancer, 9: 529-535, 1972.
- 222 - WAHREN, B.; ESPMARK, A. & WALLDÉN, G. - Serological studies on cytomegalovirus infection in relation to infectious mononucleosis and similar conditions. - Scand. J. infect. Dis., 1: 145-151, 1969.
- 223 - WARREN, E.W. - Observations on infectious mononucleosis. Amer. J. med. Sci., 201: 483-489, 1941.

- 224 - WEBB, R.A. - *Listeria monocytogenes* isolated from a case of infectious mononucleosis. *Lancet*, 2: 5-10, 1943.
- 225 - WESSELHOEFT, C. - Rubella (German measles). *New Engl. J. Med.*, 236: 943-950, 1947.
- 226 - WHEELER, E.O.; TURNER, J.D. & SCANNELL, J.G. - Fever, splenomegaly, and atypical lymphocytes: a syndrome observed following cardiac surgery utilizing a pump oxygenator (P). *Circulation*, 24: 1070, 1961.
- 227 - WILSON, C.P. & CUNNINGHAM, R.S. - A consideration of the supra-vital method of studying blood in cases of mononuclear cell response. *Folia haemat.(Lpz.)*, 38: 14-29, 1929.
- 228 - WISING, A.P. - Akut adult toxoplasmos med lymphadenopati och chorioretinit. *Nord. Med.*, 47: 563-565, 1952.
- 229 - WOLF, A.; COWEN, D. & PAIGE, B. - Human toxoplasmosis: occurrence in infants as an encephalomyelitis. Verification by transmission to animals. *Science*, 89: 226-227, 1939.
- 230 - WOOD, T.A. & FRENKEL, E.P. - The atypical lymphocyte. *Amer. J. Med.*, 42: 923-936, 1967.

- 231 - WOOLRIDGE, R.L.; GRAYSTON, J.T.; WHITESIDE, J.E.; LOOSLI, C.G.; FRIEDMAN, M. & PIERCE, W.E. - Studies on acute respiratory illness in Naval recruits, with emphasis on the adenoviruses (APC-RI). J. infect. Dis., 99: 182-187, 1956.
- 232 - ZACHARSKI, L.R.; ELVEBACK, L.R. & LINMAN, J.W. - Leukocyte counts in healthy adults. Amer. J. clin. Path., 56: 148-150, 1971.
- 233 - ZIRING, P.R.; FLORMAN, A.L. & COOPER, L.Z. - The diagnosis of rubella. Pediat. Clin. N. Amer., 18: 87-97, 1971.