

## Aproximación no serológica para el diagnóstico rápido de mononucleosis infecciosa mediante la orientación clínica, analítica y citológica

Francisco Javier García Callejo,<sup>1</sup> Carmen Bécares Martínez,<sup>1</sup> Vicente Escorihuela García,<sup>1</sup> Ignacio Pla Gil,<sup>1</sup> Rafael Monzó Gandía,<sup>3</sup> Ana Jiménez Martínez<sup>2</sup>

### Resumen

#### ANTECEDENTES

La mononucleosis infecciosa es una enfermedad vírica sistémica con signos y síntomas otorrinolaringológicos que frecuentemente muestra linfocitos atípicos de fácil detección en sangre periférica. La combinación de estas características podría facilitar su diagnóstico previo a exámenes serológicos específicos, cuyos resultados pueden tardar días o semanas en conocerse.

#### OBJETIVO

Atribuir a los hallazgos de la exploración física y de un análisis básico capacidad para diagnosticar la mononucleosis infecciosa incluso antes de su tipificación serológica definitiva.

#### PACIENTES Y MÉTODOS

Valoración retrospectiva en siete años de los pacientes que consultaron por dolor de garganta o amigdalitis en dos centros hospitalarios, uno de asistencia primaria y otro de asistencia terciaria. Al considerar definitivos los títulos de anticuerpos frente a virus de Epstein-Barr y citomegalovirus, se efectuaron asociaciones entre la clínica y los hallazgos bioquímicos, hematológicos o citológicos con la intención de establecer, con alta fiabilidad, un perfil rápido de detección de la enfermedad.

#### RESULTADOS

De 442 casos atendidos en los hospitales, a 113 se les diagnosticó mononucleosis infecciosa. La asociación de datos clínicos (amigdalitis, adenopatías, fiebre y alteración del estado general) con la detección de linfocitos superior a 55%, de células atípicas superior a 6%, de trombopenia inferior a 50,000/mm<sup>3</sup>, elevación de transaminasas, anticuerpos heterófilos o presencia conjunta de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y células atípicas elevadas ofrecieron índices de sensibilidad de 55, 79, 32, 78, 86 y 93%, respectivamente; la especificidad fue de 85, 87, 51, 97, 85 y 96%, respectivamente. Con eficiencia diagnóstica de 96% para la serología frente a la cápside del virus Epstein-Barr; la observada para la combinación de clínica y elevación de transaminasas y linfocitos atípicos fue de 95%, y para clínica con elevación únicamente de transaminasas, de 93%. La combinación de datos clínicos con anticuerpos heterófilos fue similar a la de detección de linfocitos activados: 85%.

### Abstract

#### BACKGROUND

Infectious mononucleosis is a systemic viral disease with ENT findings that frequently shows atypical lymphocytes in peripheral blood. Combination of these features could make easy an early diagnostic even previous to specific serologic exams, which results can be not available on days or weeks.

#### OBJECTIVE

To attribute to findings of physical exploration and basic analysis the capacity to diagnose infectious mononucleosis even before its definitive serological typification.

#### PATIENTS AND METHODS

A seven years retrospective evaluation was developed on outpatients consulting for sore throat or tonsillitis at two hospitals, one of primary assistance, and other one of tertiary level. Considering antibodies titles for Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) as definitive, there were created associations among clinic criteria and biochemical, hematologic or cytologic findings. The aim was to obtain a rapid detection profile of the disease with high accuracy.

#### RESULTS

One hundred and thirteen cases with infectious mononucleosis were identified on 442 studied. The association of clinic findings (tonsillitis, lymphadenopathies, fever and systemic discomfort) with the detection of a lymphocyte average higher than 55%, atypic cells higher than 6%, platelets lower than 50,000/mm<sup>3</sup>, elevation of transaminases, heterophils antibodies or concomitant presence of increase in AST, ALT and atypic lymphocytes showed sensibility rates of 55, 79, 32, 78, 86 and 93%, respectively. The specificity rates were 85, 87, 51, 97, 85 and 96%, respectively. With a diagnostic efficiency of 96% for EBV specific serology, this rate was 95% for the combination of clinic findings and increase on transaminases and atypic lymphocytes, and 93% for clinic and transaminases elevation only. Association of clinic and heterophils antibodies was similar to detection of atypic lymphocytes, over 85%.

#### CONCLUSION

Diagnostic reliability of association of ENT signs and symptoms with an increase of AST and ALT and the presence of atypic lymphocytes

## CONCLUSIÓN

*La fiabilidad diagnóstica de la asociación de signos y síntomas otorrinolaringológicos con elevación de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) y un porcentaje de linfocitos atípicos en sangre periférica no varió de la serología específica frente al virus Epstein-Barr; por lo que tiene alta validez como orientación en el diagnóstico temprano de la infección.*

*in peripheral blood did not show differences in EVB serology for infectious mononucleosis, concluding that it is a high validity proof for an early diagnose of the infection.*

### Palabras clave:

*mononucleosis infecciosa, linfocito atípico, linfocitosis, citología, transaminasas.*

### Key words:

*infectious mononucleosis, atypic lymphocyte, lymphocytosis, cytology, transaminases.*

## Introducción

La mononucleosis infecciosa afecta a un amplio segmento de la población mundial y, aunque suele manifestarse en sujetos de 10 a 30 años de edad, ningún periodo de la vida está exento.<sup>1,2</sup> Los signos clínicos, además, varían extraordinariamente de un sujeto a otro, y no es infrecuente encontrar casos de detección diferida mediante la titulación de concentraciones de IgG frente al agente causal.<sup>3</sup>

Cuando el cuadro es sintomático, la adenomegalia es considerable debido al linfotropismo de los virus implicados en la etiopatogenia. Existe una importante afectación sistémica; el enfermo refiere quebrantamiento general, con artromialgias, hepatitis, poliserositis, neuropatías y reacciones autoinmunitarias con especial daño en las líneas celulares de la sangre y coagulación intravascular diseminada.<sup>1,4</sup> Si bien la mortalidad debida a mononucleosis infecciosa es muy reducida y se relaciona con cuadros de particular agresividad por inmunodepresión del sujeto, la que ocasiona miocarditis o rotura esplénica, el tratamiento de base incluye medidas medicamentosas de apoyo sintomático frente al dolor y la

inflamación, así como reposo; no existe ningún tratamiento causal definitivo.

El virus de Epstein-Barr es el agente responsable de la abrumadora respuesta ganglionar potencialmente sistémica. Al implicar en gran parte de los casos a las amígdalas palatinas como puerta de entrada a la enfermedad, el otorrinolaringólogo debe estar especialmente adiestrado en el tratamiento del cuadro. Otros agentes, como citomegalovirus (CMV), herpes simple (VHS) o coxsackie, producen síntomas indistinguibles que no obligan a terapias diferentes. Se trata de reacciones leucemoides conocidas como síndromes mononucleosis-like.<sup>5</sup>

Como el diagnóstico definitivo lo ofrece la serología específica y sus resultados demoran varios días, la observación de peculiaridades clínicas y citológicas en la sangre periférica que ocurren más rápidamente desde el inicio clínico supone el uso de herramientas que el facultativo no debe despreciar con la intención de etiquetar causalmente el cuadro.

No se trata de efectuar un diagnóstico diferencial con otros procesos susceptibles de provocar amigdalitis resis-

<sup>1</sup> Servicio de Otorrinolaringología.

<sup>2</sup> Servicio de Urgencias Médicas.

Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

<sup>3</sup> Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de Requena, España.

**Correspondencia:** Dr. Francisco Javier García Callejo. Servicio de Otorrinolaringología, 1ª planta del Pabellón Maternal, Hospital Clínico Universitario, Av. Blasco Ibáñez núm. 17, CP 46010, Valencia, España. Correo electrónico: jgarciacall@hotmail.com

Recibido: agosto, 2012. Aceptado: noviembre, 2012.

*Este artículo debe citarse como: García-Callejo FJ, Bécares-Martínez C, Escorihuela-García V, Pla-Gil I y col. Aproximación no serológica para el diagnóstico rápido de mononucleosis infecciosa mediante la orientación clínica, analítica y citológica. An Orl Mex 2013;58:26-34.*

tentes a tratamientos antibióticos empíricos, sino de alertar al paciente de complicaciones hepáticas, cardíacas o hematológicas de reconocido daño vital que pueden sobrevenir a la larga, y que sí determinan tratamientos más intensos e inmunomoduladores de la infección, como el tratamiento con corticoesteroides.

Con base en la experiencia de los autores en la observación de sujetos atendidos con cuadros de amigdalitis, se efectuó una revisión de los hallazgos que la exploración física y un análisis básico ofrecen en estos casos, con la intención de atribuirles una capacidad diagnóstica de la mononucleosis infecciosa incluso antes de su tipificación serológica definitiva.

## Pacientes y métodos

### Obtención del volumen muestral

Entre agosto de 2005 y agosto de 2012, se recolectaron de forma longitudinal y retrospectiva los datos de pacientes que acudieron a los servicios de urgencias de un hospital comarcal y otro de atención terciaria o, bien, a sus correspondientes centros, referidos por médicos especialistas de zona. El motivo de consulta fue disfagia u odinofagia en ausencia de tratamiento previo o con respuesta al mismo instaurado en atención primaria y considerado poco eficaz.

### Evaluación del paciente

A todos los pacientes se les realizó una exploración física que incluyó toma de constantes, revisión de la cavidad oral, palpación cervical, axilar, abdominal e inguinal y análisis de sangre periférica para evaluar sus tres líneas celulares y determinar los reactantes de fase aguda, transaminasas, anticuerpos heterófilos y titulaciones serológicas específicas frente al virus de Epstein-Barr, y, cuando se consideró necesario, al virus herpes simple, citomegalovirus, coxsackie-virus y *Toxoplasma gondii*.

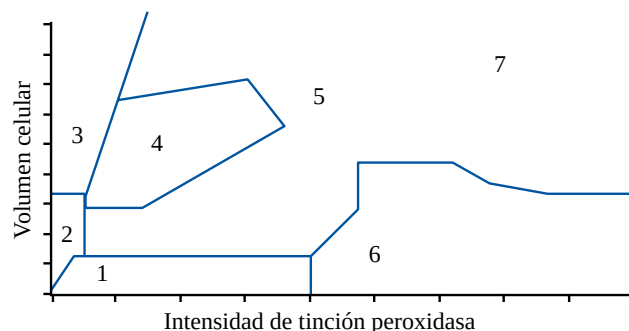
Las determinaciones serológicas específicas del agente precisaron de una semana para lograr el resultado definitivo, por lo que no se incluyeron en el estudio los sujetos a quienes no se realizó esta última prueba o que no acudieron a revisar sus resultados. Entre los agentes causales sospechados, se consideró su implicación cuando los títulos IgM frente a la cápside viral del virus Epstein-Barr fueron negativos, con marcadores negativos frente al antígeno nuclear del mismo (anti-EBNA) o, bien, en el resto de patógenos si existió cuadruplicación de títulos de IgM en dos determinaciones separadas por 21 días. La serología se hizo en todos los casos mediante técnicas de ELISA.

El único motivo de exclusión del estudio fue no cumplir con una adecuada exploración física o la ausencia de las pruebas en sangre periférica solicitadas.

## Tipificación celular

Los sistemas para el recuento celular se basaron en el principio Coulter como analizador de partículas con zona de detección eléctrica en un contador Technicon S-1000 (Abbot, Madrid, España), y mediante alta resolución con procesador digital de pulso en un citómetro de flujo Multisizer 4 Coulter CounterR (Beckman Coulter, Corporación Technipore SA, Prados del Este, Caracas, Venezuela). Estos contadores se fundamentan en reacciones histoquímicas celulares, utilizando tinciones de peroxidasa y azul alcian. La corriente sanguínea se divide en el aparato en dos canales. El implicado en el reconocimiento de la celularidad leucocitaria efectúa la reacción de la peroxidasa alcalina, usando agua oxigenada como sustrato y 4-cloro-1-naftol como cromógeno. Este canal de la peroxidasa tiene, a su vez, dos detectores, uno de dispersión y otro de absorción de luz. Al procesar la información de ambos detectores, las poblaciones celulares se agrupan en histogramas, cuyo estudio permite la clasificación e identificación de los diferentes tipos de células en función de su tamaño y actividad peroxidasa.<sup>6</sup> El histograma ofrece una identificación puntiforme de cada célula en un plano de ordenadas —tintoriabilidad por peroxidasa— y abscisas —tamaño—, en la que pueden reconocerse regiones celulares (Figura 1):

- Células pequeñas sin actividad peroxidasa, correspondientes a hematíes, plaquetas y ruido.
- Células medianas sin actividad peroxidasa, correspondientes a linfocitos.
- Células grandes sin actividad peroxidasa, correspondientes a blastos, linfocitos grandes atípicos y plasmocitos. Son el grupo celular que el sistema reconoce como células LUC (células grandes sin



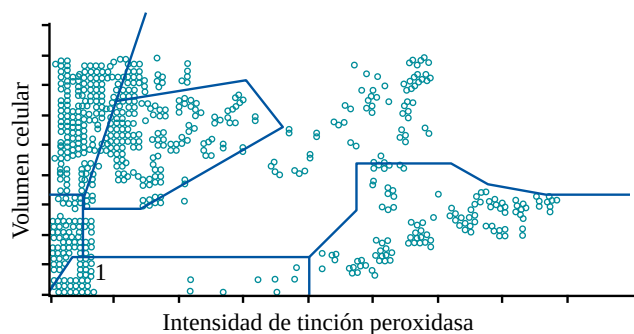
**Figura 1.** Histograma bidimensional que clasifica las células de la sangre a través de su canal peroxidasa. Los linfocitos normales muestran mínima tintoriabilidad y poco volumen celular, ubicándose en la región 2. Las células LUC exhiben similar apetencia por la peroxidasa pero en volúmenes mayores, por lo que se localizan en la región 3. En la región 4 se ubican los monocitos y basófilos; en la 5 los neutrófilos y en la 6 los eosinófilos. La región 1 recogerá los hematíes, plaquetas y ruido celular.

actividad peroxidasa), acrónimo del inglés *large unstained cells* (Figura 2).

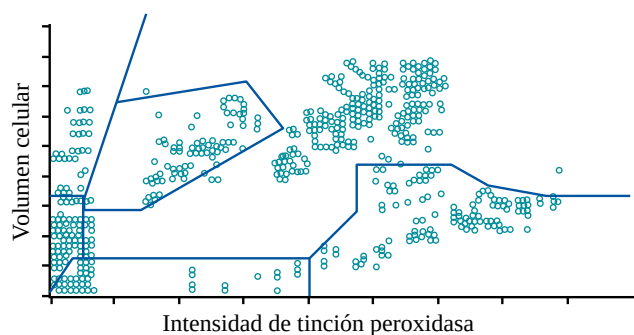
- Células grandes con actividad peroxidasa ligera, correspondientes a monocitos y basófilos.
- Células medianas y grandes con actividad peroxidasa ligera, correspondientes a neutrófilos (Figura 3).
- Células medianas con actividad peroxidasa elevada, correspondientes a eosinófilos.
- Células con hiperactividad peroxidasa, correspondientes a cayados, metamielocitos, mielocitos y promielocitos.

El segundo canal adiciona azul alcian, que se combina con la heparina de las granulaciones de los basófilos. Al incluirse también cetilpiridina y cloruro de lantano, los hematíes son lisados y se impide la coloración del núcleo de los otros leucocitos. Este canal permite así un recuento más exacto de los basófilos.

Este sistema de recuento diferencial leucocitario por tinción histoquímica muestra máxima precisión en las lecturas de 10,000 unidades en cada muestreo por minuto, con reproducibilidad de 98% y la posibilidad de repetir la determinación con muy escaso volumen de sangre. En este segundo canal,



**Figura 2.** Histograma de la sangre de un sujeto con mononucleosis infecciosa, donde el número de células LUC, el volumen celular y la actividad peroxidasa han aumentado (región 3).



**Figura 3.** Histograma de la sangre de un sujeto con recuento leucocitario habitual, con predominio de formas celulares linfocíticas (región 2) y neutrófilas (región 5).

la adición de agentes líticos contrae las membranas, colapsa los leucocitos y encoge su núcleo, lo que acentúa la diferenciación entre las células (linfocitos pequeños de incluso 78 fL, células mononucleares de tamaño mediano hasta 100 fL, y grandes neutrófilos con volúmenes entre 100 y 200 fL).

## Correlaciones

Una vez conocidas las características clínicas de la mononucleosis infecciosa, se establecieron cuadros de correlación entre sujetos enfermos (casos positivos) y sanos (casos negativos). Los patrones clínico-analíticos frente a los cuales se cruzaron la positividad o negatividad definitiva fueron:

- Clínica congruente: faringoamigdalitis membranosa con poliadenopatía cervical, síndrome febril superior a 38.5°C y alteración del estado general. Los tres signos y el síntoma fueron requisitos indispensables para etiquetar al sujeto como clínicamente compatible con un episodio de mononucleosis infecciosa.
- Combinación de clínica congruente con linfocitosis relativa superior a 55% en el recuento diferencial de leucocitos.
- Combinación de clínica congruente con trombopenia inferior a 50,000/mm<sup>3</sup>.
- Combinación de clínica congruente con elevación de las cifras de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) por encima de 40 UI/L, al menos 50% del valor máximo de su intervalo de normalidad.
- Combinación de clínica congruente con detección de una cifra de células LUC (células grandes sin actividad peroxidasa) superior a 6% en el recuento diferencial de leucocitos.
- Combinación de clínica congruente con concomitancia de concentraciones elevadas de transaminasas y células LUC superiores a 6%.
- Combinación de clínica congruente con titulación positiva de anticuerpos heterófilos.
- Combinación de clínica congruente con titulación positiva de anticuerpos VCA-IgM.

## Emisión de resultados

El cruzamiento de los patrones diagnósticos propuestos con los pacientes finalmente diagnosticados con mononucleosis infecciosa permitió establecer índices de especificidad, sensibilidad y eficiencia diagnóstica para cada uno de ellos.

Las características diagnósticas de una exploración o conjunto de pruebas se calculan como sigue:

- Sensibilidad =  $VP/(VP+FN)$ : 100
- Especificidad =  $VN/(FP+VN)$ : 100
- Valor predictivo positivo =  $VP/(VP+FP)$ : 100

- Valor predictivo negativo =  $VN/(FN+VN)$ : 100
- Eficiencia =  $(VP+VN)/(VP+FP+VN+FN)$ : 100

Donde VP son verdaderos positivos, VN verdaderos negativos, FP falsos positivos y FN falsos negativos.

## Resultados

En el periodo revisado de siete años se atendieron en los servicios de urgencias de ambos centros hospitalarios 442 episodios de faringoamigdalitis; de ellos, en 113 (25.5%) existió una valoración serológica que permitió diagnosticar mononucleosis infecciosa secundaria a infección por el virus de Epstein-Barr, o síndromes mononucleosis-like debidos a otros agentes. Por tanto, éstos se consideraron los pacientes positivos.

Cuando el médico se fundamentó para diagnosticar un cuadro de mononucleosis infecciosa exclusivamente en el complejo clínico que incluyó detección de amigdalitis exudativa con adenopatías laterocervicales de aspecto reactivo, fiebre termometrada y alteración del estado general, en 51 casos se identificó acertadamente la enfermedad y en 225 se descartó la misma.

Para el resto de combinaciones clínico-analíticas, los valores de verdaderos positivos y negativos se muestran en el Cuadro 1. Llama la atención el hecho de que en la asociación de clínica y serología frente al virus Epstein-Barr todavía existieron cinco casos con mononucleosis infecciosa clasificados como falsos negativos. En ellos, se detectó IgM positiva para citomegalovirus o herpes simple.

Los parámetros de validez diagnóstica del complejo clínico considerado aisladamente ofrecieron sensibilidad de 45%, probabilidad de que mediante la exploración se diagnostique

la enfermedad, y especificidad de 68%, que es la probabilidad de descartar la enfermedad cuando el sujeto no la sufre.

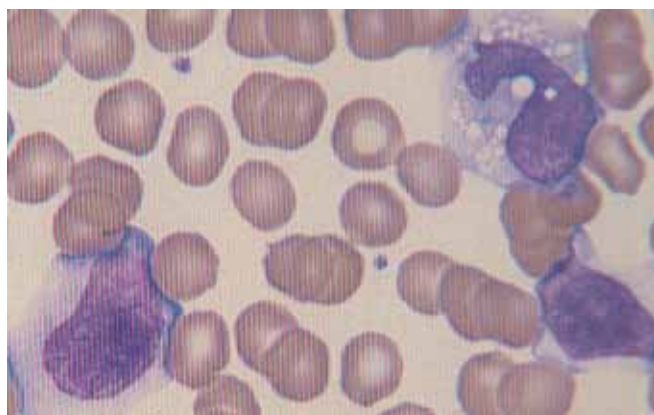
De la misma forma, el valor predictivo positivo (VPP) de diagnosticar mononucleosis infecciosa a través de la simple combinación de signos y síntomas fue de 33%, probabilidad de padecer la enfermedad cuando la exploración sugiere la misma. El valor predictivo negativo (VPN) fue de 78%, probabilidad de no padecer la enfermedad cuando la exploración no resulta orientadora. Finalmente, el parámetro de eficiencia diagnóstica, porcentaje de pacientes clasificados correctamente como que tienen o no la enfermedad de acuerdo con los hallazgos clínicos, fue de 62%.

Los marcadores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y eficiencia diagnóstica del resto de patrones diagnósticos clínico-analíticos se muestran en el Cuadro 2. Nuevamente llama la atención que la sensibilidad y especificidad diagnósticas para la combinación de clínica y serología específica frente al virus Epstein-Barr quedan únicamente en 95 y 96%, respectivamente. El primer parámetro lo es debido a los cinco falsos negativos en los que los pacientes mostraban un importante cuadro clínico pero títulos de IgM elevados frente al citomegalovirus y al virus herpes simple. El segundo está determinado por 11 falsos positivos, sujetos que tenían amigdalitis aguda clara con afectación cervical y sistémica, y mostraban IgM positiva frente a la cápside del virus Epstein-Barr, pero también IgG frente a ella y anti-EBNA elevados, característico de los cuadros subagudos y crónicos, donde la potencial implicación bacteriana es un hecho, como así se desprendió de la excelente respuesta al tratamiento antibiótico.

En cualquier caso, el Cuadro 2 muestra otro dato de interés. Si bien la eficiencia diagnóstica mayor está determinada por una combinación entre hallazgos clínicos y serología específica del virus Epstein-Barr, la asociación clínica-hipertransaminasemia y células LUC mayores de 6% revela un valor muy similar. Aún más, si los datos clínicos son congruentes, un análisis en sangre periférica con elevación de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa orienta a un diagnóstico acertado claramente superior a la detección de anticuerpos heterófilos, y esta última no resulta mejor a la rentabilidad diagnóstica que demuestra el hallazgo de una población leucocitaria con células LUC superiores a 6%.

## Discusión

El espectro clínico de la mononucleosis ofrece una amplia variedad de signos y síntomas; de entre los primeros, las adenomegalias se manifiestan en más de 90% de casos, seguidas de la faringoamigdalitis en 85% y fiebre en 75%, aproximadamente. Se reporta 50% de pacientes con esplenomegalia, pero sólo 12% con hepatomegalia y 9% con ictericia.<sup>1,4</sup> Entre



**Figura 4.** Frotis de sangre periférica de un paciente con mononucleosis infecciosa en fase aguda (tinción de May-Grumwald-Giemsa) x 1,000, en el que se visualizan bien las células linfomonocitarias de la enfermedad. Se trata de las formas celulares que el sistema Coulter identifica como LUC.



**Cuadro 1.** Sujetos con sospecha de mononucleosis infecciosa en función de sus características clínicas o su asociación con hallazgos en sangre periférica

|                                                    | Con mononucleosis infecciosa | Sin mononucleosis infecciosa |     |
|----------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----|
| Clínica compatible con mononucleosis infecciosa    | 51                           | 104                          | 155 |
| Clínica no compatible con mononucleosis infecciosa | 62                           | 225                          | 287 |
| Clínica + linfocitosis > 55%                       | 62                           | 47                           | 109 |
| Sin asociación                                     | 51                           | 282                          | 333 |
| Clínica + trombopenia < 50,000/mm <sup>3</sup>     | 37                           | 160                          | 197 |
| Sin asociación                                     | 76                           | 169                          | 245 |
| Clínica + ↑ALT/AST                                 | 89                           | 8                            | 97  |
| Sin asociación                                     | 24                           | 321                          | 345 |
| Clínica + LUC > 6%                                 | 90                           | 41                           | 131 |
| Sin asociación                                     | 23                           | 288                          | 311 |
| Clínica + LUC > 6% + ↑ALT/AST                      | 105                          | 13                           | 118 |
| Sin asociación                                     | 8                            | 316                          | 324 |
| Clínica + anticuerpos heterófilos                  | 98                           | 48                           | 146 |
| Sin asociación                                     | 25                           | 281                          | 306 |
| Clínica + serología (VCA)                          | 108                          | 11                           | 119 |
| Sin asociación                                     | 5                            | 318                          | 323 |
|                                                    | 113                          | 329                          | 442 |

LUC: células grandes sin actividad peroxidasa.

**Cuadro 2.** Indicadores de fiabilidad diagnóstica de los patrones clínico-analíticos estudiados en función de los falsos positivos y negativos obtenidos para cada uno de ellos

|                                                                | Sensibilidad | Especificidad | Valor predictivo positivo | Valor predictivo negativo | Eficiencia |
|----------------------------------------------------------------|--------------|---------------|---------------------------|---------------------------|------------|
| Clínica (amigdalitis + adenopatías + fiebre + quebrantamiento) | 45.1%        | 68.3%         | 32.9%                     | 78.3%                     | 62.4%      |
| Clínica + linfocitosis > 55%                                   | 54.8%        | 85.7%         | 56.8%                     | 84.6%                     | 77.8%      |
| Clínica + trombopenia < 50,000/mm <sup>3</sup>                 | 32.7%        | 51.3%         | 18.7%                     | 68.9%                     | 46.6%      |
| Clínica + ↑ALT/AST                                             | 78.7%        | 97.5%         | 91.7%                     | 93%                       | 92.7%      |
| Clínica + LUC > 6%                                             | 79.6%        | 87.5%         | 68.7%                     | 92.6%                     | 85.5%      |
| Clínica + LUC > 6% + ↑ALT/AST                                  | 92.9%        | 96%           | 88.9%                     | 97.5%                     | 95.2%      |
| Clínica + anticuerpos heterófilos                              | 86.7%        | 85.4%         | 67.1%                     | 91.8%                     | 85.7%      |
| Clínica + serología (VCA)                                      | 95.5%        | 96.6%         | 90.7%                     | 98.4%                     | 96.3%      |

LUC: células grandes sin actividad peroxidasa.

los síntomas, los más comunes son el dolor de garganta (en más de 80%) y el quebrantamiento general y la cefalea (en más de 50%).<sup>7</sup>

Si bien un alto porcentaje de la población la padece de forma subclínica, y sólo en titulaciones serológicas efectuadas a largo plazo se tiene constancia del contacto con el agente causal, cuando se manifiesta clínicamente, la infección puede limitar de manera notoria la calidad de vida del paciente hasta

suponer, incluso, motivo de urgencia vital. La mononucleosis infecciosa afecta fundamentalmente a adolescentes y adultos jóvenes de países industrializados, con un periodo de incubación que varía entre 30 y 50 días.<sup>1,2</sup> La primoinfección confiere inmunidad frente a posteriores contactos.

Los cuadros de mononucleosis infecciosa generados por el virus Epstein-Barr, y con mucho menor frecuencia por otras viriasis, son trastornos linfoproliferativos de alivio

espontáneo y benignos, con aparición de linfocitos activados atípicos en su morfología y apetencia tintorial.

Una glucoproteína de la cápside del Epstein-Barr se une a la proteína CD21, receptor del complemento CR24 presente en células epiteliales y linfocitos B. Al citoplasma de las primeras accede por infusión directa con la membrana plasmática, y al de las segundas por fisión sobre membranas endosomales. La afectación de las células B produce la lisis de una pequeña población de ellas con liberación de viriones que reinfectan el epitelio orofaríngeo y contaminan la saliva, pero en la mayor parte de los linfocitos infectados el virus se une a su genoma, provocando la infección latente y promoviendo una activación policlonal y su proliferación sostenida.<sup>8,9</sup> El resultado es la producción de anticuerpos con distintas especificidades, incluidos los heterófilos frente a hemáties de carnero.

En un intento de supresión de los virus libres se segrega IgM frente a la cápside del virus; posteriormente IgG, pero en las horas o días siguientes a la primoinfección pueden resultar indetectables.

Asimismo, las células T CD8 citotóxicas y las NK son las más importantes en el control de la proliferación policlonal B, si bien el mayor porcentaje de celularidad T que aparece en la sangre tiene función supresora y muestra los atributos fenotípicos mediante microscopía óptica y citometría de flujo: linfocitos de amplio núcleo, gran volumen citoplásmico, refuerzo tintorial en su periferia, y afacetamiento de su superficie a los hemáties colindantes;<sup>10</sup> identificadas así por Downey, por lo que llevan el nombre de este autor. En el sujeto inmunocompetente, la respuesta celular y humoral actúa frenando la réplica del virus de Epstein-Barr, lo que limita el número de células B infectadas, pero puede no eliminarlas en su totalidad. Esta latencia en las células B en algunos segmentos del epitelio faríngeo se relaciona con la aparición de linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo.<sup>3,11</sup>

Los ganglios linfáticos aumentan su volumen en el cuello, las axilas y las ingles, y su tejido muestra predominio de linfocitos atípicos T en las zonas paracorticales, con agrandamiento de folículos a expensas de células B. Ocasionalmente se detectan células gigantes multinucleadas de Reed-Stemberg, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con linfomas de Hodgkin.<sup>12,13</sup>

La función hepática se altera casi siempre de forma rápida, aunque transitoriamente, con infiltración linfocitaria y necrosis parenquimatosa, produciendo elevación en las transaminasas antes, incluso, de los hallazgos clínicos o citomorfológicos.<sup>4,5,14</sup>

Si bien es posible aislar el virus Epstein-Barr de secreciones faríngeas, esta técnica no resulta fácilmente accesible y,

además, su positividad no indica necesariamente infección aguda. Por ende, se ha atribuido un papel más fiable a la serología. Las pruebas inespecíficas para anticuerpos heterófilos de Paul-Bunnell y de aglutinación en portaobjetos son ampliamente usadas por su rapidez y comodidad, pero a menudo resultan negativas en menores de cinco años, y según algunos autores, no evitan la realización de serologías específicas.<sup>15,16</sup> Las atipias linfocitarias en sangre periférica comentadas son un hallazgo característico pero no específico, y pueden no identificarse hasta la segunda semana del inicio de los signos clínicos.<sup>10,14</sup> En la infancia, esta población celular puede pasar indetectable hasta en 75%.<sup>1</sup> La virología diagnóstica actual confiere alto poder de identificación etiológica a la detección de anticuerpos frente a la cápside del virus, si bien la síntesis de IgM e IgG se inicia de forma simultánea, de tal forma que para aclarar si la infección es aguda suele hacerse uso de la determinación de anticuerpos frente al antígeno nuclear del virus, que no aparece hasta semanas después de contraer la infección.<sup>17</sup> Esta serología específica es de especial interés frente a casos con reacción de Paul-Bunnell negativa o ante sospecha de infección por citomegalovirus o virus herpes simple. El estudio de Ebell ofrece índices de especificidad y sensibilidad diagnóstica para la serología específica similares a los detectados por estos autores, y se justifican los mismos en ausencia de criterios clínicos diferenciadores entre el virus Epstein-Barr y otras viriasis.<sup>4</sup>

Se encontró, pues, un devenir característico de acontecimientos en la infección por mononucleosis infecciosa independiente de su agente causal, que incluye un espectro clínico variable y tardío, por delante del cual se elevan las cifras de AST y ALT, con aparición de linfocitos atípicos o células linfomonocitarias días después del inicio del cuadro, pero con potencialidad para la identificación negativa de anticuerpos heterófilos y retraso diagnóstico en la obtención de titulaciones específicas, comentado por otros autores.<sup>18,19</sup> Además, protocolos de comportamiento asistencial mediante la combinación de pruebas rápidas parecen ofrecer capacidad diagnóstica tan definitiva como los marcadores serológicos más exigentes.

La observación en un frotis de sangre periférica de linfocitos activados es una característica hematológica típica de la mononucleosis infecciosa, pero en absoluto exclusiva.<sup>14</sup> Lennon no encuentra en este hallazgo una herramienta eficaz de diagnóstico cuando la compara con la determinación de anticuerpos heterófilos.<sup>20</sup> Ello resulta predecible si se asume que en enfermos no inmunodeprimidos, la capacidad de generar células LUC se minimiza y retrasa, por lo que en el contexto de un diagnóstico urgente, la linfocitosis absoluta no alcanza los 10,000/mm<sup>3</sup> o no se detectan células LUC.<sup>10</sup> Aún más, muchos contadores actualmente no trabajan con

el sistema Coulter y no ofrecen el histograma diferenciador de linfocitos.

La imagen que puede encontrarse en unas amígdalas afectadas por mononucleosis infecciosa tampoco es tan específica. El concepto de mucosa exudativa a menudo difiere entre especialistas de otras formas membranosas, caseosas o incluso pultáceas. Por tanto, no resulta infrecuente que en una primera visita el médico no acierte en el diagnóstico si se fundamenta únicamente en la exploración y sólo cuando el enfermo acude con mantenimiento o empeoramiento de los síntomas, ni que la sospecha clínica se intensifique y se desarrollen pruebas de orientación que en un primer momento se intentan obviar.

La trombocitopenia es una de las anomalías más características como complicación de mononucleosis infecciosa, lo que hace aún más recomendable la indicación terapéutica de reposo ante el riesgo hemorrágico, tan temible en caso de rotura esplénica.<sup>14</sup> La esplenomegalia parece ser bastante más frecuente que la hepatomegalia, algo natural si se recuerda que se trata de una viriasis altamente linfotropa y moderadamente hemofagocítica; sin embargo, el daño tisular hepático es casi constante y rápido, fácilmente detectable por hipertransaminasemias con valores entre dos y cinco veces los límites de referencia.<sup>14,21</sup>

Esto justifica el planteamiento ofrecido en esta revisión al asociar de forma empírica diferentes parámetros proporcionados por el laboratorio con los resultados de la exploración física. Al asumir una eficiencia diagnóstica poco aceptable para la identificación de linfocitosis relativa en pacientes con amigdalitis y tan poco fiable para la medición de células LUC en adultos como los anticuerpos heterófilos en niños, en sujetos con mononucleosis infecciosa sintomática se ha comprobado que la elevación de transaminasas y linfocitosis atípica muestran una fiabilidad diagnóstica sólo equiparable a la que ofrece la titulación de anticuerpos frente a la cápside del virus Epstein-Barr.

En esta evaluación retrospectiva de resultados no se pretende excluir el diagnóstico serológico de la enfermedad, aunque a menudo ha retrasado la filiación y actuación del médico. Se considera que el conocimiento de las consecuencias de la cronobiología de la infección permite establecer un protocolo clínico-analítico altamente fiable en la identificación del cuadro. Las titulaciones específicas podrían diferirse con la intención de vigilar la enfermedad, ya que incluso las complicaciones graves de la misma son perfectamente vigilables con la asociación de parámetros aquí mostrada.

## Agradecimientos

Agradecemos la colaboración en el tratamiento de textos y preparación de la iconografía a la Srta. D. María Belén García

Velert, estudiante de biología en el Centro Escolar Hermanos Maristas de Valencia, España.

## Referencias

1. González-Saldaña N, Monroy-Colín VA, Piña-Ruiz G, Juárez-Olguín H. Clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis by Epstein-Barr virus in Mexican children. *BMC Res Notes* 2012;5:361-368.
2. Fica A. Síndrome de mononucleosis infecciosa en pacientes adolescentes y adultos. *Rev Chilena Infectol* 2003;20:235-242.
3. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2010;362:1993-2000.
4. Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician* 2004;70:1279-1287.
5. Guglielmo MC, Dangelo S, Osorio MP. Mononucleosis infecciosa. *Arch Argent Pediatr* 2011;109:88-90.
6. González de Buitrago JM. Contadores automáticos para hematología. En: González de Buitrago JM, editor. *Tecnología y métodos de laboratorio*. Barcelona: Salvat, 1990;89-103.
7. Hoagland RJ. The clinical manifestations of infectious mononucleosis: a report of two hundred cases. *Am J Med Sci* 1960;240:55-63.
8. Stiki-Green DL, Edwards RH, Covington MM, Raab-Traub N. Biology of Epstein-Barr virus during infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 2004;189:483-492.
9. Al Tabaa Y, Tuaillon E, Jeziorski E, Ouedraogo DE, et al. B-cell polyclonal activation and Epstein-Barr viral abortive lytic cycle are two key features in acute infectious mononucleosis. *J Clin Virol* 2011;52:33-37.
10. Biggs TC. Use of the absolute lymphocyte count in the diagnosis of infectious mononucleosis. *Clin Otolaryngol* 2011;36:515-516.
11. Hadinoto V, Shapiro M, Greenough TC, Sullivan JL, et al. On the dynamics of acute EBV infection and the pathogenesis of infectious mononucleosis. *Blood* 2008;111:1420-1427.
12. Michelow P, Wright C, Pantanowitz L. A review of the cytomorphology of Epstein-Barr virus-associated malignancies. *Acta Cytologica* 2012;56:1-14.
13. Thorley-Lawson DA, Gross A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med* 2004;350:1328-1337.
14. Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Falagas ME. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis. *Curr Opin Hematol* 2012;19:14-20.
15. Paul JR, Bunnell WW. Classics in infectious diseases. The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis. *Am J Med Sci* 1932;Rev Infec Dis 1982;4:1062-1068.
16. Llor C, Hernández M, Hernández S, Martínez T, Gómez FF. Validity of a point of care based on heterophile anti-



- body detection for the diagnosis of infectious mononucleosis in primary care. *Eur J Gen Pract* 2012;18:15-21.
17. Javier-Zepeda CA. Mononucleosis infecciosa y síndromes similares. *Rev Med Hond* 1999;67:248-257.
18. Katz BZ, Stewart JM, Shiraishi Y, Mears CJ, Taylor R. Autonomic symptoms at baseline and following infectious mononucleosis in a prospective cohort of adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:765-766.
19. Mahmud I, Abdel-Mannan OA, Wotton CJ, Goldacre MJ. Maternal and perinatal factors associated with hospitalised infectious mononucleosis in children, adolescents and young adults: record linkage study. *BMC Infect Dis* 2011;11:51.
20. Lennon P, O'Neill JP, Fenton JE, O'Dwyer T. Challenging the use of the lymphocyte to white cell count ratio in the diagnosis of infectious mononucleosis by analysis of a large cohort of monospot test results. *Clin Otolaryngol* 2010;35:397-401.
21. Okano M, Gross TG. Acute or chronic life-threatening diseases associated with Epstein-Barr virus infection. *Am J Med Sci* 2012;343:483-439.