

Mononucleosis Epstein-Barr negativa

Variación poco reconocida de enfermedad popular

Luis Felipe Rubalcava Lara^{a,},
Jessica Karen Tello Casillas^b*



Resumen

Se presenta el caso de un paciente joven, inmunocompetente y sin factores de riesgo, con afección compatible con síndrome mononucleósico (adenopatías cervicales, fiebre, malestar general), que se caracterizó por persistencia de síntomas, a pesar de múltiples tratamientos con antibióticos. Durante su abordaje se descartó infección por las causas más habituales de fiebre e infección por Epstein-Barr, por lo cual se realizaron pruebas serológicas donde se corroboró una etiología que es poco habitual que se presente como mononucleosis infecciosa. Al identificar al agente infeccioso y debido a que se asoció con alteraciones hematológicas, organomegalias y miositis durante su evolución, el paciente fue candidato a tratamiento antibiótico, con notable mejoría al iniciarlo, lo que lo llevó a su recuperación total.

^aDepartamento de Medicina Interna. Nuevo Sanatorio Durango. Ciudad de México, México.

^bClínica de Medicina Preventiva. Nuevo Sanatorio Durango. Ciudad de México, México.

*Correspondencia: Luis Felipe Rubalcava Lara.
Correo electrónico: rubalcava_luisfelipe@hotmail.com
Recibido: 08-octubre-2018. Aceptado: 12-febrero-2019.

Palabras clave: Mononucleosis, Epstein-Barr, toxoplasmosis, Toxoplasma, miositis, fiebre.

Negative Epstein-Barr mononucleosis: little recognized variation in a frequent disease Abstract

We present the case of a young patient, immunocompetent and without risk factors, with a condition compatible with mononucleosis syndrome (cervical lymphadenopathy, fever, malaise), which was characterized by persistent symptoms, despite multiple antibiotic treatments. During its approach infection was ruled out due to the most common causes of fever and Epstein-Barr infection, for which serological tests were performed where it was corroborated an etiology that is unusual that is presented as infectious mononucleosis. By identifying the infectious agent and because it was associated with haematological alterations, organomegalias and myositis during its evolution, the patient was a candidate for antibiotic treatment, with notable improvement when he started it, which led to his total recovery.

Key words: Infectious mononucleosis, Epstein Barr, Toxoplasma, myositis, fever.



Figura 1. Ultrasonido abdominal que muestra esplenomegalia, es llamativo el eje anteroposterior con un parámetro de 16.7 cm (el promedio habitual en adultos es de 14 cm)

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de síndrome mononucleósico es esencialmente clínico y por lo general puede recibir vigilancia en domicilio. La etiología más conocida es por infección del virus Epstein-Barr. Sin embargo, existe una variación donde la etiología es secundaria a otros organismos y por lo tanto la presentación, curso y benignidad de este síndrome cambia. A los pacientes que presentan un síndrome compatible con mononucleósico, pero cuyas pruebas de anticuerpos heterófilos y PCR de Epstein-Barr sean negativas se les diagnostica con la denominación de *mononucleosis Epstein-Barr negativa*, y el objetivo del abordaje clínico debe ser determinar la etiología (por lo general infecciosa) que lo esté desencadenando. Tal es el caso del paciente que se presentara a continuación.

CASO CLÍNICO

Paciente del sexo masculino, de 40 años, labora como conductor del subterráneo en la Ciudad de

México, sin enfermedades crónico-degenerativas, negando alergias, transfusiones y fracturas. Antecedentes andrológicos: inicio de vida sexual a los 19 años sin conductas de riesgo. Inició con su padecimiento al presentar diaforesis nocturna, astenia, adinamia, mialgias, artralgias de gran intensidad, generalizadas no simétricas, en región de codo y rodilla izquierdos, somnolencia y dolor ocular a la movilización con 7 días de evolución. Al persistir con los síntomas acudió a Urgencias, donde se integró un diagnóstico de infección de vías aéreas superiores, por lo cual se dio tratamiento con amoxicilina (500 mg cada 12 horas) y paracetamol (1 gramo cada 12 horas). El paciente completó el esquema de tratamiento de 7 días, sin embargo, refirió persistencia del cuadro previamente descrito y con inicio de fiebre, sin predominio de horario, hasta en 3 ocasiones al día, que cedía parcialmente al uso de antipiréticos. Debido al cuadro previamente descrito, regresó al servicio de urgencias donde se

Tabla 1. Perfil de Epstein-Barr

Estudio	Resultados	Valor de referencia
Anticuerpos anti-antígeno de la cápside del virus EB IgG	Positivos	Negativos: 0-19 U/mL Positivo: Mayor a 20 U/mL
Anticuerpos anti-antígeno de la cápside del virus EB IgM	Negativos	Negativos: 0-19 U/mL Indeterminado: 20-40 U/mL Positivos: Mayor a 40.1 U/mL
Anticuerpos anti-antígeno nuclear del virus EB IgG	Positivos	Negativos: menor a 4.9 U/ml Indeterminado: 5-20 U/ml Positivos: Mayor a 20.1 U/ml
Anticuerpos anti-antígeno temprano del virus EB IgG	Negativos	Negativos: menor de 9.9 U/ml Indeterminado: 10-40 U/ml Positivos: Mayor a 40.1

decidió su ingreso para valoración y tratamiento por el servicio de medicina interna.

A la exploración inicial del paciente fue llamativa la presencia de inyección conjuntival bilateral que no disminuía la agudeza visual, que se acompañaba de dolor ocular a la movilización y con fotofobia. Presencia de adenopatías cervicales dolorosas y móviles en cadenas anteriores de predominio derecho y esplenomegalia palpable de 2 centímetros por debajo del borde costal.

En sus análisis de laboratorio de ingreso se encontró en la biometría hemática bicitopenia secundaria a leucopenia de 2300 leucocitos/mm³ (normal 3840-9760) a expensas de linfopenia por 529 totales; con trombocitopenia moderada en 82,000 plaquetas/mm³. Con deshidrogenasa láctica elevada en 524 U/L (normal 313-500 U/L), proteína C reactiva elevada en 64 mg/L; se solicitó también procalcitonina, tiempos de coagulación y pruebas de funcionamiento hepática, los cuales resultaron normales.

Se solicitó un ultrasonido abdominal para tipificar el tamaño de la glándula esplénica, con hallazgo de glándula hepática normal, vena porta de 7 mm de calibre, bazo aumentado de tamaño con diámetros de 167 × 112 mm en sus ejes mayores y patrón homogéneo, flujos de vena porta normales (12.3 cm/seg), sin datos de hipertensión portal (**figura 1**).

Se solicitaron anticuerpos para virus de Epstein-Barr, con el perfil compatible para infección previa (**tabla 1**). Se solicitó un ELISA para VIH de cuarta generación aunado a un antígeno p24, y resultó

negativo para ambos; se solicitó un perfil TORCH en el paciente, con resultado positivo para inmunoglobulina M de anticuerpo anti-toxoplasma en 14.71 U/mL (negativo: menor de 6.0 U/mL; indeterminado: 6.0-8.0 U/mL; positivo: mayor o igual a 8.0 U/mL).

Con el perfil TORCH se obtuvo la sospecha de toxoplasmosis aguda, por lo cual se interrogaron de forma dirigida exposición a felinos, que fue negada por el paciente. Para poder realizar un adecuado diagnóstico y excluir la existencia de falsos positivos se decidió esperar una semana para realizar un nuevo perfil TORCH.

Durante su internamiento el paciente persistió con mialgias, las cuales progresaron en intensidad y se generalizaron; debido a la sospecha de miositis se decidió solicitar una creatina-fosfoquinasa donde se apreció un valor casi 3 veces por arriba del normal: 500 U/L (normal: 55-170 U/L), confirmando así la sospecha clínica de miositis.

El paciente igualmente presentó dolor abdominal y persistencia de episodios febriles. Debido al riesgo de ruptura esplénica en síndrome mononucleósico se decidió realizar una tomografía abdominal para valorar estado de glándula esplénica. El estudio tuvo un hallazgo de glándula hepática sin alteraciones, con un bazo de 169 × 86 × 154 mm, índice esplénico de 132 siendo compatible para esplenomegalia y sin lesiones (**figura 2**).

A los 7 días del perfil TORCH previo, se realizó una prueba confirmatoria con resultado de inmunoglobulina M a anticuerpos anti-toxoplasma en 123 U/

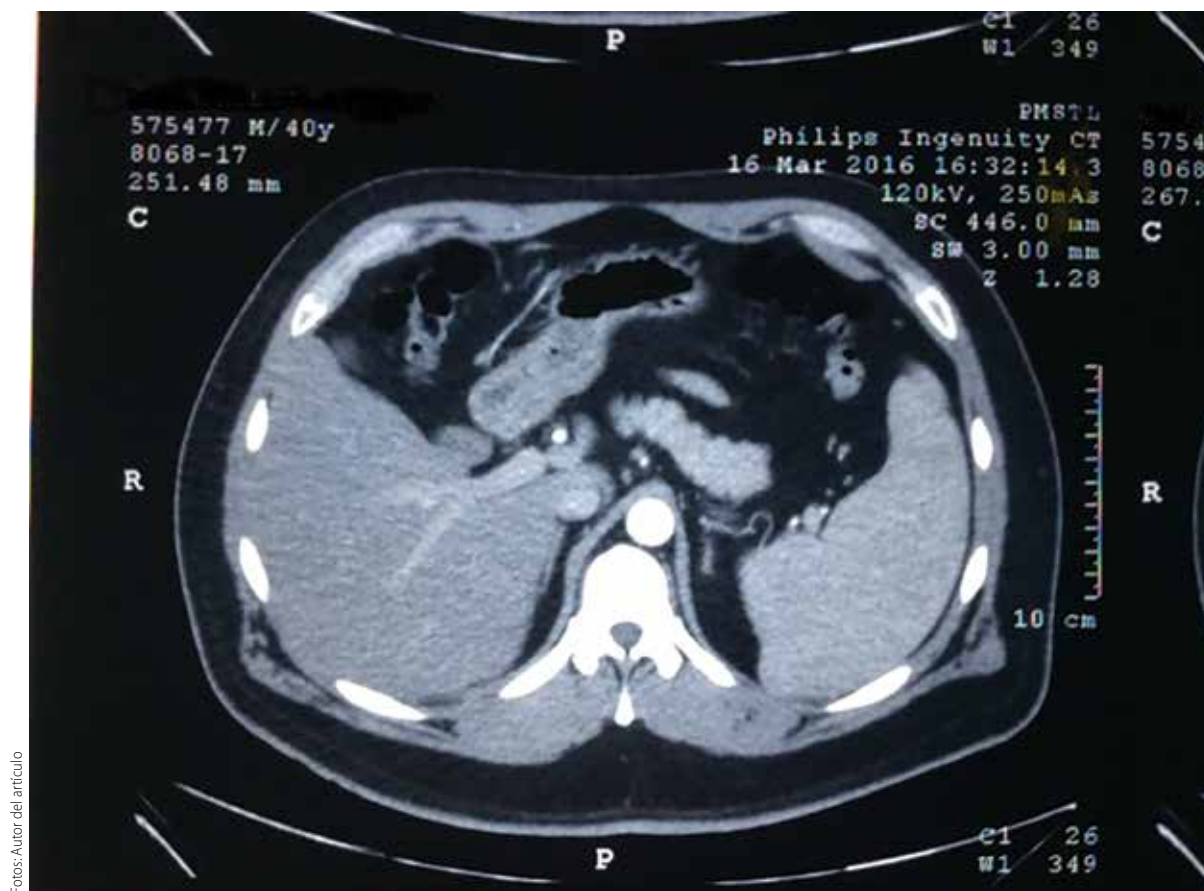


Figura 2. Tomografía contrastada de abdomen donde se aprecia ejes de 169 (longitudinal) \times 86 (ancho) \times 154 (grosor) mm, los ejes aceptados en población adulta estándar son de aproximadamente 130 \times 70 \times 40 mm

mL (positivo: mayor a 8.0 U/mL) e inmunoglobulina G anti-toxoplasma G en 9.51 U/mL (positivo: mayor o igual a 0.65 U/mL).

Se confirmó el resultado de una toxoplasmosis aguda, debido a la persistencia de sintomatología mayor a 2 semanas, complicaciones a nivel musculoesquelético y hematológico; se decidió iniciar tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol 320/1600 mg cada 24 horas.

El paciente presentó una adecuada respuesta al tratamiento antibiótico a los 3 días de haberlo iniciado, que se caracterizó por remisión de síndrome febril, disminución de mialgias y remisión parcial de leucopenia. Debido a adecuada evolución se decidió su egreso a domicilio con posterior valoración al completar un mes de tratamiento antibiótico, donde

se identificó biometría hemática normal y sin esplenomegalia palpable, por lo cual se dio el diagnóstico final de síndrome mononucleósico Epstein-Barr negativo secundario a *Toxoplasma gondii* en paciente inmunocompetente con miositis y bicitopenia secundarias.

DISCUSIÓN

El abordaje en este paciente inició como un síndrome febril en estudio en paciente joven, en este rango de edad la infección por virus de la inmunodeficiencia humana adquirida es el diagnóstico principal debido a su sintomatología inespecífica y cursar ocasionalmente como un síndrome mononucleósico durante la primoinfección. Las pruebas realizadas en este paciente fueron de cuarta gene-

ración, las cuales permiten identificar anticuerpos a los 15 días de exposición y en el caso del antígeno p24 hasta 5 días posteriores, por lo que se puede descartar con una seguridad cercana al 100% y no amerita nueva prueba ya que no sufre del periodo de “ventana” que estudios de generaciones previas presentaban^{1,2}.

Debido a los síntomas ya mencionados en el caso, se decidió continuar con el abordaje de fiebre en estudio como un probable síndrome mononucleósico, al tener anticuerpos heterófilos y PCR de Epstein-Barr negativa, se debe de descartar infecciones por otros agentes que pueden presentarse con los mismos síntomas y curso clínico pero que conlleva diferentes complicaciones y tratamiento. Las etiologías más habituales del síndrome mononucleósico Epstein-Barr negativo son virales (citomegalovirus y herpes virus, virus hepatitis B) y parasitosis (*T. gondii*). El realizar el perfil TORCH en paciente con mononucleosis Epstein-Barr negativa nos permite analizar múltiples infecciosas que habitualmente pueden dar esta sintomatología, especialmente el citomegalovirus y en menor proporción *T. gondii*. Como se explicará mas adelante, al realizar dos perfiles TORCH fue posible determinar la infección aguda por *T. gondii* en este paciente.

La toxoplasmosis es una infección ocasionada por *T. gondii* que es un parásito intracelular obligado, facultativo, de ciclo polixeno y de distribución mundial, que infecta mamíferos terrestres, acuáticos y aves. Debido a tratarse de una infección cosmopolita, los reportes epidemiológicos varían con base en factores culturales, económicos, geográficos y climáticos, encontrándose una seroprevalencia del 10-20% en la población de Estados Unidos³ y hasta cercana al 80% en ciertas regiones como Brasil, Madagascar, Gabón y Congo⁴. En México la seroprevalencia va del 15-50%, siendo mayor en las zonas costeras del país en estados como Tabasco (67.5%), Chiapas (5%) y Yucatán (25%), y menor en las zonas templadas⁵.

T. gondii presenta 3 estadios parasitarios en su ciclo biológico: taquizoíto, quiste tisular y ooquiste, siendo todas ellas infectantes para el huésped. Los mecanismos de transmisión pueden ser: por ingesta de agua o alimento contaminado con ooquistes que

son liberados exclusivamente en las heces de los felinos, que son los únicos huéspedes definitivos (esta fase parasitaria puede sobrevivir hasta un año en tierra húmeda y cálida, así como de los mantos acuíferos)⁶ y por la ingesta de carne cruda o mal cocinada con quistes tisulares presentes en animales de consumo humano principalmente cerdo y borrego⁷. La infección por taquizoítos es inusual, debido a que es una fase sumamente lábil, sin embargo, pueden estar presente en la leche sin pasteurizar y en otras secreciones animales como saliva, semen y esputo, la única infección por estas vías que se ha reportado es por la ingesta de leche de cabra. Los taquizoítos son los responsables de las infecciones congénitas al colonizar el tejido placentario e infecciones por punciones (p. ej., transfusiones sanguíneas o uso de drogas intravenosas)⁷⁻⁹.

Los receptores de órganos son otro grupo de pacientes que tiene alto riesgo de ser infectados, debido a que este parásito es capaz de formar quistes tisulares en prácticamente cualquier órgano. Debido al tropismo que presentan estos parásitos por el tejido muscular el trasplante de corazón presenta un mayor índice de infección de novo comparado contra los trasplantes hepáticos, renales o neurológicos⁸.

Por lo general, solo 20% los huéspedes inmunocompetentes presentaran algún tipo de sintomatología⁶, el cuadro clínico tiende a ser inespecífico y puede tener múltiples presentaciones de las cuales la más común es la presencia de fiebre, escalofríos, diaforesis y datos de infección de vías aéreas superiores. Entre los cuadros que ocurren con menor frecuencia se encuentran la uveítis posterior o corioretinitis en el 2% de las infecciones agudas¹⁰ y el síndrome mononucleósico.

En el caso de infecciones con una presentación similar al síndrome mononucleósico el hallazgo clínico más habitual es la presencia de linfadenopatía, por lo general a nivel cervical con asociación a cefalea, mialgias, faringitis, organomegalias (hepatomegalia y esplenomegalia) y conjuntivitis bilateral¹¹. El síndrome mononucleósico es una patología clínica típicamente asociado a infección por virus Epstein-Barr en pacientes que adquieren la infección aguda durante la segunda década de la vida, con un curso

El síndrome mononucleósico se presenta normalmente con dolor faríngeo y malestar, con la triada clásica de faringitis, fiebre y adenopatías. Tiende a generar afección a diferentes sistemas y su clínica es muy florida y con múltiples hallazgos los cuales están fuera del objetivo de esta revisión, pero entre los más reportados se encuentran el hepático y esplénico.

clínico variable, pero con resolución de alteraciones bioquímicas en el primer mes y resolución de adenopatías hasta en el tercer mes de evolución¹².

La etiología del síndrome mononucleósico, como se ha comentado previamente en 90% de los casos, corresponde a infección aguda por virus Epstein-Barr, sin embargo, 10% de los casos son secundarios a otros agentes infecciosos por lo cual son conocido como síndrome mononucleósico Epstein-Barr negativos o *anticuerpo heterófilo-negativo*. Entre las etiologías más habituales de esta variedad se encuentran las infecciones por citomegalovirus en el 7%, seguida de infección por *T. gondii* en 1% de los casos¹³.

El síndrome mononucleósico se presenta normalmente con dolor faríngeo y malestar, con la triada clásica de faringitis, fiebre y adenopatías¹². Tiende a generar afección a diferentes sistemas y su clínica es muy florida y con múltiples hallazgos los cuales están fuera del objetivo de esta revisión, pero entre los más reportados se encuentran el hepático y esplénico.

La afección de pruebas hepáticas es habitual en la mononucleosis siendo reportada hasta en el 80% de los infectados¹⁴, en un estudio realizado en una muestra de 95 pacientes de origen asiático con mononucleosis infecciosa aguda se apreció una asociación positiva con las enzimas hepáticas y una negativa en la disminución de la bilirrubina, esta significa que el presentar una elevación de ALT, AST y GGT fue sugestivo de diagnóstico de mononucleosis, mientras una disminución de bilirrubina total también fue sugestiva de este diagnóstico¹⁵. La afección hepática en el síndrome mononucleósico tiende a ser leve y por lo general autolimitada, sin bien existen reportes de falla hepática fulminante,

estos son pocos. La afección hepática es una de las diferencias importantes entre un síndrome mononucleósico por Epstein-Barr contra un por *T. gondii*, ya que en el segundo existen reportes de seropositividad a *T. gondii* y riesgo de desarrollar cirrosis, sobre todo en poblaciones de origen asiático donde 19.7% de los pacientes con afección hepática presentaron positividad para anti-IgG *Toxoplasma*¹⁶, y en origen árabe donde 32.8% fueron positivos¹⁷. En población mexicana la asociación con la cirrosis ha sido poco estudiada, siendo reportado por Alvarado-Esquivel et al. una seroprevalencia de 13.3% en un hospital de segundo nivel del estado de Durango¹⁸.

La esplenomegalia es un hallazgo típico –como en el caso de nuestro paciente– junto con la mononucleosis por Epstein-Barr, la complicación más temida es la ruptura esplénica traumática, debido a la alta mortalidad que acarrea. No existen reportes de prevalencia de esplenomegalia en mononucleosis Epstein-Barr negativas específicamente, pero en general se reporta una prevalencia del 25-75%¹⁹ con una duración media de 28-31 días para regresar a un tamaño normal^{20,21}. En estudios murinos con infección por *T. gondii* se ha apreciado que este crecimiento de la glándula esplénica se asocia con un aumento en las células T foliculares y centros germinales B los cuales generan una remodelación arquitectónica por medio de las linfoquinas alfa, beta y la quimiocina CXCL13, esto se ha asociado con un proceso de retardo en la producción de anticuerpos específicos contra el parásito, lo cual muestra un método de supervivencia inmunológico de este organismo con repercusiones clínicas²².

En este caso, el órgano que determinó el tratamiento del paciente fue el sistema muscular, la miositis por toxoplasmosis es rara, sin embargo, es una indicación de tratamiento. Los reportes de miositis han sido aislados y predominaron entre los años setenta y ochenta en pacientes con infección por VIH u otros factores para inmunodeficiencia^{23,24}. El diagnóstico no puede ser siempre establecido por biopsia; en una serie de casos, Gherardi et al. analizaron pacientes con IgG de *T. gondii* elevado, con mialgias y creatinincinasa muy elevada; se documentó el parásito en 60% de los pacientes, un dato característico era la marcada expresión del an-

Tabla 2. Recomendaciones de la CDC para interpretación del perfil de *Toxoplasma*

IgG	IgM	Interpretación
Negativo	Negativo	Sin infección
Negativo	Indeterminado	Posible infección temprana, repetir prueba
Negativo	Positivo	Posible infección aguda o falso positivo, confirmar conversión en 1-2 semanas
Indeterminado	Negativo	Indeterminado, repetir prueba
Indeterminado	Indeterminado	Indeterminado, repetir prueba
Indeterminado	Positivo	Posible infección aguda, repetir prueba
Positivo	Negativo	Infección > 6 meses
Positivo	Indeterminado	Infección > 1 año con probable IgM falso positivo, repetir prueba
Positivo	Positivo	Infección reciente en proceso de seroconversión

tígeno del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I²⁵, acompañado de inflamación perivascular por linfocitos T CD4+.²⁶

El diagnóstico del síndrome mononucleósico Epstein-Barr negativo por toxoplasmosis se realiza con las mismas pruebas que se realizan para toxoplasmosis, por recomendaciones del laboratorio de identificación de parásitos de impacto público (departamento del Center for Diseases Control and Prevention de los Estados Unidos) se debe de realizar un panel de IgG e IgM por colorimetría enzimática o por inmunofluorescencia. Para realizar el diagnóstico se deberá primero analizar el estado de la IgG para establecer seropositividad, en caso de ser negativa se deberá analizar la IgM la cual, debido a su alta sensibilidad, pero baja especificidad, se positiviza en infecciones por *T. gondii*, pero igualmente en estados inflamatorios. En caso de tener una IgM positiva se deberá de obtener una nueva muestra a las 2 semanas, si la IgM ha negativizado e IgG es positiva esto es compatible con una infección aguda por *T. gondii*, en caso de persistir positiva la IgM sin positivización de IgG se debe tomar como un falso positivo²⁷. En el caso de nuestro paciente se logró confirmar por este método la infección aguda por *T. gondii*, ya que presentó IgM positiva en su primer perfil con una inmunokonversión a IgG en el segundo (para más información en la interpretación del panel de *T. gondii* ver la **tabla 2**).

El tratamiento de la infección por *T. gondii* en pacientes inmunocompetentes es un tema controver-

sial, ya que se considera con una alta posibilidad de ser autolimitada y el tratarla es con base en recomendaciones de expertos (síntomatología insidiosa o complicaciones). El tratamiento habitualmente referido es la combinación pirimetamina-sulfadiazina o atovacuona, o leucovorin o azitromicina. Sin embargo, su disponibilidad en México es complicada, el uso de trimetoprim-sulfametoxazol por 3 a 4 semanas ha demostrado ser útil en paciente inmunocompetentes²⁸.

En el ámbito de la prevención, la ingesta de productos derivados de animales es un factor importante que se debe de considerar. Los quistes tisulares permanecen viables en carnes refrigeradas (1-6 °C) y procesadas hasta por 3 semanas, por lo cual es recomendable una congelación a -12 °C durante 72 horas para lograr erradicarlos. En el caso de ser sometida a temperaturas elevadas se recomienda una temperatura de mínimo 67 °C para destrucción inmediata de los quistes, en temperaturas menores amerita mayor tiempo de exposición como 4 a 5 minutos con 60 °C⁷.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el síndrome mononucleósico es una afección habitual de identificar, mientras la mayoría de estos síndromes eran causados por el virus de Epstein-Barr, se debe de considerar la posibilidad de otras etiologías (como *T. gondii*) debido a las diferentes complicaciones a las que se pueden asociar y opciones terapéuticas que se les puede ofrecer.

En el caso particular de la infección por *T. gondii* hay riesgo de presentar alteraciones musculares, pericárdicas/miocárdicas o hepáticas que tendrían indicación de tratamiento con antibiótico.

Conflicto de intereses y comité de ética

Se declara que ninguno de los dos autores recibe monetización o gratificaciones por la industria farmacéutica o de biodiagnóstico, y no existen conflictos de interés. El paciente dio su consentimiento informado aprobatorio para la publicación de imágenes, estudios e historia clínica sin revelar su identidad. La publicación se apeg a los estatutos establecidos en la declaración de Helsinki. ●

REFERENCIAS

1. Branson BM, Stekler JD. Detection of acute HIV infection: We can't close the window. *J Infect Dis* 2012;205(4):521-4.
2. Malm K, Von-Sydow M, Andersson S. Performance of three automated fourth-generation combined HIV antigen/antibody assays in large-scale screening of blood donors and clinical samples. *Transfus Med*. 2009;19(2):78-88.
3. Jones JL, Kruszron-Moran D, Sanders-Lewis K, Wilson M. *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999-2004, decline from the prior decade. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(3):405-10.
4. Pappas G, Roussos N, Falagas ME. Toxoplasmosis snapshots: global status in *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol*. 2009;39(12):1385-94.
5. Hernández-Cortazar I, Acosta-Viana KY, Ortega-Pacheco A, Guzman-Marin E, Aguilar-Caballero AJ, Jimenez-Coello M. Toxoplasmosis in Mexico: epidemiological situation in humans and animals. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57(2):93-103.
6. Carrada-Bravo T. Toxoplasmosis: parasitosis reemergente del nuevo milenio. *Rev Latinoam Patol Clin*. 2005;52(3):151-62.
7. Robert-Gagneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):264-96.
8. Rynning FW, McLeod R, Maddox JC, Remington JS. Probable transmission of *Toxoplasma gondii* by organ transplantation. *Ann Intern Med*. 1979;90(1):47-9.
9. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol*. 2000;30(12-13):1217-58.
10. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part 1: epidemiology and course of disease. 2003;136(6):973-88.
11. McCabe RE, Brooks RG, Dorfman RF, Remington JS. Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. *Rev Infect Dis*. 1987;9(4):754-74.
12. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious Mononucleosis. *NEJM*. 2010;27;362(21):1993-2000.
13. Evans AS. Infectious mononucleosis and related syndromes. *Am J Med Sci*. 1978;276(3):325-39.
14. Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Falagas ME. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis. *Curr Opin Hematol*. 2012;19(1):14-20.
15. Zhang L, Zhou P, Meng Z, Pang C, Gong L, Zhang Q, et al. Infectious mononucleosis and hepatic function. *Exp Ther Med*. 2018;15(3):2901-9.
16. Tian AL, Li GX, Elsheikha HM, Gardner DS, Zhang XY, Dong W, et al. Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* infection in patients with liver disease in eastern China. *Epidemiol Infect*. 2017;145(11):2296-302.
17. Abd El-Rehim El-Henawy A, Abdel-Razik A, Zakaria S, Elhammady D, Saudy N, Azab MS. Is Toxoplasmosis a potential risk factor for liver cirrhosis. *Asian Pac J Trop Med*. 2015. 8(10):784-91.
18. Alvarado-Esquivel C, Torres-Berumen JL, Estrada-Martínez S, Liesenfeld O, Mercado-Suarez MF. *Toxoplasma gondii* infection and liver disease: a case-control study in a northern Mexican population. *Parasit Vectors*. 2011;13;4:75.
19. Noble J. Infectious mononucleosis. Textbook of primary care medicine. 3er ed. New York, NY: Mosby; 2001.
20. Dommerby H, Stanferup SE, Stangerup M, Hancke S. Hepatosplenomegaly in infectious mononucleosis, assessed by ultrasound scanning. *J Laryngol Otol*. 1986;100:573-9.
21. Rea TD, Russo JE, Katon W, Ashley RL, Buchwald DS. Prospective study of the natural history of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *J Am Board Fam Pract*. 2001;14(4):234-42.
22. Glatman-Zaretsky A, Silver JS, Siwicki M, Durham A, Ware CF, Hunter CA. Infection with *Toxoplasma gondii* alters lymphotoxin expression associated with changed in splenic architecture. *Infect Immun*. 2012;80(10):3602-10.
23. Flament-Durand J, Coers C, Waelbroeck C. Toxoplasmic encephalitis and myositis during treatment with immunodepressive drugs. *Acta Clin Belg*. 1967;22(1):44-54.
24. Greenlee JE, Johnson WD, Campa JF, Adelman LS, Sande MA. Adult toxoplasmosis presenting as polymyositis and cerebellar ataxia. *Ann Intern Med*. 1975;82(3):367-71.
25. Gherardi R, Baudrimont M, Lionnet F, Salord JM, Duviol C, Michon C, et al. Skeletal muscle toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and pathological study. *Ann Neurol*. 1992;32(4):535-42.
26. Matsubara S, Takamori M, Adachi H, Kida H. Acute toxoplasma myositis: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Acta Neuropathol*. 1990;81(2):223-7.
27. Centers for Disease Prevention and Control. Actualizado diciembre 18, 2017. *Toxoplasma gondii*. [Consultado: octubre 2, 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html>.
28. Alavi SM, Alavi L. Treatment of toxoplasmic lymphadenitis with co-trimoxazole: double-blind randomized trial. *Int J Infect Dis*. 2010;14:3e67-9.