

## Médica Sur

Volumen **10**  
Volume

Número **2**  
Number

Abril-Junio **2003**  
April-June

*Artículo:*

### Mononucleosis infecciosa

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

Otras secciones de  
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in  
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

# Mononucleosis infecciosa

Diana S Vera-Izaguirre,\* Norberto C Chávez-Tapia,\* Javier Lizardi-Cervera,\* Nahum Méndez-Sánchez\*\*

## Resumen

La mononucleosis infecciosa (MI) puede ser ocasionada por diversos virus predominantemente el virus de Epstein-Barr, descubierto hace 36 años por Epstein, Achong y Barr. El VEB se ha asociado a procesos neoplásicos predominantemente en pacientes inmunosuprimidos. Tiene una alta prevalencia infectando al 90% de la población con tendencia a la cronicidad; es común en adolescentes y adultos. Se caracteriza clínicamente por faringitis, fiebre, y linfadenopatía; serológicamente hay aparición de anticuerpos heterófilos y hematológicamente por la presencia de leucocitos mononucleares con monocitos atípicos. Dentro de las complicaciones se encuentran anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia y en casos raros síndrome hematófagocítico y ruptura esplénica. También puede haber alteraciones neurológicas, hepáticas, renales, cardíacas y pulmonares pudiendo llegar hasta la obstrucción de la vía aérea. Los pacientes con MI sólo requieren tratamiento sintomático y el uso de antibióticos debe limitarse al tratamiento de infecciones bacterianas. El aciclovir es efectivo en el tratamiento de la leucoplasia oral vellosa; se pueden utilizar otros antivirales en la MI con adecuados resultados. El uso de esteroides es controversial. La vacunación puede ser útil en pacientes de alto riesgo como receptores de trasplantes, portadores de síndromes linfoproliferativos asociados al X y habitantes de áreas endémicas de linfoma de Burkitt o carcinoma nasofaríngeo.

**Palabras clave:** Mononucleosis, virus Epstein-Barr, fiebre.

## Introducción

La enfermedad paradigmática asociada con el virus Epstein-Barr (VEB) es la mononucleosis infecciosa (MI). La etiología de la MI está adjudicada por décadas al VEB como principal agente involucrado; sin embargo citomegalovirus (CMV), virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y *Toxoplasma gondii* son causas infrecuentes de la enfermedad parecida a mononucleosis.<sup>1</sup>

Las descripciones más tempranas del síndrome clínico ahora conocido como MI son atribuidas a Filatov, pediatra ruso, quien publicó sus observaciones en 1885<sup>2</sup> y a Emil Pfeiffer médico alemán cuyo reporte fue publicado 4 años más tarde. Pfeiffer describió 2

## Abstract

*The infectious mononucleosis (IM) etiology its attributed to several virus, mainly Epstein-Barr virus (EBV), discovered by Epstein, Achong and Barr 36-years ago. EBV has been associated to malignancy in patients with immunodeficiency. Its prevalence is higher than 90% and maintain persistent infection; its very common in young adults and adolescents. Acute illness is characterized clinically by sore throat, fever, and lymphadenopathy; in serology there are heterophile antibody, in peripheral blood are leucocytes with atypical monocytes. Potential complications are hemolytic anemia, thrombocytopenic purpura, and rarely hemophagocytic syndrome and splenic rupture. Neurologic symptoms, lung and cardiac manifestations could be founded in IM, until airway obstruction. Treatment of EBV-associated acute IM is primarily supportive. Acyclovir is useful to treat oral hairy leukoplakia; other antivirals are useful too. Corticosteroids utilities are controversial. Prevention with vaccine is recommended in transplant receptors, patients with lymphoproliferative syndromes associated to X and endemic population of Burkitt lymphomas and nasopharyngeal carcinoma.*

**Key words:** Mononucleosis, Epstein-Barr virus, fever.

formas de este proceso que llamó “fiebre glandular” (caracterizada por un episodio corto de fiebre con adenopatía cervical) o “Drusenfieher” (enfermedad más prolongada con duración de 8 a 10 días, acompañada de: fiebre, linfadenopatía, faringitis y organomegalia).<sup>3</sup> En 1920, Sprunts y Evans emplearon por primera vez el término “Mononucleosis infecciosa”, describiendo algunos de los cambios hematológicos asociados, incluyendo la presencia de linfocitosis.<sup>3</sup> En 1932 Paul y Bunnell describieron la elevación de los anticuerpos heterófilos en la MI, observación que continúa siendo la prueba diagnóstica más usada en la actualidad.<sup>3,4</sup> Sin embargo no fue hasta 1968 que el VEB fue identificado como causa de MI.<sup>4</sup>

El VEB fue descubierto hace 36 años por microscopía electrónica en células cultivadas de tejido con linfoma de Burkitt, por Epstein, Achong y Barr. El DNA del VEB fue detectado en tejidos de pacientes con carcinoma nasofaríngeo en 1970.<sup>2,4,5</sup> En 1980 se observó que el VEB estaba asociado con el linfoma no Hodg-

\* Departamento de Medicina Interna.

\*\* Departamento de Investigación Biomédica.  
Fundación Clínica Médica Sur. México D.F.

kin y la leucoplasia vellosa oral en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.<sup>5,6</sup>

El VEB tiene una alta prevalencia, infectando el 90% de la población, con tendencia a la cronicidad, frecuentemente con un curso asintomático.<sup>1,5</sup> El VEB está muy relacionado con los virus presentes en los primates del viejo mundo, incluyendo chimpancés y el mono *rhesus*.<sup>5</sup>

La respuesta del huésped depende de la integridad de su estado inmunológico; por lo que una respuesta inefectiva ocurre en personas con inmunodeficiencia congénita o adquirida, permitiendo una gran proliferación de las células B (CB) infectadas. En contraste el predominio de la infección en adolescentes y adultos y la capacidad de experimentar una infección sintomática (características del síndrome mononucleósico) sugieren que la respuesta exagerada del huésped contra el VEB conduce al desarrollo de enfermedad.<sup>1</sup>

### Características virológicas

#### Replicación

El VEB es miembro de la familia de herpes virus, constituida por el herpes virus simple (HVS) 1 y 2, varicela zoster (VZV), y CMV.<sup>4</sup> Los herpes virus son subclasificados en familias  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  basadas en el hospedero, tropismo del tejido y otras propiedades. La patogénesis de las infecciones por herpes virus incluye una destrucción directa del tejido (HSV, VZV, CMV), respuesta inmunopatológica del virus (VEB y VZV) y promoción de la transformación viral (VEB). El VEB es un herpes virus  $\gamma$  linfotrófico que infecta y se replica en las células epiteliales y linfocitos B (infección lítica), estableciendo infección latente sólo en los linfocitos B.<sup>4</sup>

El genoma viral es encajonado dentro de una nucleocápsula, la cual es rodeada por una envoltura viral. Antes de que el virus entre a la CB, la glicoproteína principal de envoltura gp350 se une al receptor viral, la molécula CD21 (receptor complementario C3d) en la superficie de la CB. Otros factores asociados al desarrollo de infección son, el complejo mayor de histocompatibilidad clase II que sirve como cofactor para la infección de las CB. Los pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, presentan falta de CB maduras y no pueden ser infectadas con el virus tanto *in vivo* como *in vitro*.<sup>5,7</sup>

El genoma del VEB consiste en una molécula lineal de DNA que codifica cerca de 100 proteínas virales, las cuales son importantes para la regulación de

la expresión de genes virales. La infección de las células epiteliales por el VEB *in vitro*, ocasiona replicación activa, con la producción de partículas virales, y lisis de la célula. En contraste la infección de la CB por el VEB *in vitro*, ocasiona infección latente e inmortalización de las células. Después de la infección de las CB, el genoma lineal se torna circular, formando un episoma, manteniéndose usualmente latente.<sup>5</sup>

La infección en humanos por el VEB usualmente ocurre por contacto con secreciones orales. El virus se replica en las células epiteliales de la orofaringe; considerándose el sitio primario de infección, aunque puede surgir por otro tipo de contacto.<sup>5,6</sup>

#### Infección latente

Las CB de memoria pueden ser el sitio de persistencia del VEB, en adultos normales de 1 a 50 CB por millón en la circulación son infectadas por el VEB, y el número de células infectadas latentes permanece estable por varios años.<sup>5</sup>

De los casi 100 genes virales expresados durante la replicación, sólo 10 se expresan en las infecciones latentes de las CB *in vitro*, expresando dos tipos de RNA no mensajero, seis proteínas nucleares, y dos proteínas de membrana (*Figura 1*).<sup>5</sup>

El antígeno nuclear de la proteína del VEB (EBNA-1), es una proteína que se une al DNA viral y permite que el genoma del VEB se mantenga como episoma en la CB. El EBNA-2 regula la expresión de las proteínas de latencia de membrana LMP-1 y LMP-2, así como las proteínas celulares que contribuyen al crecimiento y transformación de las CB. La proteína EBNA-3 regula también la expresión de los genes celulares. La LPM-1 actúa como oncogen, y la expresión de esta proteína en ratones transgénicos favorece el desarrollo de linfomas de CB, ésta se une a varios de los receptores de los factores de necrosis tumoral *in vitro* y a células de linfoma *in vivo*. Esto ocasiona la activación del factor nuclear de transcripción  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) *in vivo* e *in vitro*, activación de c-jun, regulación de moléculas de adhesión, producción de citocinas y proliferación de CB.<sup>5</sup>

El RNA no mensajero del VEB (EBER) no codifica proteínas, pero son parte importante de la oncogénesis y resistencia a la apoptosis. El RNA BARF0, ha sido detectado en las CB infectadas de forma latente. Las enfermedades asociadas al VEB generalmente muestran una expresión viral genética limitada a 1 de 3 patrones: 1) EBNA-1 y EBER, 2) EBNA-1, LMP-1,



BARF1 evitan la detección del virus por el sistema inmune del huésped durante la infección aguda por VEB o su reactivación. Las proteínas virales son normalmente degradadas por los proteosomas o péptidos para su presentación a células T citotóxicas, la habilidad de EBNA-1 para inhibir su degradación puede permitir que la proteína evite esta trituración y así la activación de las células T citotóxicas.<sup>1</sup>

El VEB codifica al menos 2 proteínas que inhiben la apoptosis. La proteína BHRF1 del VEB es homóloga de la proteína humana bcl-2, la cual bloquea la apoptosis, donde la LMP-1 del VEB regula la expresión de ésta y varias proteínas celulares que inhiben la apoptosis, incluyendo A20.

### Mononucleosis infecciosa

La mononucleosis clásica o típica es una enfermedad linfoproliferativa, aguda, común en adolescentes y adultos, caracterizada clínicamente por faringitis, fiebre, y linfadenopatía; serológicamente por la aparición de anticuerpos heterófilos; y hematológicamente por leucocitosis mononuclear con linfocitos atípicos.<sup>1,3,5,8</sup>

Los linfocitos atípicos son células T primarias, muchas de las cuales responden a la infección de CB por el VEB. La mayoría de los síntomas son atribuidos a la proliferación y activación de las células T en respuesta a la infección. La activación de las CB por el VEB, con la producción resultante de anticuerpos policlonales, causa elevaciones en los títulos de anticuerpos heterófilos y ocasionalmente de las aglutininas frías, crioglobulinas, anticuerpos antinucleares, o factor reumatoide.<sup>5</sup>

### Epidemiología

#### *Edad*

La MI ocurre en todas las edades, pero la mayoría de los casos se presentan durante la adolescencia o adultez temprana.<sup>1</sup>

La edad del paciente tiene una profunda influencia sobre la expresión clínica de la infección clínica del VEB.<sup>4</sup> En niños menores de 5 años, la infección primaria por VEB es frecuentemente asintomática, con síntomas inespecíficos de infección del tracto respiratorio superior.<sup>2,5,8</sup> Los niños pequeños tienden a presentar con mayor frecuencia signos como rash, neutropenia o neumonía y los anticuerpos heterófilos son negativos en cerca de la mitad de los casos. Conforme se incrementa la edad hay una enfermedad más sintomática con aumento en la positividad serológica; a los 25 años de edad la mayoría de las personas son seropositivas y no susceptibles de re-infección.<sup>1</sup>

En países desarrollados, la infección por VEB ocurre en la niñez avanzada y adultos jóvenes.<sup>2,3</sup> En ciudades con altos grados de higiene, como EUA y oeste de Europa, donde la infección se puede retrasar hasta la edad adulta temprana, la MI es más prevalente.<sup>1,4</sup>

En contraste en países en vías de desarrollo la infección por el VEB se ocurre en edades más tempranas,<sup>3</sup> un gran porcentaje de la población de países subdesarrollados se infecta antes de la adolescencia. Por lo que la infección sintomática es infrecuente en estas ciudades.<sup>1</sup>

La infección por mononucleosis-like puede ocurrir más de una vez, pero estos episodios generalmente no son causados por el resurgimiento de la actividad viral. La reactivación de la enfermedad aparece exclusivamente en los receptores de trasplantes, nunca se ha confirmado un caso de una reactivación sintomática de la enfermedad por VEB en personas sanas.<sup>1</sup>

#### *Transmisión*

Los humanos son el único reservorio natural para el VEB.<sup>4</sup> Debido a la frágil envoltura del herpes virus, éste no sobrevive por mucho tiempo en el ambiente, por lo que la transmisión requiere exposición a un virus fresco contenido en los líquidos corporales, como secreciones orales, genitales, de la mucosa rectal, del tracto respiratorio o sangre, no transmitiéndose por fomites o en aerosoles.<sup>2,4</sup>

Las glándulas salivales son reconocidas como reservorios y participan en la transmisión del virus por vía orofaríngea. ("enfermedad del beso").<sup>3</sup> La diseminación viral es sostenida por meses después de la infección y después cae gradualmente, en el 15 al 20% de los individuos afectados, se puede recuperar el virus en saliva. En individuos inmunocomprometidos (receptores de trasplante y pacientes con SIDA) se observa una alta diseminación.<sup>1</sup>

Hay evidencia sobre la presencia del virus en el epitelio cervical y semen, pero la transmisión sexual no ha sido probada. El intercambio de saliva podría ser suficiente para explicar la transferencia del VEB a las parejas de los afectados y la correspondiente dificultad de transmitir el virus en el hogar, hospital o cuartos confinados. El virus puede ser transmitido a receptores susceptibles por transfusiones sanguíneas o trasplantes de médula ósea, pero es rara dicha transmisión.<sup>1,3</sup>

*Periodo de incubación*

El periodo de incubación es de 3 a 7 semanas,<sup>1-3</sup> pero puede prolongarse hasta 30 ó 50 días,<sup>4</sup> con una duración de la fase sintomática de 2 a 4 semanas.<sup>6</sup>

*Patogénesis*

El VEB primero infecta y se replica en las células epiteliales de la orofaringe después infecta a las CB, las cuales pueden diseminar el virus a través del sistema linforreticular. Las CB infectadas se transforman a células plasmáticas, las cuales secretan una serie de inmunoglobulinas, incluyendo anticuerpos heterófilos, anticuerpos específicos de los Ag de VEB y varios anticuerpos. La activación policlonal inducida por el VEB de las CB también conduce a un incremento en las concentraciones séricas de inmunoglobulinas G, A y M. Las CB infectadas inducen la proliferación de los linfocitos T, particularmente las células T citotóxicas o supresoras, manifestándose por la linfocitosis atípica periférica.<sup>2,4</sup> La proliferación de las células T reactivas y las CB infectadas conducen a linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. En huéspedes inmunocompetentes con infección primaria por el VEB, sólo una pequeña proporción de linfocitos que infiltra el sistema reticuloendotelial son infectados activamente, donde la mayoría de las células son linfocitos T reactivos.

El espectro de la infección por EBV incluye una infección asintomática, enfermedad febril no específica, mononucleosis infecciosa con o sin complicaciones, infección primaria con manifestaciones sistémicas y desórdenes linfoproliferativos.<sup>4</sup>

**Manifestaciones clínicas**

Basado en la sintomatología predominante, Tidy clasificó la MI en 3 síndromes: 1) anginosa, 2) tifoidea y 3) glandular. La *MI anginosa* se caracteriza por la tríada clásica: elevación abrupta de la temperatura, faringoamigdalitis exudativa con marcado edema faríngeo, y linfadenopatía. La fiebre alta y prolongada es el principal síntoma de la *MI tifoidea*, con faringitis leve y aparición tardía de linfadenopatía. La *MI glandular* se distingue por una faringitis moderada, fiebre de menor magnitud y una marcada linfadenopatía desproporcionada al grado de faringitis.<sup>4</sup>

El diagnóstico de la MI puede ser retardado cuando las manifestaciones inusuales predominan, como el do-

lor abdominal a causa de la adenopatía mesentérica o tos con evidencia de linfadenopatía mediastinal.<sup>4</sup>

*Síntomas*

Las manifestaciones clínicas típicas de la MI son: 1) faringitis, 2) fiebre, y 3) linfadenopatía (*Cuadro I*) en más del 50% de los casos,<sup>1,2,5,6</sup> siendo el síntoma

**Cuadro I. Características clínicas y de laboratorios en la infección por el VEB.<sup>8</sup>**

<b>Clínicas</b>
Fiebre
Faringitis
Linfadenopatía
<b>Hematológicas</b>
Más del 50% de células mononucleares
Más del 10% de células atípicas
<b>Serológicas</b>
Apariencia transitoria de anticuerpos heterófilos
Anticuerpos permanentes de EBV

**Cuadro II. Presentación de síntomas en la MI.**

Síntoma	% de aparición
Faringitis	82%
Malestar general	57%
Cefalea	51%
Anorexia	21%
Mialgias	20%
Escalofríos	16%
Náusea	12%
Molestias abdominales	9%
Tos	5%
Vómito	5%
Artralgias	2%

**Cuadro III. Diagnóstico diferencial de los pacientes con linfadenopatía.**

Enfermedades	Ejemplos
Malignas	Linfomas, leucemias, neoplasias de piel, sarcoma de Kaposi, metástasis
Infecciosas	Brucelosis, enfermedad por arañazo de gato, CMV, infección primaria por VIH, linfogranuloma venéreo, MI, faringitis, rubéola, tuberculosis, turalemia, fiebre tifoidea, sífilis, hepatitis viral
Autoinmune	Lupus, artritis reumatoide, dermatomiositis, síndrome de Sjögren
Misceláneas/Inusuales latrogénicas	Enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, Enfermedad del suero, medicamentos

más frecuente faringitis, que puede llegar a ser muy severa.<sup>8</sup> El inicio puede ser abrupto, pero generalmente presentan síntomas prodrómicos como escalofríos, diaforesis, febrícula, anorexia y malestar. Es común la pérdida del gusto por el consumo de tabaco al inicio de la enfermedad, pero no es específico de MI, puede haber cefalea retro-ocular, mialgias, sensación de plenitud abdominal entre otros (*Cuadro II*).<sup>2,8</sup>

### Signos

La fiebre se presenta en más del 90% de los pacientes con MI, usualmente en picos, por la tarde, con valores de 38 a 39°C, aunque puede ser hasta de 40°C. En la mayoría de los casos la fiebre se resuelve en un periodo de 10 a 14 días.<sup>2,4,6,8</sup>

El rash puede ser macular, eritematoso, petequial, escarlatiforme, urticarial, herpético o parecido al eritema multiforme, que involucra predominantemente las extremidades superiores y el tronco, observándose en el 5% de los pacientes.<sup>2,6,8</sup> La administración de ampicilina produce prurito y una erupción eritematosa, maculopapular en el 90 al 100% de los pacientes, y puede persistir aun después de la suspensión del antibiótico.<sup>4,6,8</sup> La ampicilina produce rash en 3 hasta el 22% de los individuos sanos sin EVB. Usualmente se acompaña de fiebre y prurito, en casos severos, edema de labios y párpados, diarrea y artralgias; la reacción generalmente ocurre de 7 a 10 días después del inicio del antibiótico.<sup>2,6</sup>

La MI también está asociada aunque en menor frecuencia (5%) con el desarrollo de urticaria transitoria por frío y casos severos de anafilaxia. Se ha demostrado que ciertos factores relacionados con el frío, como las crioglobulinas, criofibrinógenos y hemolisinas frías juegan un papel en la inducción de la activación del complemento con la subsecuente degranulación de las células mastoides y la resultante formación de urticaria.<sup>6</sup>

En 1998 se describió el desarrollo de úlceras nasales y orales, vasculitis leucocitoclástica y glomerulonefritis mediada por complejos inmunes en el contexto de MI por el VEB.<sup>6</sup>

El eritema nodoso que se presenta como múltiple, doloroso, en las extremidades inferiores ha sido reportado en asociación con la MI.<sup>6</sup> La génesis de este fenómeno puede ser de tipo inmunológico. Se han reportado exacerbaciones del acné vulgar ya pre-existente como respuesta a la confirmación clínica y serológica de la infección aguda del VEB. La infección del VEB causa depresión del sistema inmune por lo que

se exacerbaban lesiones pre-existentes en piel. La MI se ha vinculado con el desarrollo de úlceras genitales después de que otras causas han sido excluidas. Las lesiones son de color café en los labios menores que eventualmente desarrollan en úlceras. Las especulaciones acerca del modo de transmisión en las ulceraciones genitales incluyen la introducción del virus dentro del área genital a través del contacto orogenital, sugerido por la recuperación de VEB en los cultivos de las úlceras genitales.<sup>6</sup>

Se ha reportado edema periorbital en un tercio de los casos pero su prevalencia es variable.<sup>2,8</sup> La faringitis es de tipo difuso con exudado amigdalino,<sup>2</sup> generalmente se presenta crecimiento amigdalino que cruza la línea media, en la mayoría de los pacientes. La faringe es eritematosa con exudado en casi un tercio de los pacientes, se observan petequias en el paladar en el 25 al 60% de los casos, pero no son diagnósticas de MI,<sup>5,8</sup> son usualmente múltiples, de 1 a 2 mm de diámetro, simétricas.

La adenopatía posterior es común, siendo también frecuente la adenopatía submandibular y anterior, cervical anterior y posterior, así como la axilar e inguinal. Los ganglios individuales son frecuentemente móviles, no son espontáneamente dolorosos, con leve dolor a la palpación.<sup>2,8</sup>

La linfadenopatía, la cual se define como una anomalía en el tamaño o características de los ganglios linfáticos, es causada por la invasión o propagación de células inflamatorias o neoplásicas dentro del ganglio. Esto resulta en una gran variedad de procesos: malignos, infecciosos, autoinmunes, misceláneos o iatrogénicos, por lo que se debe descartar todas estas causas de linfadenopatía durante el abordaje del paciente con MI (*Cuadro III*).<sup>7</sup>

La exploración pulmonar y cardiaca generalmente son normales. En abdomen se puede encontrar hepatomegalia en el 10 al 15% de los casos, pudiendo existir ligero dolor a la percusión.<sup>2,5,8</sup> La ictericia se presenta en aproximadamente el 5% de los casos, esplenomegalia en cerca de la mitad de los casos, es máxima al inicio de la segunda semana y presenta regresión en los siguientes 7 a 10 días.<sup>2,8</sup> La exploración neurológica es generalmente normal, a pesar de las complicaciones ocasionales pueden ocurrir.<sup>8</sup>

### Curso clínico

La mayoría de los casos de MI se resuelve espontáneamente en un periodo de 2-3 semanas. La faringitis

se mantiene por máximo 3 a 5 días y después se resuelve gradualmente en el transcurso de una semana a 10 días. Los pacientes se mantienen febriles por un periodo de 10 a 14 días, pero en los últimos 5 a 7 días, la fiebre es usualmente de bajo grado y asociada a un bajo porcentaje de morbilidad. La postración asociada con la MI, es generalmente más gradual en su resolución. Como la enfermedad se resuelve, los pacientes frecuentemente tienen días de bienestar asociados a días con presencia de recaídas y aparición de los síntomas.<sup>8</sup>

### Infección de EBV crónica o persistente

Se ha sugerido que la persistencia de la infección por el VEB es una causa frecuente de fatiga y malestar en adultos jóvenes y de mediana edad. Se ha asociado un incremento en la infección del VEB con un síndrome caracterizado por fatiga, odinofagia, disfunción cognitiva leve y mialgias inicialmente notadas en asociación con un incremento aparente en los títulos de los anticuerpos del VEB y de los antígenos tempranos. Estos reportes han incluido primariamente a adultos jóvenes, con predominio en mujeres, quienes adquieren síntomas inespecíficos más complejos que los prodrómicos de la MI (conociéndose como síndrome de MI crónica y síndrome de fatiga crónica). Los pacientes se pueden diferenciar del síndrome de fatiga crónica por la presencia de síntomas y signos objetivos y por la extrema anormalidad de los hallazgos serológicos VEB específicos.<sup>8</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico de la MI es clínico, pero las pruebas de laboratorio son esenciales para la confirmación de la causa o determinar el diagnóstico en presentacio-

nes atípicas. Existen ensayos de cultivos indirectos con aislamiento del VEB, estas pruebas involucran la inoculación de los líquidos corporales (saliva) infectados por VEB dentro de CB no infectados, como de la sangre del cordón umbilical humano. Si el VEB está presente, los linfocitos del cordón umbilical serán infectados, manifestando transformación de los linfocitos a células inmortales. El aislamiento del VEB no indica necesariamente infección primaria aguda y puede reflejar una diseminación intermitente prolongada seguida de una infección primaria o latente. La infección primaria del VEB está asociada con la aparición y persistencia de los anticuerpos específicos del VEB y la aparición transitoria de los anticuerpos heterófilos no específicos.<sup>4</sup>

Debido a la dificultad en realizar el aislamiento del VEB y la interpretación de estos resultados así como la falta de disponibilidad para la detección rápida del antígeno (PCR), las pruebas serológicas son fundamentales para el diagnóstico de infección por VEB. El entendimiento de los principios básicos del diagnóstico por laboratorio de la infección por VEB es crucial para el uso apropiado de la interpretación de estas pruebas (Cuadro IV).

### Respuesta para anticuerpos heterófilos

La asociación de la respuesta de los anticuerpos heterófilos durante la fase aguda de la MI fue observada por Paul y Bunnell en 1932. Los anticuerpos heterófilos son llamados así porque ellos pueden reaccionar con antígenos de especies no relacionadas.

Los anticuerpos heterófilos no son reactantes específicos en contra del VEB, están presentes en el 60 a 70% de los pacientes en la primera semana de la enfermedad clínica y en 80 al 90% en la tercera o cuarta semana. Los anticuerpos heterófilos son transitorios

Cuadro IV. Diagnóstico por laboratorio de la infección por VEB.

Categoría general	Metodología específica	Ventajas	Desventajas
Aislamiento del virus	Transformación de linfocitos B del cordón umbilical a células inmortales	Específico	Difícil de realizar, no disponible, no distingue de la infección primaria de la latente
Detección de antígeno	Ácidos nucleicos de VEB (PCR), antígenos de VEB (immunoblot)	Específico	No disponible
Respuesta de Ac heterófilos (IgM)	Cuantitativo P-B-D, microtitulación, cualitativo, aglutinación, hemaglutinación, ELISA	Rápido y efectivo, costoso	No específico, insensible, falsos negativos en niños
Ensayos específicos de VEB	IFA indirecta, EIA	Específica, sensible	Labor intensiva, mayor costo

PCR, reacción en cadena de polimerasa; P-B-D, prueba diferencial de Paul-Bunnell-Davidson; ELISA, ensayo por inmunoabsorbencia ligado a enzimas; IFA, ensayo por inmunofluorescencia; EIA, inmunoensayo enzimático.



y desaparecen en un lapso de 3 meses y en la mayoría de los pacientes persisten hasta por 12 meses. Aproximadamente del 15 al 20% de los pacientes con VEB asociado a MI tienen negatividad para anticuerpos heterófilos. Este porcentaje es mayor en pacientes menores de 4 años de edad, siendo de hasta el 50%. A pesar de que se pueden producir en una gran variedad de enfermedades como parotiditis, malaria, rubéola y linfoma, las concentraciones son mucho menores que las presentes en pacientes con MI.<sup>4</sup>

Los métodos para detección de los anticuerpos heterófilos incluyen el ensayo de aglutinación de microtitulación modificado de Paul-Bunnell (cuantitativa) y varios ensayos de "monospots" (cualitativa). El monospot es una prueba que requiere 120 segundos para realizarse, mientras la pruebas de anticuerpos heterófilos requiere 24 hrs.<sup>4</sup> El monospot tiene una sensibilidad y especificidad del 85% y 97% respectivamente, en pacientes mayores de 4 años de edad. Más del 15% de los pacientes que presentan MI con anticuerpos heterófilos negativos inicialmente, seroconvierten durante la segunda o tercera semana de la enfermedad. Las concentraciones del anticuerpo declinan después de la fase aguda de la enfermedad y permanecen detectables por un periodo de 9 meses. Por lo que una prueba de monospot no realiza diagnóstico de enfermedad activa.<sup>2</sup>

La prueba de elección para determinar infección aguda en un huésped inmunocompetente, y monitorizar la progresión de la enfermedad a través del tiempo es la serología específica de anticuerpos virales.<sup>6</sup>

El diagnóstico de la infección aguda por el VEB está basado en la presentación clínica y hallazgos de laboratorio, incluyendo linfocitosis absoluta con más del 10% de células atípicas, títulos de anticuerpos heterófilos  $\geq 1:56$  para la prueba tradicional de Paul Bunnell-Davidson o ensayos rápidos como la prueba de Mono-Latex.<sup>1</sup>

Se debe considerar la posibilidad de infección por VIH en pacientes de alto riesgo y que cuenten con diagnóstico previo de MI, especialmente cuando el diagnóstico estuvo basado en una prueba de anticuerpos heterófilos positivos.<sup>9</sup>

#### Respuesta de anticuerpos específica del VEB

La serología específica debe ser utilizada como diagnóstico de MI por VEB en pacientes que exhiben presentaciones atípicas, severas, o enfermedad prolongada con anticuerpos heterófilos negativos.<sup>2,3</sup>

El conocimiento de la naturaleza de los antígenos que inducen anticuerpos específicos contra el VEB es útil para la interpretación de la serología específica de EBV (Cuadro V). Estos antígenos son clasificados en tempranos, tardíos o latentes basados en la fase de replicación viral en la cual son producidos. Los antígenos tempranos (EA) son proteínas no estructurales expresadas en las células del hospedero infectadas tempranamente en el ciclo lítico por el VEB. Éstos son subclasificados en base a su distribución en las células del huésped y su estabilidad al tratamiento con metanol; el componente restringido (EA/R) es susceptible al metanol y es limitado a la región citoplasmática de las células infectadas, mientras el componente difuso (EA/D) es difusamente esparcido sobre el citoplasma y la membrana y es resistente al metanol. Los antígenos tardíos, son proteínas virales estructurales expresadas tardíamente en el ciclo lítico, incluyen el antígeno de la cápside viral (VCA) presente con las células infectadas, y el antígeno de membrana (MA) presente en la superficie de las células infectadas. Las células huésped infectadas por el VEB expresan en la fase latente un antígeno nuclear (EBNA).<sup>4</sup>

El anticuerpo IgM del contra VCA (anti-VCAo IgM anti-VCA) se produce durante la infección aguda, aparece en el inicio de los síntomas,<sup>2,4</sup> persiste por semanas a meses<sup>1,4,8</sup> y después desaparece de forma permanente,<sup>1,2,4</sup> por lo que su detección es evidencia presuntiva de infección primaria reciente.<sup>1</sup>

El anticuerpo IgG contra VCA (IgG anti-VCA) comienza a incrementarse poco después del inicio de los síntomas, alcanzando su pico máximo a los 2-3 meses, disminuyendo gradualmente, persistiendo durante toda la vida,<sup>4</sup> con títulos de 1:40 a 1:2560.<sup>1</sup>

Los anticuerpos contra EA (anti-EA) aparecen tempranamente en la infección, usualmente persisten por meses y pueden reaparecer en cualquier momento, como respuesta espontánea, no específica a diversos estímulos.<sup>2</sup> No siempre son detectables en las infec-

Cuadro V. Pruebas serológicas del VEB asociadas a MI.<sup>4</sup>

Anticuerpo	Aguda (0-3 meses)	Reciente (3-12 meses)	Pasada (> 12 meses)
VCA IgM	+	-	-
VCA IgG	+	+	+
EA (D o R)	±	±	-
EBNA	-	+	+
Heterófilo (IgM)	+	-	-

ciones primarias, siendo más común cuando hay anticuerpos contra EA/D. El anticuerpo IgG contra los antígenos tempranos comienza a elevarse con el inicio de los síntomas, las concentraciones pico se observan cerca de las 3 a 4 semanas después del inicio de los síntomas, tiempo en el cual los IgG anti EA declinan más rápidamente que los anticuerpos EA/R.

Los anticuerpos contra el EBNA (anti-EBNA), usualmente no aparecen hasta 2-4 semanas después del inicio de los síntomas, durante la convalecencia y persisten durante la vida. La ausencia de los anticuerpos detectables contra EBNA, junto con la presencia de IgM anti VCA es consistente con la infección primaria aguda.<sup>2,4</sup>

Debido a la presencia de falsos-positivos IgM anti VCA en pacientes con valores elevados de factor reumatoide, es prudente obtener IgG anti-VCA simultáneamente. La historia de infección se corrobora con IgG anti-VCA y anti-EBNA.<sup>4</sup>

La persistencia de anti-EA y de niveles más altos de lo normal de IgG anti-VCA y la ausencia de anti-EBNA es común en pacientes con enfermedades proliferativas, pudiendo presentar estas características cualquier paciente con alteración de la inmunidad celular. Títulos muy altos de anti-EA (> 1:640) y IgG anti-VCA ( $\geq$  1:5120), se pueden observar en pacientes con inmunodeficiencia, y son compatibles con mononucleosis crónica.<sup>1</sup>

#### Hallazgos de laboratorio

El diagnóstico clínico de la mononucleosis infecciosa es soportado con los hallazgos de laboratorio característicos. Éstos incluyen leucocitosis periférica con un conteo total de glóbulos blancos mayor a 20,000/mm<sup>3</sup>,<sup>4</sup> con presencia de linfocitosis (más del 50%), cuyo pico se presenta en la segunda o tercera semana de la enfermedad, también se puede observar leucopenia absoluta con un conteo de menos de 5,000/mm<sup>3</sup>.

Los linfocitos atípicos también conocidos como “células de Downey” componen aproximadamente el 10% o más del conteo de leucocitos y representan a las células T activadas en respuesta a CB infectadas. Las células de Downey son mucho más grandes que los linfocitos maduros y tienen un citoplasma vacuolado basofílico. Los linfocitos atípicos pueden ser observados en pacientes con toxoplasmosis y en infecciones agudas con otros virus diferentes al VEB (CMV, hepatitis A, VIH y rubéola) en donde su presencia no es patognomónica de MI por EBV.<sup>4</sup>

Otros hallazgos incluyen neutropenia principalmente en la segunda semana de la enfermedad aguda, trombocitopenia (100,000 a 140,000/mm<sup>3</sup>) en más del 50%, y elevación de transaminasas, ya que en el 90% de los pacientes desarrollan hepatitis leve en la segunda o tercera semana de infección sintomática, observándose elevaciones de 2 a 3 veces en fosfatasa alcalina y transaminasas, puede haber elevaciones menores de la bilirrubina total sin evidencia clínica de ictericia.<sup>4,6</sup>

#### Diagnósticos diferenciales

A pesar de que la mayoría de los pacientes con mononucleosis infecciosa tienen la tríada característica de: faringitis, linfadenopatía y fiebre, así como linfocitosis atípica y anticuerpos heterófilos. Las causas de anticuerpos heterófilos negativos con síndrome de MI like son variadas (Cuadro VI). Después de la exclusión del VEB por serología específica, CMV es la causa más común de MI con anticuerpos heterófilos negativos. La aparición de linfocitosis atípica no es patognomónica de VEB y puede ser observada en síndromes de mononucleosis-like causados por toxoplasmosis y varios virus.<sup>4</sup>

CMV es la causa más común de MI tifoidea, pero otras cosas incluyen toxoplasmosis, adenovirus, HHV-6, HIV primario y rubéola.

La infección primaria por CMV causa el 7% de los casos de mononucleosis y se manifiesta con síntomas casi indistinguibles de la MI inducida por la infección del VEB. La MI por CMV ocurre de 3 a 12 semanas posteriores a una transfusión sanguínea; el grado de esplenomegalia siempre es mayor y es la linfocitosis atípica menos intensa.<sup>4</sup> Los pacientes son en promedio mayores y presentan: fiebre, malestar general, escalofríos, cefalea y fatiga como principales manifestaciones; la faringitis y la linfadenopatía son menos comunes.<sup>2,10,11</sup> Pueden presentar rash no específico

Cuadro VI. Condiciones e infecciones que producen un síndrome de similar a la mononucleosis.

Neoplasias
Adenovirus
Toxoplasma
Rubéola
Virus de inmunodeficiencia humana
Hepatitis A
Difteria

(maculopapular, urticarial o escarlatiforme), como resultado de la respuesta inmunológica al virus. La clásica hipersensibilidad de rash asociado a drogas (ampicilina) también puede ocurrir en la mononucleosis inducida por CMV. Existe elevación de las transaminasas en el 92% de los pacientes, así como anemia, trombocitopenia y aglutininas frías positivas.<sup>10</sup>

La toxoplasmosis debe ser considerada como causa potencial de MI con anticuerpos heterófilos negativos, cuando hay historia de ingestión de carne mal cocinada o exposición a heces de gato. La rubéola presenta un síndrome de MI-like, pero el diagnóstico se vuelve aparente una vez cuando aparece el exantema.<sup>14</sup>

*Aracnobacterium haemolyticum*, difteria, *Streptococcus* beta-hemolítico del grupo A y *Mycoplasma sp.* deben ser considerados en pacientes con faringitis como manifestación predominante de la MI (síndrome anginoso), con la presentación glandular, las causas incluyen toxoplasmosis, leucemia o linfoma y VIH primario.<sup>14</sup>

La infección primaria por el VIH es un síndrome viral no específico asociado con altos niveles de viremia. La presentación de los pacientes durante este período frecuentemente imitan signos y síntomas de la infección aguda del VEB, incluyendo linfadenopatía generalizada, fiebre, faringitis y rash.<sup>9</sup>

Otro diagnóstico diferencial de la histología del ganglio linfático incluye la linfadenitis necrotizante histiocítica de Kikuchi asociada al VEB; la cual es una enfermedad que afecta predominantemente a mujeres en edades de 6 a 75 años (media 30 años), que se presenta comúnmente con linfadenopatía dolorosa, aislada o acompañada de eritema, pápulas eritemato-

sas, fiebre, escalofríos, mialgias, faringitis, dolor localizado y lesiones en piel.<sup>13</sup>

### Complicaciones (Cuadro VII)

#### Hematológicas

La anemia hemolítica autoinmune ocurre en el 0.5% a 3% de los pacientes con MI.<sup>1,5,8</sup> Las aglutininas frías, casi siempre de la clase IgM, están presentes en el 70 a 80% de los casos. La hemólisis es clínicamente aparente durante la segunda o tercera semana de la enfermedad y puede descender o permanecer estable durante un periodo de 1 a 2 meses. Los corticoesteroides pueden causar recuperación en algunos casos.<sup>2,8</sup> El síndrome hematofagocítico también ha sido reportado tanto por infección aguda como crónica por VEB.

Es común la trombocitopenia ligera en la MI,<sup>5,8</sup> una cuenta plaquetaria de menos de 140,000/mm<sup>3</sup> es observada en el 50% de los pacientes con MI no complicada en algunas series.<sup>2,8</sup> Una trombocitopenia profunda con sangrado ocurre de manera rara, pero se ha reportado muerte por hemorragia intracerebral con una cuenta plaquetaria menor a 1,000/mm<sup>3</sup>. El mecanismo de la trombocitopenia es desconocido; se ha reportado un incremento en el número normal de megacariocitos en médula, con reportes con anticuerpos antiplaquetarios que sugieren destrucción periférica de las plaquetas, posiblemente sobre una base autoinmune. Se ha reportado el beneficio con los corticoesteroides en algunos casos, no en todos. La neutropenia es generalmente leve y autolimitada, aunque se han presentado muertes asociadas con sepsis bacte-

Cuadro VII. Complicaciones asociadas a la infección por el VEB.<sup>14</sup>

Hematológicas	Anemia hemolítica, trombocitopenia, granulocitopenia, anemia aplásica, síndrome hematofagocítico, púrpura trombocitopénica idiopática, neutropenia, producción transitoria de anticuerpos no específicos, supresión transitoria de las células mediadas por inmunidad.
Neurológicas	Encefalitis, meningitis aséptica o meningoencefalitis, mielitis transversa, síndrome de Reye, síndrome de Guillain-Barré, parálisis de los nervios craneales, parálisis de Bell; psicosis, neuritis óptica, ataxia aguda cerebelar y metamorfopsia ("síndrome de Alicia en el país de las maravillas").
Cardíacas	Miocarditis, pericarditis, anomalidades no específicas del segmento ST y onda T.
Respiratorias	Faringitis estreptocócicas, obstrucción laringoamigdalina, neumonía, pleuritis, linfadenopatía hilar, neumonitis linfocítica intersticial, carcinoma nasofaríngeo.
Dermatológicas	Rash asociado a ampicilina, vasculitis leucocitoclástica, acrocianosis, urticaria mediada por frío, leucoplasia oral vellosa.
Renal	Nefritis intersticial, glomerulonefritis
Hepáticas	Hepatitis pos-transfusión, necrosis hepática masiva, síndrome de Reye
Esplénicas	Ruptura espontánea o traumática
Inmunológicas	Anergia, hipogammaglobulinemia, síndromes linfoproliferativos ligados y no ligados a X, linfomas de Burkitt, linfoma no Hodgkin y de Células T.
Gastrointestinal	Pancreatitis, malabsorción

riana, neumonía o ambas. Se ha reportado sepsis por anaerobios sin asociación a granulocitopenia, presumiblemente de origen faríngeo.<sup>8</sup>

Agranulocitosis, anemia aplásica y otras raras pero graves características de infección progresiva aguda pueden presentarse en personas sanas, pero pueden indicar una deficiencia demostrable de inmunidad celular.<sup>1</sup> La granulocitopenia y trombocitopenia usualmente se resuelven espontáneamente en 3 a 6 semanas.<sup>2</sup>

#### *Ruptura esplénica*

La ruptura es rara, pero una dramática complicación, ocurriendo en más del 90% de los casos en pacientes del sexo masculino.<sup>5,8,12</sup> La infiltración linfocítica de la cápsula, trabécula y pared vascular asociado con un crecimiento rápido del bazo predispone a ruptura del órgano. La incidencia de ruptura es alta en la segunda o tercera semana de la enfermedad pero puede ser el primer signo de MI.<sup>4,8</sup> El dolor abdominal es infrecuente en MI, y una ruptura esplénica debe de considerarse cuando éste se presenta. El inicio de este dolor puede ser insidioso o abrupto. El reporte histopatológico de algunas rupturas esplénicas han revelado hematomas subcapsulares que sugieren que la ruptura pudo ser precedida por una hemorragia subcapsular intermitente. El dolor, es usualmente en el cuadrante superior izquierdo, pudiéndose irradiar hacia el área escapular izquierda.<sup>8</sup> El *signo de Kehr* puede ser realizado al aplicar presión gentil sobre el abdomen mientras eleva los pies de la cama; esta maniobra permite que cualquier sangre libre acumulada por debajo del diafragma, resulte en dolor referido hacia el hombro.<sup>4</sup> Hay dolor a la palpación del cuadrante superior izquierdo, con o sin rebote, puede presentarse con signos de irritación peritoneal o matidez cambiante, en casos raros la ruptura es acompañada de dolor manifestado como choque. Asociado a los hallazgos se incluye hipotensión que se puede desarrollar durante un periodo de horas a días. Los hallazgos de laboratorio incluyen un cambio de predominio, de linfocitos a polimorfonucleares, anemia, así como una caída del hematócrito, la esplenectomía es el tratamiento de elección. Debido a que la historia de trauma puede existir en más de la mitad de los casos de ruptura, la eliminación de los deportes de contacto, cuidado de la constipación y precaución en la palpación del bazo, son medidas prudentes en las primeras semanas después del diagnóstico.<sup>8</sup>

#### *Neurológicas*

Pueden ocurrir en menos del 1% de los casos, pueden ser las primeras o las únicas manifestaciones de MI.<sup>8,14</sup> En muchos de los casos, la determinación de anticuerpos heterófilos es negativa, los linfocitos atípicos pueden ser bajos en número o pueden tardar en aparecer y el diagnóstico debe ser realizado por cambios en los anticuerpos específicos de VEB. La encefalitis es generalmente autolimitada sin secuelas pero puede producir ataxia cerebelar.<sup>14</sup> La presentación clínica también puede aparentar meningitis aséptica.<sup>4,5,8</sup> En ambos, encefalitis y meningitis, los cambios en LCR son mínimos, la presión de apertura es normal o ligeramente elevada, una pleocitosis predominantemente mononuclear puede presentarse, con un conteo menor de 200/mm<sup>3</sup>. Los linfocitos atípicos han sido observados en el LCR en algunos casos. Los niveles de proteínas son usualmente normales a ligeramente elevados, y la concentración de glucosa es usualmente normal. Bajos títulos de VCA del VEB pueden ser encontrados en el LCR. Se han reportado casos del síndrome de Guillain-Barré, parálisis de Bell y mielitis transversa en infecciones primarias por VEB.<sup>5,8</sup> El 85% de los pacientes con complicaciones neurológicas se recuperan completamente.<sup>8</sup> La metamorfopsia, una manifestación neuropsiquiátrica es también conocida como el "síndrome de Alicia en el país de las maravillas", ya que existe déficit en la percepción del tamaño, forma y orientación espacial de los objetos, ha sido ocasionalmente asociado a la infección por VEB.<sup>2,4</sup>

#### *Hepáticas*

Consisten en elevaciones autolimitadas de los niveles de enzimas hepatocelulares, las cuales están presentes en el 80 a 90% de los casos de MI.<sup>2,5,8</sup> La enfermedad hepática crónica y la falla hepática son complicaciones raras.<sup>2</sup>

#### *Renales*

Es frecuente observar anormalidades en el sedimento urinario, la hematuria microscópica y la proteinuria son las anormalidades más frecuentes. La falla renal es extremadamente rara, aunque se han reportado casos de falla renal aguda en asociación con MI. Se han realizado hipótesis acerca de las manifestaciones renales de la MI, siendo atribuidas usualmente a nefritis intersticial, la cual ocurre como manifestación

de la infiltración renal por los linfocitos T activados. Reportándose también rabdomiólisis con falla renal asociada a la infección por VEB.<sup>2</sup>

### Cardíacas

Las enfermedades cardíacas clínicamente significativas son muy poco frecuentes. Las anormalidades electrocardiográficas, usualmente se confinan a anormalidades del segmento ST, y onda T, reportándose en el 6% de los casos en algunas series.<sup>8</sup> Se ha observado también pericarditis y miocarditis fatal.<sup>5,8</sup>

### Pulmonares

Las manifestaciones pulmonares de la MI son raras.<sup>8</sup> Se han reportado infiltrados en el 3 al 5% de los casos. Sin embargo una examinación sistemática de otras causas de neumonías no bacterianas como por ejemplo *Mycoplasma*, no debe de excluirse, y esta relación infiltrados-infección por VEB no está bien definida. El RNA del EBV ha sido demostrado en el tejido pulmonar. La atribución de lesiones pulmonares por la infección de VEB debe ser realizada después de que se han excluido otros patógenos como causa de éstas.<sup>8</sup>

### Obstrucción de la vía aérea

La severa obstrucción de la vía aérea ha sido estimada en 1 de cada 100 a 10,000 de los casos de mononucleosis infecciosa asociada a VEB. La obstrucción resulta de la hipertrofia linfoidea del anillo de Waldeyer combinada por edema inflamatorio que lo rodea. La obstrucción de la vía aérea puede ocurrir a cualquier edad pero es más común en niños jóvenes con MI. El inicio puede ser insidioso o precipitado. La obstrucción incipiente puede ser prevenida con la administración de corticoesteroides, en ocasiones la obstrucción requiere de intubación o traqueostomía.<sup>4</sup> El mantenimiento de la vía aérea abierta puede requerir intervenciones quirúrgicas.<sup>15</sup> La falta de mejoría con la administración de corticoesteroides puede indicar una infección bacteriana concurrente, como la faringitis por *Streptococcus* del grupo A o absceso periamigdalino.<sup>4</sup>

### Mononucleosis fatal

Los pacientes quienes presentan MI fatal tienen generalmente VEB mono o biclonal y rearrreglos gené-

ticos en la cadena pesada de las inmunoglobulinas o el receptor de las células T.<sup>16</sup>

### Muerte

La muerte por MI es rara, puede ocurrir como resultado de la infección arrolladora por VEB o por complicaciones de la enfermedad, puede darse en personas sanas o con inmunodeficiencias (enfermedad de Duncan; síndrome transmitido de manera recesiva ligada al X, pudiendo morir durante la fase aguda de la enfermedad o bien desarrollar agammaglobulinemia o linfoma años después de haber presentado MI).<sup>4,8</sup>

Las complicaciones neurológicas de la enfermedad, la ruptura esplénica, la obstrucción de la vía aérea son las causas más frecuentes de muerte por MI. Siendo también reportadas otras causas como complicaciones asociadas a granulocitopenia, trombocitopenia, falla hepática y miocarditis.<sup>4,8</sup>

### Síndrome de Lemierre

La tromboflebitis séptica de la vena yugular es conocida como el síndrome de Lemierre, descrita en 1936. El síndrome es usualmente causado por una infección anaeróbica, más comúnmente por *Fusobacterium necrophorum*, en la vena yugular interna. Se han reportado pocos casos que complican la MI en pacientes que reciben prednisona para una faringitis severa. Se debe sospechar el diagnóstico en pacientes con apariencia tóxica, febriles, con dolor a la palpación en el ángulo de la mandíbula y a lo largo del músculo esternocleidomastoideo, puede ocurrir disnea si el edema se extiende e involucra la epiglotis y laringe. El síndrome casi siempre es acompañado de una diseminación endovascular con émbolos cavitantes pulmonares sépticos como principal complicación.<sup>12</sup>

### Tratamiento

Los pacientes con MI no complicada usualmente sólo requieren tratamiento sintomático.<sup>1,6</sup> Se puede dar líquidos y dieta blanda y utilizar antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol para aliviar la fiebre, faringitis, cefalea y el malestar general.<sup>1,2,4</sup> Se deben de evitar los deportes de contacto por lo menos durante 1 mes o hasta la resolución de la esplenomegalia ya confirmada.<sup>1,2</sup> El aumento del tamaño del bazo no es siempre clínicamente apreciable y generalmente se resuelve en los primeros meses de la enfermedad. El crecimiento del bazo

es sumamente susceptible a ruptura, por lo que una revisión ultrasonográfica puede excluir una esplenomegalia subclínica.<sup>1</sup>

El tratamiento con antibióticos debe limitarse al tratamiento de infecciones bacterianas documentadas.<sup>4</sup> La faringoamigdalitis exudativa que acompaña a la mononucleosis infecciosa frecuentemente conduce a una sobreinfección bacteriana. El porcentaje de cultivos faríngeos en pacientes con MI en donde crecen el grupo de *Streptococcus* beta hemolítico grupo A varía de un rango de 3 a 30% y aproximadamente un 30% de éstos, muestran evidencia serológica de infección reciente por estreptococos.<sup>1,6</sup> Por lo que un tratamiento contra *Streptococcus* beta hemolítico con penicilina o eritromicina por 10 días se requiere para prevenir secuelas postestreptocócicas.<sup>1,2,4</sup> Los regímenes que contienen ampicilina o amoxicilina no se deben utilizar en personas con MI debido a la aparición de rash.<sup>1</sup>

A pesar de que el aciclovir, un antiviral análogo de la deoxyguanosina con actividad limitada para el herpes virus inhibe la replicación del VEB y reduce la diseminación viral, no tiene efecto sobre la infección latente o persistente, ni efecto significativo sobre los síntomas de la MI por lo que no se recomienda.<sup>1,5</sup>

El aciclovir es efectivo en el tratamiento de la leucoplasia oral vellosa, pero las recurrencias son frecuentes al suspender el tratamiento.<sup>1,5</sup> Se han reportado también casos de pacientes con leucoplasia oral vellosa que han respondido al uso de ganciclovir.<sup>1</sup>

#### *Terapia con corticoesteroides*

El uso de corticoesteroides en la MI es controversial.<sup>1</sup> Los corticoesteroides acortan la duración de la fiebre, linfadenopatía y de los síntomas orofaríngeos asociados con la MI, no son recomendados para el tratamiento de la enfermedad no complicada, parecen tener más utilidad en caso de obstrucción de la vía aérea, anemia hemolítica aguda, involucro cardiaco severo o enfermedades neurológicas.<sup>1,2,4,5</sup>

Se han encontrado reportes esporádicos de encefalitis o miocarditis asociados al uso de corticoesteroides en pacientes con MI.<sup>1,2</sup> Por lo que su uso en dichas patologías debe ser considerado de manera muy cautelosa.<sup>1</sup>

#### *Terapia antiviral*

Muchos agentes anti-virales, como el aciclovir, ganciclovir, zidovudina y foscarnet, así como interferón

alfa, beta y gamma, inhiben efectivamente la replicación viral del VEB o la transformación inicial del virus *in vitro*. Sólo la síntesis del DNA del VEB depende de la polimerasa viral (la forma lineal del genoma) y es susceptible de inhibición. La forma latente circular del genoma, la cual se replica con el ciclo celular usando la DNA polimerasa celular, no es selectivamente inhibida.<sup>1</sup>

#### *Infección aguda progresiva*

El tratamiento de las infecciones fulminantes que se desarrollan en el contexto de una deficiencia inmunológica ha sido infructuoso. La experiencia en general ha demostrado que en las enfermedades linfoproliferativas ligadas a X, ni el uso de aciclovir, ni el de corticoesteroides alteran la progresión explosiva de la infección por VEB o sus secuelas. El interferón gamma o la combinación de interferón-alfa con inmunoglobulina puede proveer un beneficio transitorio a estos pacientes.<sup>1</sup>

#### *MI crónica*

Reportes anecdóticos han mostrado la relación del aciclovir IV y la mejoría de la fiebre, neumonitis intersticial y el rango de linfocitos CD4/CD8 en pacientes con mononucleosis infecciosa crónica.<sup>1</sup>

#### *Prevención y vacunas*

El tratamiento preventivo con aciclovir o ganciclovir durante la terapia con anticuerpos antilinfocitarios o en el inicio del tiempo de trasplante reduce el rango de enfermedad linfoproliferativa en receptores de órganos trasplantados.

La vacunación en contra del VEB puede ser útil en una gran variedad de grupos de personas que son seronegativas.

Esto incluye pacientes:

- Que se someterán a trasplante de órganos o médula ósea
- Personas con enfermedades linfoproliferativas ligadas a X
- Personas en áreas con una alta incidencia de linfoma de Burkitt (África Ecuatorial) o carcinoma nasofaríngeo (sureste de China)
- Adolescentes y adultos en riesgo de la infección de MI.

La vacunación con antígenos purificados del VEB gp350 o vacuna del virus expresando gp350 protegido por una cubierta de algodón, previene el desarrollo de linfomas VEB positivos.<sup>5</sup>

En adición, la inmunización con péptidos de VEB correspondiendo a los antígenos de VEB latentes, puede quizás incrementar o fomentar la inmunidad celular y reducir la morbilidad de las enfermedades malignas asociadas al VEB, siendo probado en humanos.

### Conclusiones

La MI es una enfermedad con un amplio espectro clínico, siendo el VEB el principal factor etiológico involucrado, el curso clínico puede ser modificado por el uso de antivirales, es importante considerar la profilaxis en grupos de alto riesgo por el riesgo potencial de complicaciones fulminantes.

### Referencias

1. Stratus SE, Cohen JI, Tosato G, Meier J. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management. *Ann Intern Med* 1993; 118: 45-58.
2. Peter J, Ray CG. Infectious mononucleosis. *Pediatr Rev* 1998; 19: 276-279.
3. Schaller RJ, Counselman FL. Reviews: infectious mononucleosis in young children. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 438-440.
4. Hickey SM, Strasburger VC. What every pediatricians should know about infections mononucleosis in adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 1541-1556.
5. Cohen JI. Epstein-Barr Virus Infection. *N Engl J Med* 2000; 343: 481-492.
6. Ikediobi NI, Tyrinnig SK. Cutaneous manifestations of Epstein-Barr virus infection. *Dermatol Clin* 2002; 20: 283-289.
7. Bazemore AW, Smucker DR. Lymphadenopathy and malignancy. *Am Fam Physician* 2002; 66: 2103-2110.
8. Schooley RT. Epstein-Barr Virus (Infectious Mononucleosis). In: *Mandell: Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. 2000 Churchill Livingstone.
9. Vidrih JA, Walesnsky RP, Sax PE, Freedberg KA. Positive Epstein-Barr virus heterophile antibody test in patients with primary human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 2001; 111: 192-194.
10. Taylor GH. Cytomegalovirus. *Am Fam Physician* 2003; 67: 519-524.
11. Pass RF. Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Rev* 2002; 23: 163-170.
12. Howard MJ, Brillman JC, Burkle FM Jr. Infectious disease emergencies in disasters. *Emerg Med Clin North Am* 1996; 14: 413-428.
13. Yen A, Fearneyhough P, Raimer SS. EBV-associated Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis with cutaneous manifestations. *Am Acad Dermatol* 1997; 36: 342-346.
14. Simon MW. Neurologic Complications of Epstein-Barr Virus Infection. *Am Fam Physician* 2000; 61: 643-644.
15. Salazard B, Paut O, Nicollas R, Zandotti C, Cheristian MA, Thuret I, Camboulives J. Severe upper airway obstruction in infectious mononucleosis: a life emergency. *Arch Pediatr* 2001; 952-956.
16. Wick MJ, Woronzoff-Dashkoff KP, McGlennen RC. The molecular characterization of fatal infectious mononucleosis. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 582-588.

Correspondencia:  
Diana S. Vera-Izaguirre  
Puente de Piedra 150,  
Colonia Toriello Guerra,  
Delegación Tlalpan,  
C.P. 14050, México D. F.

