Síndrome mononucleósico

Jesús Ruiz Contreras y José Tomás Ramos Amador

Concepto

El síndrome completo viene definido por las siguientes manifestaciones clínicas: *fiebre, faringitis, linfadenopatía y linfocitosis con linfocitos atípicos en sangre periférica*. Otras manifestaciones menos constantes son: *esplenomegalia, hepatomegalia, exantemas, edema palpebral*, etc. En muchas ocasiones, la expresividad clínica del síndrome es incompleta.

Etiología

La causa más frecuente del síndrome mononucleósico típico es la primoinfección por el virus de *Epstein-Barr*. Otros agentes que producen este síndrome, más o menos completo, son: *Citomegalovirus, Toxoplasma gondii, Herpervirus hominis* tipo 6 y 7, y primoinfección por el VIH.

Patogenia

Varía, dependiendo del agente causal. En la primoinfección por herpesvirus, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, y HHV 6 y 7, la mayoría de las manifestaciones clínicas derivan de la activación y proliferación policlonal de linfocitos CD4 y CD8 citotóxicos que tratan de controlar la replicación viral y la viremia. El control de la infección aguda no supone, sin embargo, la eliminación total del herpes virus, que establece un estado de latencia (en diferentes células según el virus) que persiste durante toda la vida.

La etiopatogenia de la mononucleosis por el virus de Esptein-Barr es la que se conoce mejor. El agente se trasmite a través de la saliva, tras un contacto estrecho con un enfermo o portador, y da lugar a una infección replicativa (con replicación viral) en las células epiteliales orofaríngeas. Desde éstas, se infectan los linfocitos B de forma no replicativa (sin replicación viral). Sin embargo, la infección de los linfocitos B tiene consecuencias de importancia primordial: la inmortalización y la activación policlonal de los mismos. Los linfocitos B infectados expresan diferentes antígenos que desencadenan respuestas citotóxicas por parte del huésped, a cargo de las células *natural killer* (NK) y de linfocitos T CD8 citotóxicos específicos. Al final, la respuesta del huésped controla la infección aguda, pero el virus de EB queda en estado latente en el linfocito B. En el estado de latencia, entre 1 y 50 linfocitos B por millón albergan el ADN del virus EB que forma una estructura circular –a manera de episoma– en su núcleo. El virus sólo expresa 10 proteínas de las 100 posibles. La latencia depende, así, de un delicado equilibrio entre el virus y la respuesta citotóxica específica del huésped. Las situaciones de inmunodepresión (trasplantes de órganos y de médula ósea, VIH, inmunodeficiencias congénitas) que anulan esta respuesta pueden dar lugar a activación y proliferación policlonal de los linfocitos B (hiperplasia policlonal) o monoclonal (linfomas) de los linfocitos B.

Clínica

Las manifestaciones clínicas del síndrome mononucleósico dependen, en gran medida, del agente causal y de la edad del niño.

Mononucleosis por virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa)

1. *Mononucleosis en el niño sano*

— Fiebre que puede durar hasta 1 ó 2 semanas (90-100% de los casos).

— Astenia marcada que, a veces, impide todas las actividades del niño.

— Linfadenopatía (90-95% de los casos). Es difusa y afecta todos los grupos ganglionares, aunque es más prominente en las cadenas cervicales anteriores y posteriores y occipitales.

— Faringoamigdalitis y dolor de garganta (45-55% de los casos).

— Exudado faringoamigdalar (40-50% de los casos).

— Esplenomegalia (50-60%) de los casos.

— Hepatomegalia (30-50%).

— Rinitis, tos (15-50%).

— Exantemas maculares, petequiales, escarlatiniformes o urticariales (20-30%). A veces aparecen tras la administración de ampicilina o amoxicilina.

— Dolor abdominal (10-20%).

— Edema palpebral (15%).

Influencia de la edad en los síntomas: la faringitis exudativa es menos frecuente en niños menores de 4 años, mientras que la esplenomegalia, la hepatomegalia, la rinitis y la tos y los exantemas son más frecuentes en este grupo.

2. *Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (síndrome de Duncan).*

— Ocurre en pacientes varones con un defecto inmunitario que les incapacita para controlar la infección por el virus de Epstein-Barr.

— Se produce una mononucleosis grave con grandes masas de adenopatías, afectación hepática grave, pancitopenia, síndrome hemofagocítico, trastornos de la coagulación y muerte hasta casi en el 60% de los casos.

— Los pacientes que no fallecen tienen un riesgo muy elevado de desarrollar hipogammaglobulinemia o linfomas de células B.

3. *Mononucleosis en pacientes inmunodeprimidos (trasplantes de médula ósea, y de órganos sólidos, inmunodeficiencias celulares)*

— Se produce por reactivación de la infección latente o por primoinfección.

— Muchas veces es el inicio de un síndrome linfoproliferativo (hiperplasia policlonal difusa de células B o linfomas B), que requiere una actuación rápida (disminución de la inmunosupresión) para revertir el cuadro.

Mononucleosis por CMV

— Ocurre a cualquier edad (lactantes, niños, adolescentes y adultos).

— Fiebre y síntomas constitucionales de 1 a 4 semanas de duración (93% de los pacientes).

— La faringitis y la adenopatía cervical son menos frecuentes que en la mononucleosis por virus EB (31% y 17% de los pacientes respectivamente).

— La esplenomegalia (20% de los pacientes) es, también, menos frecuente que en la mononucleosis por EB.

— Los exantemas son muy raros (6%).

— A veces (8-13%) hay mialgias y dolor abdominal muy llamativos.

— En ocasiones existe el antecedente de transfusión de hemoderivados, lo que supone una pista muy importante para el diagnóstico.

Mononucleosis por HHV 6 y HHV 7.

— Se produce, sobre todo, en adultos que padecen la primoinfección, pero también se ha descrito en niños.

— En general, es un cuadro con menor expresividad clínica que la mononucleosis por EB.

Mononucleosis por *Toxoplasma gondii*

— Representa menos del 1% de los síndromes mononucleósicos.

— La manifestación clínica más frecuente es la linfadenopatía cervical asintomática.

— Casi nunca existe fiebre ni otros síntomas constitucionales, salvo astenia.

— La hepatosplenomegalia aparece en menos del 10% de los pacientes.

— La linfocitosis atípica raramente excede el 10% de los linfocitos.

5. Primoinfección por el VIH

— La primoinfección por el VIH puede cursar como un síndrome mononucleósico con faringitis, exantema, hepatosplenomegalia y linfocitosis con linfocitos atípicos.

- Este cuadro ha sido descrito fundamentalmente en adultos.

- En ocasiones, hay signos y síntomas de meningitis aséptica (cefalea, rigidez de nuca, pleocitosis linfocitaria en LCR).

Diagnóstico diferencial (DD)

DD entre la mononucleosis por virus EB y la mononucleosis por CMV (esta última representa el 75% de las mononucleosis producidas por otros agentes distintos al virus EB): comienzo más insidioso y evolución más solapada en la mononucleosis por CMV; la faringitis y la linfadenopatía son menos frecuentes en la mononucleosis por CMV que en la mononucleosis por virus EB.

DD con algunas leucemias: examen de sangre periférica.

DD de la faringitis exudativa de la mononucleosis por virus EB con otras formas de faringitis exudativa, como la estreptocócica y la faringitis folicular por adenovirus.

— Con la faringitis estreptocócica: puede ser difícil ya que hasta en un 30% de las mononucleosis se aísla estreptococo A de la faringe. En la faringitis estreptocócica no suele haber adenopatías occipitales ni nucales y faltan la esplenomegalia y la hepatomegalia.

— Con la faringitis folicular por adenovirus: esta faringitis aparece más frecuentemente en niños menores de 4 años, no se acompaña de hepatosplenomegalia y el exudado amigdalar consiste en pequeños folículos de 1-2 mm de diámetro, a diferencia de las grandes membranas de la mononucleosis por virus EB.

DD de la mononucleosis por *Toxoplasma gondii* de otras formas de mononucleosis: la toxoplasmosis suele cursar en el paciente inmuno-

competente como linfadenopatía cervical asintomática.

La *mononucleosis fulminante o síndrome hemofagocítico del síndrome de Duncan* puede confundirse con la leishmaniasis visceral (kala-azar). Ambas entidades comparten las siguientes manifestaciones: fiebre y síndrome constitucional; pancitopenia; hepatosplenomegalia; alteraciones de la coagulación (la hipofibrinogenemia es más precoz en el síndrome de Duncan), y hemofagocitosis en MO. El DD se realiza mediante la visualización o aislamiento del parásito en MO.

Diagnóstico de laboratorio

Mononucleosis por EB

Hemograma. Linfocitosis absoluta (≥ 50% de linfocitos), linfocitos atípicos (> 10% del total de los leucocitos).

Elevación moderada de transaminasas en el 50% de los pacientes.

Anticuerpos heterófilos. Los pacientes con mononucleosis por virus EB desarrollan anticuerpos que aglutinan los eritrocitos de carnero, buey y caballo. Estos anticuerpos se detectan mediante la reacción de Paul-Bunnell u otros tests comerciales como el Mono-Spot. La mayoría de los adultos y más del 80% de los niños mayores de 4 años con mononucleosis por EB desarrollan anticuerpos heterófilos, pero sólo lo hace el 20-30% de los niños menores de esta edad. Su positividad indica, la mayoría de las veces, pero no siempre, ya que pueden persistir más de un año, infección aguda por el virus EB

Serología específica para el virus EB. Es el método de elección. La infección aguda se caracteriza por la positividad de la IgM e IgG frente a la cápside del virus (IgM VCA e IgG VCA), mientras que en la infección latente son positivas la IgG VCA y los anticuerpos anti-EBNA y la IgM es negativa.

Mononucleosis por CMV

La infección aguda viene definida por la positividad de anticuerpos específicos de clase IgM frente al virus, determinados por inmunofluorescencia o ELISA, ya que habitualmente persisten 6 semanas, aunque pueden hacerlo hasta 3 meses o más. En los pacientes inmunodeprimidos la IgM puede positivizarse por reactivación de la infección latente. El aislamiento del CMV en faringe u orina tiene menos valor ya que puede persistir meses o años después de la infección aguda. En los pacientes inmunodeprimidos, la serología es menos fidedigna, siendo necesarios otros métodos como la antigenemia, la PCR o la histología para demostrar el efecto citopático.

Toxoplasmosis

El diagnóstico de la toxoplasmosis se hace por demostración de la IgM específica frente a toxoplasma mediante inmunofluorescencia (IgM-IFA), ELISA y aglutinación-inmunoabsorción (ISAGA). Los anticuerpos IgM aparecen en la primera semana de la infección, alcanzan su cénit al mes y pueden persistir hasta 1 año o más. Las técnicas de ELISA e ISAGA son mucho más sensibles para detectar la IgM antitoxoplasma que la IFA.

En niños mayores de 1 año y adultos, la negatividad de la IgM excluye la toxoplasmosis, sin embargo su positividad no afirma con absoluta certeza la infección aguda, debido a su prolongada persistencia. En ocasiones, para hacer el diagnóstico puede ser necesario recurrir a determinaciones seriadas de IgG demostrando su incremento o al test de avidez de anticuerpos (una avidez alta sugiere que la

infección ha ocurrido al menos 4 meses antes).

Mononucleosis por HHV 6 y 7

El diagnóstico se lleva a cabo detectando la IgM específica, y el incremento de los títulos de IgG, mediante cultivo del virus en células mononucleares de sangre del cordón del recién nacido (díficil y no empleado el la práctica clínica habitual) o por PCR.

Primoinfección por VIH

Durante la primoinfección puede existir un período ventana en el que los anticuerpos frente al VIH son negativos. En este caso el diagnóstico se hace por detección del antígeno p24 o, mejor, por demostración del genoma viral por PCR o por determinación de la carga viral.

Complicaciones

Mononucleosis por el virus de Epstein-Barr

Respiratorias (obstrucción de la vía aérea, neumonía), neurológicas (convulsiones, meningitis, meningoencefalitis, alucinaciones, parálisis facial, síndrome de Guillain-Barré), hematológicas (trombocitopenia, anemia hemolítica), hepáticas (ictericia), renales (glomerulonefritis) y genitales (orquitis).

Mononucleosis por CMV

La mayoría de las compplicaciones tienen lugar en la infección congénita. En la mononucleosis del niño sano han sido descritas las siguientes: neurológicas (síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalitis), hepáticas (hepatitis, hepatitis granulomatosa), cardíacas (miocarditis, pericarditis), hematológicas (trombocitopenia, anemia hemolítica, síndrome hemofagocítico), y osteoarticulares (artralgias, artritis).

Toxoplasmosis

Las complicaciones son extremadamente raras en el paciente inmunocompetente.

Pronóstico y evolución

Es bueno, cuando no existen complicaciones, en todos los síndromes mononucleósicos, excepto, por razones evidentes, en la primoinfección por el VIH.

En la mononucleosis por virus EB los síntomas de la enfermedad pueden prolongarse hasta 2 ó 4 semanas. La fiebre se resuelve habitualmente en 2 semanas pero, en ocasiones, dura más tiempo. La astenia persiste, en algunos casos, varias semanas y la esplenomegalia hasta 3 meses.

Tratamiento

La mayoría de los casos de mononucleosis por virus EB en personas sanas no necesitan tratamiento, salvo medidas sintomáticas y líquidos abundantes. Cuando existe obstrucción grave de la vía aérea o estridor por agrandamiento amigdalar o adenopatías paratraqueales, está indicado un tratamiento corto con esteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona) para mejorar los síntomas. Mientras persista la esplenomegalia el paciente debe evitar los deportes u otras actividades físicas que impliquen riesgo de rotura esplénica. Los fármacos antivirales no están indicados.

En la mononucleosis por CMV, toxoplasma y HHV 6 y 7 en pacientes sanos, únicamente está indicado el tratamiento sintomático.

Información a los padres

Los padres deben conocer que el pronóstico de los síndromes mononucleósicos en el niño sano es bueno, y que la persistencia de los síntomas constitucionales y la esplenomegalia durante algunas semanas forman parte de la evolución normal. Es importante que se les informe de los mecanismos de contagio y el peligro de que una mujer embarazada susceptible a CMV (probablemente menos del 10% en nuestro medio) se contagie por este agente a partir de su hijo, enfermo o portador. Se insistirá en el lavado riguroso de manos al cambiar los pañales al lactante con infección por CMV y en evitar el contacto con la saliva o secreciones respiratorias.

Bibliografía

1. Braun DK, Domínguez G, Pellet PE. Human Herpesvirus 6. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 521-567.
2. Cohen JI. Epstein-Barr virus infections. N Engl J Med 2000; 343: 481-492.
3. Horwitz CA, Henle W, Henle H, et al. Clinical and laboratory evaluation of cytomegalovirus-induced mononucleosis in previously healthy individuals. Report of 82 cases. Medicine 1986; 65: 124-134.
4. Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. I. Clinical and general laboratory findings. Pediatrics 1985; 75: 1003-1010.
5. Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. II. Heterophil antibody and viral-specific responses. Pediatrics 1985; 1011-1019.
6. Sumaya CV. Epstein-Barr virus. En: Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4th edition. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1998. 1751-1764.

NOTAS