

MONONUCLEOSIS INFECCIOSA

CONSIDERACIONES ETIOLOGICAS Y DE LABORATORIO

Prof. Dr. LUIS J. BERGNA

Actualmente existe criterio formado para considerar a la *mononucleosis infecciosa* como una "enfermedad infecciosa aguda, probablemente de etiología viral, de aparición esporádica en adolescentes y adultos jóvenes, de curso generalmente benigno (autodelimitado), con un peculiar cuadro hematológico y serológico y manifestaciones clínicas estereotipadas". Poco queda, por tanto, de la "fiebre glandular" descrita por Pfeiffer en 1889 y caracterizada por ser una enfermedad febril aguda, benigna, contagiosa y epidémica, que atacaba preferentemente a los niños, con adenopatías, pero poca faringitis y linfocitosis inconstante, con frecuente hepatoesplenomegalia y dolores abdominales. Pero, como el mismo Pfeiffer señaló, bajo la designación de fiebre glandular se podían diagnosticar diversos procesos, ya que no se trataría de una entidad nosológica única; y, efectivamente, no habiendo un criterio diagnóstico distintivo, se incluyó bajo esa denominación a un fárrago de infecciones virales y bacterianas. Dos designaciones merecen ser co-

mentadas por la confusión que han ocasionado: en primer lugar, la introducción por Comby en Francia (1894) del término "fiebre ganglionar" para describir cualquier adenopatía secundaria a una infección local; y, en segundo lugar, la denominación empleada por Schultz en Alemania (1922) de "angina monocítica" dando lugar al equívoco de creer que es una característica de la mononucleosis infecciosa la presencia de monocitosis, cuando los elementos monocleares peculiares de esta enfermedad son elementos linfocitos.

Si bien el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa (MI) no ha sido aun definitivamente identificado, recientes estudios indican que un miembro del grupo de virus del herpes, el *virus de Epstein-Barr*, está firmemente asociado con la etiología de la MI. La asociación entre anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr y MI fue primero reconocida por Henle, Henle & Diehl (1968) quienes observaron la aparición de tales anticuerpos en una paciente que padeció de MI. Este hallazgo pro-

movió un estudio en gran escala, el cual ratificó la presunción etiológica. Así, Niederman et al. (1968) constataron la presencia de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr en un grupo de estudiantes que padecieron MI: los anticuerpos heterófilos característicos de la MI y los anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr aparecieron sincrónicamente; es de hacer notar que los anticuerpos heterófilos en la MI desaparecen habitualmente a los seis meses aproximadamente, mientras los anticuerpos virales persisten en forma prácticamente indefinida, si bien a un título bajo. Además, pudo comprobarse susceptibilidad a padecer de MI en aquellos que no tenían anticuerpos de Epstein-Barr e inversamente una protección a contraer la enfermedad en los que los tenían. Finalmente, Grace administró un preparado purificado de virus de Epstein-Barr a un paciente con leucemia aguda cuyo suero carecía de los anticuerpos virales pertinentes y observó, al cabo de siete semanas, la aparición de una enfermedad similar a la mononucleosis infecciosa, asociada al desarrollo de anticuerpos heterófilos y contra el virus de Epstein-Barr (Evans et al., 1969).

Se ha estimado que la incidencia anual de la MI es de aproximadamente 4 en 10.000 en la población general, con un incremento estacional en la primavera y comienzos del verano, siendo menos común en el invierno (Pollock, 1969). El 80 % aproximadamente de las personas afectadas tienen entre 15 y 30 años de edad (Niederman, 1956), estimándose que la mayor frecuencia de la enfermedad en personas jóvenes se debería, no a una mayor susceptibilidad, sino que probablemente resultaría de un mayor riesgo por exposición al agente causal. Es una enfermedad poco contagiosa, siendo excepcionales los brotes epidémicos; la transmisión se hace en

forma directa, siendo la saliva el vehículo portador del agente causal. Observaciones bien controladas permiten asegurar que el período de incubación de la MI sería de 40 a 50 días (Hoagland, 1967). Las formas subclínicas de la enfermedad serían muy raras, si es que realmente existen, considerándose como muy posible que la enfermedad sea usualmente transmitida por portadores sanos, si bien la identificación de tales individuos es imposible en la actualidad.

Hasta que el papel etiológico del virus de Epstein-Barr (o de algún otro agente) sea definitivamente establecido en la MI, el *criterio de diagnóstico mínimo* debe apoyarse en la *triada clínica* (faringoamigdalitis febril como adenopatías), *serológica* (anticuerpos heterófilos del sistema Paul-Bunnett) y *hematológica* (linfocitosis atípica definitiva). Cuando se aplicó este criterio de diagnóstico mínimo pudo constatar que sólo uno de cada tres pacientes aceptados con diagnóstico presuntivo de MI, era un caso válido (Penman, 1966). Del mismo modo, pudo comprobarse que no existe un cuadro clínico proteiforme como habitualmente se ha admitido, sino que por el contrario, la *sintomatología es uniforme y monótona* en la inmensa mayoría de los pacientes cuando se utiliza un criterio de diagnóstico estricto desde el punto de vista serológico y hematológico.

Las manifestaciones clínicas de la MI, con su frecuencia, se detallan a continuación: malestar y decaimiento (100%), adenopatías (100%), fiebre (95%), faringoamigdalitis (80%), esplenomegalia (50-60%), edema de párpados (40%), enantema (petequial) palatino (30%), hepatomegalia (20%), ictericia (5-10%) y exantema (3-5%). Un gran número de otros síntomas y signos han sido asociados a la MI, pero ninguno de ellos tiene real importancia

en su caracterización clínica. La incidencia de exantema en la MI es tan baja que su presencia habla más en contra que en favor de un diagnóstico positivo; además debe recordarse que es precoz (aparece en la primera semana de la enfermedad), de poca intensidad y fugaz (uno a dos días de duración). La ictericia en la MI es habitualmente sólo un transitorio tinte icterico de las escleróticas y mucosas; aparece, por lo general, en la segunda semana, durando unos pocos días; cuando la ictericia es intensa (bilirrubinemia de más de 6 mg %) se debe dudar del diagnóstico de MI. Sin embargo, debe señalarse que el 85-100 % de los enfermos presentan hepatitis anictérica revelable por la punción biopsica del hígado y/o las pruebas enzimáticas hepáticas (dehidrogenasa isocítrica, fosfatasa alcalina, dehidrogenasa láctica, transaminasa glutámico-pirúvica y transaminasa glutámico-oxalacética). La repugnancia al cigarrillo (e incluso un estado nauseoso) se ha señalado como un síntoma precoz en la MI (Finch, 1969).

De acuerdo a la predominancia de los signos y síntomas se distinguen tres formas clínicas: la forma *faríngea* (la más frecuente, pues constituye el 80 % de los casos), la forma *febril* o *tifoidea* (12%) y la forma *ictérica* (8%) (Hoagland, 1960). Se ha descrito una forma de MI crónica, pero parece muy improbable que tal entidad clínica exista. El curso clínico de la enfermedad evoluciona en tres estadios: un primer período prodrómico, caracterizado por manifestaciones no específicas, similares a la de otras infecciones, durante el cual el diagnóstico puede tornarse dificultoso ya que el agrandamiento de los ganglios, el cuadro hematológico y las alteraciones serológicas pueden no aparecer hasta el fin de la primera semana de la enfermedad; un segundo período de estado, de una o tres semanas de duración,

en el cual se observa el cuadro completo de la enfermedad; y un tercer período de convalecencia. Las recaídas y las recidivas son excepcionales en la MI, pero en cambio no son infrecuentes las infecciones secundarias faríngeas.

El diagnóstico diferencial no crea dificultades cuando los elementos básicos de la enfermedad están presentes: faringitis febril con adenopatías (y, a menudo, esplenomegalia), linfocitosis atípica y título elevado de anticuerpos heterófilos. No obstante, se pueden presentar problemas diagnósticos: al comienzo de la enfermedad, cuando presenta una forma de leve intensidad, si faltan o se exageran alguno de los síntomas o signos principales de la enfermedad, cuando alguna complicación grave domina el cuadro clínico o en la imposibilidad de realizar las pruebas serológicas o estudios hematológicos confirmatorios.

El diagnóstico diferencial podrá plantearse desde el punto de vista clínico con una serie de enfermedades que a continuación se enumeran (pero se tendrá presente que las dificultades diagnósticas son generalmente rápidamente superadas efectuando las pruebas de laboratorio pertinentes): faringitis bacteriana, faringitis viral, influenza, infecciones por adenovirus, difteria, rubeola y otras enfermedades virales exantemáticas, rickettsiosis, fiebre urliana, coqueluche, linfocitosis infecciosa, tuberculosis, sífilis, brucelosis, difteria, rubeola y otras enfermedades toxoplasmosis, listeriosis, infección por virus citomegálico, síndrome pos-transfusional, hepatitis viral, reacciones por hipersensibilidad a drogas, enfermedad sérica, linfomas y leucosis.

Existe la impresión errónea de que las *complicaciones* son frecuentes en la MI, cuando en realidad se presentan en forma excepcional. El equívoco ha sur-

gido por la frecuente publicación de los casos complicados que ha dado esa falsa impresión. Entre las complicaciones neurológicas merecen mencionarse por su frecuencia la encefalitis, la meningoencefalitis, la polirradiculoneuritis (síndrome de Guillain-Barré) y las neuritis. Las complicaciones hematológicas de mayor frecuencia son la púrpura trombocitopénica y la anemia hemolítica adquirida. Otras complicaciones que deben tenerse presente son la obstrucción de las vías aéreas superiores, la miocarditis y la ruptura del bazo.

Las manifestaciones hematológicas constituyen un hecho relevante de la enfermedad: se observa una *linfocitosis* de más del 50% (más de 4500 linfocitos por microlitro) y la presencia de *linfocitos atípicos*, que deben hallarse en un porcentaje de más del 20%. Ambos hechos, la linfocitosis y la linfocitosis atípica deben perdurar al menos durante 10 días; este último requisito permite eliminar algunas enfermedades virales que cursan con linfocitosis transitoria y *linfocito atípico* es un leucocito monolinfocitos atípicos (Bender, 1958). El nuclear no maligno que probablemente se forma como una respuesta celular no específica frente a un estímulo posiblemente antigénico (infeccioso o no). El término "virocito" propuesto por Litwins y Leibowitz (1951) no es satisfactorio porque también se lo encuentra en muchas condiciones no virales asociadas con linfocitosis atípica. El linfocito atípico es un elemento normal de la sangre periférica humana, constituyendo el 4-11% de las células mononucleares. Existe, por tanto, una linfocitosis atípica normal cuando el número de linfocitos atípicos no excede el 11% de las células mononucleares; una *linfocitosis atípica probable* cuando el porcentaje de linfocitos atípicos varía entre el 12 y el 19%; y una *lin-*

focitosis atípica definitiva cuando el número de linfocitos atípicos excede el 20% (Wood y Frenkel, 1967). Entre las causas de linfocitosis atípica con más del 20% de linfocitos atípicos deben mencionarse: mononucleosis infecciosa, hepatitis viral, síndrome pos-transfusional, infección por virus citomegálico e hipersensibilidad a drogas (ácido para-amino salicílico, mefentoína y fenitoína). Entre las causas de linfocitosis atípica con menos del 20% de linfocitos atípicos deben citarse: toxoplasmosis adquirida, neumonía atípica, rubeola, influenza, brucelosis, tuberculosis, leucosis, linfomas, radiaciones, alergia, sífilis, enfermedad de Letterer-Siffle, dermatitis herpetiforme grave, varicela, esquizofrenia, lactantes, roseola infantum (exantema súbito), etc.

En la MI la linfocitosis característica aparece sobre todo al cuarto o quinto día de la enfermedad y dura de dos a ocho semanas; el número total de leucocitos suele hallarse entre 10.000 y 20.000 por microlitro en alguna etapa de la enfermedad, pero puede ser normal o mucho más elevado. Según Hoagland (1967) una leucopenia inicial es un hecho sumamente infrecuente en casos propiamente documentales.

El estudio de la médula ósea por aspiración en la MI tiene valor para excluir una infiltración maligna en los casos en que el diagnóstico fuera incierto. En el 50% de los pacientes con MI se encuentra un granuloma de células epitelioideas cuando se estudia la médula ósea con el método histológico.

De las alteraciones serológicas que se observan en la MI, las de mayor interés diagnóstico son: 1º la presencia de *anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr*; y 2º la aparición de *anticuerpos heterófilos* (es decir, anticuerpos que reaccionan con determinantes antigéni-

cos que se encuentran en fuentes distintas a la que le dieron origen). El anticuerpo más comúnmente usado en el diagnóstico de la MI es una globulina (IgM) que aglutina a los hematíes de carnero. Su simple titulación es la base de la *prueba de aglutinación preventiva* (o *prueba de Paul-Bunnell*). Sin embargo, la prueba de aglutinación presuntiva, aun propiamente realizada (incubación a temperatura ambiente durante dos horas), se ha demostrado inespecífica, ya que se la puede encontrar positiva en otras condiciones, tales como: enfermedad sérica, leucemias, inyección de extracto hepático o de sustancia específica de grupo A, sarcoma, hepatitis infecciosa, tuberculosis, enfermedad de Hodgkin, infecciones estafilocócicas, anemia aplásica, policitemia, agranulocitosis, trombocitopenia esplénica, tirotoxicosis y nefritis crónica (Davidsohn y Lee, 1969). Contrariamente a lo inicialmente presumido, los anticuerpos heterófilos de la MI no pertenecen al sistema Forssman. Davidsohn observó que los anticuerpos heterófilos del sistema Paul-Bunnell podían caracterizarse mediante la absorción con extractos de riñón de cobayo y hematíes de vaca, ya que son absorbidos por éstos y no por aquéllos, mientras sucede exactamente lo opuesto con los anticuerpos heterófilos del suero normal humano; por su parte, los anticuerpos heterófilos presentes en la enfermedad sérica son absorbidos tanto por el riñón de cobayo como por los hematíes de vaca. La titulación de los anticuerpos heterófilos previa absorción con los antígenos antes señalados constituye la *prueba de aglutinación diferencial* (o *prueba de Paul - Bunnell - Davidsohn*) y es altamente específica para la MI.

En las personas normales es excepcional hallar una prueba de aglutinación presuntiva positiva a la dilución de

de 1/28. Por tanto, una prueba de Paul-Bunnell con título de 1/112 (y aun 1/56 o más, conjuntamente con un cuadro hematológico característico y manifestaciones clínicas típicas, constituyen una fuerte indicación de MI. No obstante, es aconsejable efectuar la prueba de absorción diferencial en todos los casos y es particularmente necesaria frente a manifestaciones atípicas (clínicas y/o hematológicas) y a títulos de aglutinación persistentemente bajos. En la prueba diferencial de Paul-Bunnell-Davidsohn el suero de los pacientes con MI absorbido con extracto de riñón de cobayo cae, en su título, de 0 a 3 tubos, pero *no más*; posteriores absorciones con riñón de cobayo no modifican significativamente el título del anticuerpo. Por su parte, la absorción con extracto de hematíes de vaca condiciona en el suero de pacientes con MI una disminución del título de aglutinación de 4 o *más tubos*; para remover completamente las aglutininas es suficiente una sola absorción en el 85 % de los sueros, dos absorciones en el 12,5 % y tres absorciones en el 1,5 %. Por tanto, frente a una prueba de Paul-Bunnell-Davidsohn en que se observe una remoción de los anticuerpos heterófilos por los hematíes de vaca y prácticamente ninguna absorción con el extracto de riñón de cobayo, se puede afirmar el diagnóstico de MI aguda. No hay evidencia que una prueba diferencial positiva pueda duplicarse con otra enfermedad que se acompañe de las manifestaciones clínicas y hematológicas de la MI (Davidsohn y Lee, 1964). Como Bender (1958) lo señala, una prueba de aglutinación diferencial positiva puede hallarse en el caso (rarísimo por cierto) de una reacción anamnésica no específica de anticuerpos heterófilos, es decir, el resurgimiento de los anticuerpos acompañando a una enfermedad distin-

ta, en pacientes que han sufrido MI; o bien ante la persistencia de anticuerpos heterófilos de un ataque anterior, posiblemente no diagnosticado, de MI; de todos modos, en ambos casos se da el caso "paradojal" de que las alteraciones serológicas no se acompañan de los signos clínicos y hematológicos característicos de la MI.

Los anticuerpos heterófilos aparecen usualmente en los primeros días de la enfermedad, alcanzando títulos significativos al fin de la primera semana en la mitad de los casos y virtualmente en todos los pacientes en la segunda a tercera semana, coincidiendo este momento del proceso con los títulos máximos; éstos no guardan relación alguna con la gravedad clínica de la enfermedad: el título de los anticuerpos declina gradualmente y habitualmente desaparecen entre la octava y duodécima el comienzo de la enfermedad, si bien pueden perdurar durante cuatro a seis meses y aun raramente, persistir durante un año o más.

Otra prueba de alto valor en el diagnóstico de la MI consiste en la *investigación de hemolisinas contra los hematíes de vaca*, que deben encontrarse en un título de 1/40 o más, por su gran especificidad y sensibilidad. Igual valor debe concedérsele a la *prueba de Wöllner II* que estriba en la titulación de los anticuerpos heterófilos, previa absorción del suero en estudio con hematíes de carnero papainizados, frente a hematíes de carnero sin tratar y tratados con papaína: el título con hematíes de carnero sin tratar con papaína es por lo menos cuatro veces mayor que con hematíes papainizados y este resultado sólo es visto en pacientes con MI (Davidsohn y Lee, 1964). Finalmente, la *prueba diferencial rápida con hematíes de caballo* ("spot test") de reciente introducción, es de

técnica sencilla, altamente específica y sensible, y rápida de realizar (Lee, Davidsohn y Panczysyn, 1968).

Existen pacientes que presentan un cuadro similar a la MI desde el punto de vista clínico y hematológico, pero en los cuales la prueba de aglutinación heterófila es negativa. Esta *enfermedad seronegativa* es más común en la niñez, con período de incubación más corto (4-10 días), sin aumento estacional en primavera y verano, de mayor contagiosidad y menor gravedad clínica, con desaparición rápida de los signos hematológicos y mayor frecuencia de exantemas cutáneos. Indudablemente, la inmensa mayoría de estos enfermos no padecen de MI, sino de otros procesos tales como toxoplasmosis, infección citomegálica, reacciones a drogas, infecciones virales, etc. No obstante, una rarísima proporción de pacientes desarrolla anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr y serían, por tanto, casos de MI verdadera. Se especula que las diferencias clínicas, epidemiológicas y hematológicas se deberían a que se trata de cepas diferentes del virus de Epstein-Barr y debe agregarse que el papel etiológico directo del virus de Epstein-Barr en la MI no ha sido definitivamente comprobado (Penman, 1969).

Conclusión: En el diagnóstico de la MI debe seguirse un criterio estricto hematológico (linfocitosis atípica definitiva) y serológico (prueba de aglutinación diferencial de Paul-Bunnell-Davidsohn, o similares, positiva). Bajo estas condiciones el cuadro clínico no es prototípico, las complicaciones infrecuentes y los casos seronegativos excepcionales.

REFERENCIAS

1. BENDER, CH. E.: *Interpretation of hematologic and serologic findings in the*

- diagnosis of infectious mononucleosis.* Ann. Int. Med., 49:852, 1958.
2. CARTER, R. L. and PENMAN, H. G.: *Infectious Mononucleosis.* Oxford and Edinburgh, Blackwell Scientific Publications, 1969.
 3. COMBY, J.: *La fièvre ganglionnaire.* Méd. Infant., 1:3, 1894.
 4. DAVIDSOHN, I. and LEE, C. L.: *Serologic diagnosis of infectious mononucleosis. A comparative study of five tests.* Am. J. clin. Path., 45:115, 1964.
 5. DAVIDSOHN, I. and LEE, C. L.: *The clinical serology of infectious mononucleosis.* In: Carter, R. L. and Penman, H.G. (ver 2). pág. 177.
 6. EVANS, A. S., NIEDERMAN, J. C. and McCOLLUM, R. W.: *Seroepidemiologic studies of infectious mononucleosis with EBvirus.* New England J. of Medicine, 279:1121, 1968 y 280:112, 1969.
 7. FINCH, S. C.: *Clinical symptoms and signs of infectious mononucleosis.* In: Carter, R. L. and Penman, H. G. (ver 2), pág. 19.
 8. HENLE, G., HENLE, W. and DIEHL, V.: *Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis.* Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 59:94, 1968.
 9. HOAGLAND, R. J.: *The clinical manifestations of infectious mononucleosis. A report of two hundred cases.* Am. J. Med. Sci., 240:21, 1960.
 10. HOAGLAND, R. J.: *Infectious mononucleosis.* New York and London, Grune & Stratton, 1967.
 11. LEE, C. L., DAVIDSOHN, I. and PANCZYSZYN, O.: *Horse agglutinins in infectious mononucleosis. II The spot test.* Am. J. clin. Path., 49:12, 1968.
 12. LITWINS, J. and LEIBOWITZ, S.: *Abnormal lymphocytes ("virocytes") in virus diseases other than infectious mononucleosis.* Acta Haemat., 5:223, 1951.
 13. NIEDERMAN, J. C., McCOLLUM, R. W., HENLE, G. and HENLE, W.: *Infectious mononucleosis. Clinical manifestations in relation to EB virus antibodies.* J. Am. med. Ass., 203:205, 1968.
 15. PAUL, J. R. and BUNNELL, W. W.: *The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis.* Am. J. med. Sci., 183:90, 1932.
 16. PENMAN, H. G.: *The problem of seronegative infectious mononucleosis.* In: Carter, R. L. and Penman, H. G. (ver 2), pág. 201.
 17. PFEIFFER, E.: *Driüsenfieber.* Jb. Kinderheilk. phys. Erzieh., 29:257, 1889.
 18. POLLOCK, T. M.: *Epidemiology of infectious mononucleosis.* In: Carter, R. L. and Penman, H. G. (ver 2), pág. 63.
 19. WOOD, T. A. and FRENKEL, E. P.: *The atypical lymphocyte.* Am. J. Med., 42: 923, 1967.