

# Síndrome Mononucleósido: Mononucleosis Infecciosa y Diagnósticos diferenciales.

Teresa Lopez\*.

## Definición

El SMN es el conjunto de síntomas y signos, que responden a variadas etiologías y caracterizado por cuatro manifestaciones clínicas: fiebre, faringitis, poliadenoesplenomegalia y erupción cutánea y un elemento paraclínico: leucocitosis mononuclear con linfocitosis atípica. Las manifestaciones clínicas anteriormente mencionadas no siempre están presentes, siendo el criterio diagnóstico fundamental la presencia de más de 50% de células mononucleares (linfocitos y monocitos) en sangre periférica, con un porcentaje de linfocitos atípicos mayor de 10%.

## Clínica

La fiebre no tiene ninguna característica particular. Los ganglios linfáticos suelen estar agrandados, generalmente en forma moderada, haciéndose accesibles a la palpación en todos los territorios incluyendo los epitrocleares, pero con neto predominio de los cervicales. Si bien las adenomegalias carotídeas son las de mayor tamaño, las cervicales posteriores son las más características. Suelen ser simétricas, libres, elásticas y sensibles a la palpación. Puede haber adenomegalias profundas, sobretudo en hilios pulmonares y mediastino. En la mitad de las veces se acompañan de esplenomegalia y en 10% de los casos de hepatomegalia. La faringitis es de características variables, desde eritematosa hasta pultácea o úlcero-membranosa. El síndrome dérmico está caracterizado por una erupción, generalmente de tipo exantemático, en la mayoría de los casos fugaz, ocasionalmente asociada con enantema.

Otros síntomas frecuentes son: escalofrío, sudores, cefaleas, artromialgias, astenia.

Desde el punto de vista hematológico lo característico y de capital importancia diagnóstica es la linfocitosis con presencia de linfocitos atípicos.

## Etiología

Pero el diagnóstico sindromático no es más que la primera etapa, tal vez la menos importante, ya que el SMN solo es la forma bajo la que se manifiestan varias patologías.

El segundo paso es realizar el diagnóstico etiológico que rige el pronóstico, el tratamiento y la evolución de la enfermedad.

La etiología del SMN puede sospecharse por sus características clínicas y epidemiológicas pero se confirma con los estudios serológicos.

Las principales etiologías del SMN son:

- 1) El virus del Epstein Barr (VEB) cuyo cuadro se describirá posteriormente. Da origen a un aumento importante de células linfomonocitarias y a una serología característica. A diferencia de lo que ocurre en la MNI, en las otras etiologías no hay respuesta asociada de formación de anticuerpos heterófilos.
- 2) El virus de inmunodeficiencia humana (VIH), cuya enfermedad aguda puede simular la mononucleosis por el VEB. El antecedente epidemiológico, la negatividad de la reacción de Paul Bunnell y de las pruebas que detectan anticuerpos específicos contra el VEB, y fundamentalmente la positividad serológica frente al VIH son rasgos diferenciales.
- 3) El citomegalovirus (CMV), que puede ocasionar un cuadro similar al de VEB, aunque muchas veces sin adenomegalias ni faringitis, con menor proporción de linfomonocitosis, sin los anticuerpos heterófilos ni los específicos del VEB.
- 4) *Toxoplasma gondii* puede causar adenomegalias y linfomonocitos.
- 5) El virus de la rubeola produce fiebre, faringitis, exantema, adenomegalias en las regiones retroauricular y espinal posterior y linfocitosis.
- 6) Las hepatitis virales también pueden cursar con linfomonocitosis leves y adenomegalias.
- 7) La linfomonocitosis infecciosa aguda es una enfermedad benigna del niño, sin relación con el VEB, que transcurre con catarro de las vías respiratorias superiores y en forma característica con leucocitosis y aumento importante de linfocitos inmaduros que puede persistir de uno a varios meses.
- 8) Entre miscelánea se incluyen otros agentes víricos o bacterianos: adenovirus, virus de Ureana, virus del herpesvirus humano 6, *Brucella* spp., etc.
- 9) Entre las causas no infecciosas se mencionan diversas reacciones toxoalérgicas medicamentosas, sobretudo las ocasionadas por difenil-hidantoína, que puede dar lugar a un aumento de células linfomonocitarias, adenomegalias y exantema.

## MONONUCLEOSIS INFECCIOSA

### Introducción

El término de mononucleosis infecciosa fue introducido en 1920 cuando se describió un síndrome caracterizado por fiebre, linfadenomegalias, fatiga y linfocitosis en 6 pacientes. Pero recién en 1968 Henle demostró que el VEB era el agente etiológico de los SMN asociados con la presencia de anticuerpos heterófilos.

\* Clínica de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay. Invitada Internacional.

El VEB es la causa más común de SMN. Este virus también se le asocia a ciertas neoplasias como linfoma de Burkitt africano, carcinoma de nasofaringe indiferenciado y enfermedades linfoproliferativas. Datos epidemiológicos y serológicos sugieren la asociación entre VEB y enfermedad de Hodgkin, aunque la exacta contribución del virus al desarrollo de este tumor no es conocida. Está en investigación el rol que pueda jugar el VEB como cofactor en la patogénesis del cáncer de cuello uterino.

### Etiología

El VEB pertenece a la familia Herpesviridae (DNA). Comparte con los otros virus de esta familia las características de ser un virus persistente y de ocasionar infección latente. El VEB tiene tropismo por los linfocitos B y las células del epitelio oral. Se replica en el sistema linforreticular y provoca una intensa respuesta inmune. La infección latente ocurre en los linfocitos B. Otro foco potencial de infección por VEB es el tracto genital. Puede reactivarse en períodos de inmunodepresión.

### Epidemiología

La infección por VEB es de distribución mundial. Su prevalencia es elevada, habiéndose observado que 95% de adultos tienen anticuerpos frente a este virus. La infección por VEB se adquiere en edades tempranas. En EEUU 50% de los niños menores de 5 años tienen anticuerpos específicos. Algo similar se observó en San Pablo donde alrededor de 80% de los menores de 12 años tienen anticuerpos contra el VEB. En general la infección es subclínica en la infancia temprana. La MNI clínicamente manifiesta se observa preferentemente de adolescentes y adultos jóvenes (edad promedio 15 a 25 años) por lo que el SMN por este virus se observa con mayor frecuencia en aquellas poblaciones con mejor estado socio-económico en quienes la exposición primaria al virus se demora hasta la segunda década de la vida. La escasa incidencia de MNI en los negros quizá se relacione con la infección primaria más precoz con el VEB.

El grado de contagiosidad es escaso. Se transmite en forma directa, de la persona infectada (sintomática o no) a la susceptible, por contacto íntimo, a través de la saliva, por lo que la enfermedad se conoce como «enfermedad del beso» o «enfermedad de los enamorados». Después de la infección aguda el virus puede persistir hasta 18 meses en la faringe y posteriormente reaparecer en forma intermitente, eliminándose por la saliva, constituyendo el reservorio primario para la transmisión. El virus fue recogido de la saliva de 20 a 33% de portadores sanos y de 90% de inmunocomprometidos. Lo antedicho permite comprender que solo 6% de los casos de MNI refieren haber tenido contacto previo con otro enfermo de MNI. También puede propagarse por sangre o trasplantes y al parecer por contacto sexual, al haberse encontrado el virus en la mucosa y las secreciones genitales. El VEB es candidato a integrar la lista de ETS. El riesgo de infección perinatal parece ser muy poco, aunque se han descrito anomalías placentarias y miocarditis fetal en los productos de abortos de mujeres que cursaron una MNI durante el embarazo.

### Clínica

El período de incubación es de 30 a 45 días. Le sigue el período prodrómico que dura de 7 a 14 días y está ca-

racterizado por astenia, mialgia y cefalea. Posteriormente se asiste al período de estado, que suele ser de comienzo insidioso, pero en algunos casos se inicia en forma brusca con fiebre alta, escalofríos, sudores, malestar general, cefalea, mialgias, edema periorbitario, anorexia, malestar abdominal y odinofagia, siendo este último el motivo de consulta más frecuente. La faringitis reviste las características descritas para el SMN. Las amígdalas están aumentadas de tamaño y pueden observarse petequias en la unión del paladar duro con el blando. Si bien la erupción cutánea propiamente viral se describe solo en 5% de los casos, es muy frecuente la erupción máculopapular pruriginosa (90%) en aquellos que recibieron aminopenicilinas.

Se han descrito úlceras genitales en personas con MNI, especulándose que el VEB pudo haber sido transmitido por contacto orogenital. La infección por VEB podría ser incluido en el diagnóstico diferencial de úlceras genitales cuando otras causas más comunes fueron excluidas.

Las manifestaciones clínicas y la frecuencia con que se observan, según estadísticas extranjeras, son:

### Síntomas

- Dolor de garganta 82%
- Malestar febril 57%
- Fiebre 76%
- Cefalea 51%
- Anorexia 21%
- Mialgias 20%
- Escalofríos 16%
- Náusea 12%
- Dolor abdominal 9%
- Tos 5%
- Vómitos 5%
- Artralgias 2%

### Signos

- Adenomegalia 94%
- Faringitis 84%
- Fiebre 76%
- Esplenomegalia 52%
- Hepatomegalia 12%
- Enantema palatino 11%
- Ictericia 9%
- Exantema 10%

### Complicaciones

En raras ocasiones se producen complicaciones.

### Complicaciones neurológicas

- Encefalitis
- Meningitis
- Mielitis
- Síndrome de Guillain Barré

Neuritis óptica  
 Neuritis retrobulbar  
 Parálisis de los nervios craneanos  
 Mononeuritis múltiple  
 Neuropatía del plexo braquial  
 Convulsiones  
 Panencefalitis esclerosante subaguda  
 Mielitis transversa  
 Psicosis  
 Desmielinización  
 Hemiplejía

#### Complicaciones respiratorias

Obstrucción de vías altas  
 Neumonías  
 Pleuritis  
 Adenopatías hiliares  
 Neumonitis intersticial

#### Complicaciones esplénicas

Rotura

#### Complicaciones hematológicas

Anemia hemolítica  
 Anemia aplásica  
 Trombopenia  
 Agranulocitos

#### Complicaciones cardíacas

Miocarditis  
 Pericarditis

#### Complicaciones dermatológicas

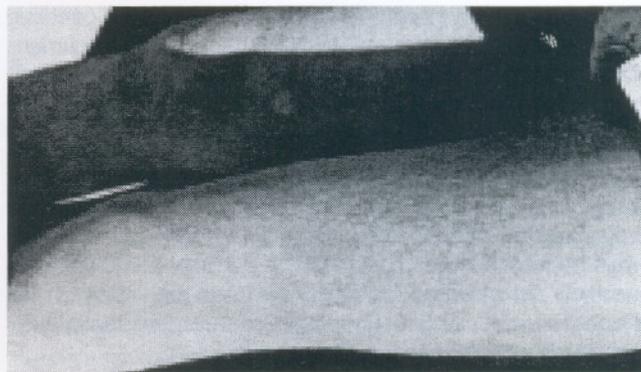
Rash inducido por aminopenicilinas.  
 Vasculitis  
 Acrocianosis  
 Urticaria a frigore

#### Complicaciones hepáticas

Hepatitis  
 Necrosis hepática masiva  
 Reacción alérgica debido a la Ampicilina.

#### Evolución

La enfermedad suele ser benigna y autorresolutiva en un período de 2 a 3 semanas. La respuesta inmune humoral del huésped parece ser importante para prevenir las recurrencias. Pero la respuesta de la inmunidad celular sería la encargada de controlar la infección aguda y las reactivaciones. Las alteraciones en la respuesta inmune celular podría ser la responsable de infecciones no controladas y desórdenes linfoproliferativos. Es posible que la anormal



respuesta del huésped pueda explicar la existencia de formas complicadas y crónicas de la enfermedad.

Pocas veces se observan formas severas de enfermedad y son raras las MNI crónicas activas.

Entre los síntomas y signos de MNI severa o infección primaria atípica por VEB se incluyen: fiebre en picos por más de 3 semanas, hipoxemia (por obstrucción de la vía aérea alta o neumonitis intersticial), dolor torácico (sugestivo de miopericarditis), dolor abdominal (por rotura de bazo), sangrado (por trombocitopenia), alteraciones mentales (por meningoencefalitis), ictericia (por hepatitis), leucopenia  $< 4.000/\text{mm}^3$ , ausencia de células T activadas, trombocitopenia  $< 50.000/\text{mm}^3$ , CID, respuesta serológica atípica (falta de anticuerpos anti-VCA y anti-EA o no desarrollo de anti-EBNA).

La infección crónica activa por VEB se manifiesta clínicamente por la persistencia de los síntomas asociados con la infección por el VEB o sus complicaciones, por un período mayor de 1 año. Puede tratarse de manifestaciones benignas de enfermedad (fiebre, fatiga, adenomegalias, hepatoesplenomegalia) que no comprometen la vida o más severas: hematológicas (citopenias, aplasia medular, histiocitosis maligna), neurológicas, pulmonares, cardíacas, renales, oculares, etc.) que pueden terminar con la muerte. Estos enfermos tienen títulos muy elevados de anticuerpos anti-VCA y anti-EA y bajos o ausentes anti-EBNA. En ellos hay evidencias de laboratorio de replicación viral activa y la carga viral plasmática es alta.

Excepcionalmente la MNI es fatal siendo las causas de la muerte: rotura esplénica, complicaciones neurológicas, neumonitis, obstrucción de las vías respiratorias altas, falla hepática, miocarditis, infección sobreagregada. La muerte ocurre preferentemente en pacientes inmunodeprimidos que se presentan con una clínica y respuesta serológica atípicas, clásicamente falta de respuesta anti-EBNA.

#### Paraclínica

La manifestación hematológica principal es el aumento del número de linfocitos circulantes, absoluto ( $> 4.500/\text{mm}^3$ ) y relativo ( $> 50\%$ ), lo que ocurre en 70% de casos. Los linfocitos alcanzan su nivel más elevado entre la 2ª y 3ª semana, por lo que un recuento precoz puede no manifestar la alteración. Los linfocitos atípicos son sugestivos de MNI, aunque no patognomónicos, ya que también se observan en los SMN de otras etiologías. Son de mayor tamaño que los linfocitos maduros de sangre periférica, con citoplasma vacuado y basófilo; sus núcleos suelen ser segmentados y excéntricos. La cantidad de linfocitos atípicos es variable, en algunos enfermos es mínima o nula, mientras que en otros llega a 90%. En más de la mitad de

los pacientes hay neutropenia relativa y absoluta con leve desviación a la izquierda. Ocasionalmente se ha documentado granulocitopenia muy pronunciada. La trombocitopenia leve o moderada puede estar presente hasta en 50% de casos, aunque raramente es pronunciada.

En la mayoría de los enfermos se observan alteraciones en el funcional y enzimograma hepático: signos de colestasis intrahepática y niveles aumentados de las enzimas hepatocelulares (GOT, GPT y LDH) en 2 o 3 veces lo normal, sin alcanzar los altos valores observados en las hepatitis virales (<500UI). Es frecuente detectar la existencia de crioglobulinas.

**Diagnóstico de Laboratorio**

Puede hacerse por 2 técnicas: 1) indirecta: respuesta serológica y 2) directa: demostración del virus, sus antígenos o DNA viral.

La detección de anticuerpos heterófilos es la prueba fundamental para el diagnóstico de MNI. Los anticuerpos heterófilos reaccionan con antígenos de superficie de eritrocitos de carnero a los que aglutina, o de buey a los que lisa. La prueba clásica es la de Paul Bunnell que consiste en enfrentar suero del enfermo con glóbulos rojos de carnero, resultando positiva en alrededor de 90% de los casos de MNI, en algún momento de la enfermedad. Esta prueba puede ser falsamente positiva en el caso de otras enfermedades como hepatitis viral, leucemia, linfoma, enfermedad del suero, por lo que es necesario complementarla con la absorción previa del suero con células de riñón de cobayo (Paul Bunnell-Davidsohn, PBD). Un título superior a 1:56 de esta prueba se considera diagnóstico de MNI. En 10% de enfermos no se detectan anticuerpos heterófilos. Las causas de la falsa negatividad son: edad (niños pequeños), extracción precoz de la muestra (repetirla), falta de sensibilidad de la técnica (la sensibilidad aumenta usando hematíes de caballo). Los anticuerpos heterófilos persisten en niveles decrecientes alrededor de 9 meses después de la fase aguda. En la actualidad se han introducido en el mercado métodos sensibles y específicos para la demostración de anticuerpos heterófilos como el de aglutinación en porta (Monospot), considerándose positivos los títulos mayores de 1:2. La correlación entre los resultados obtenidos con ambas técnicas es relativamente buena, aunque la sensibilidad de los métodos comerciales es ligeramente superior a la del método clásico en tubo de ensayo. En ocasiones se han comunicado resultados falsos positivos con la prueba de Monospot en paciente con linfoma o hepatitis, pero la frecuencia es muy baja. Los pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas que desarrollan MNI aguda pueden tener respuestas serológicas atípicas: falta de anticuerpos anti-VCA y anti EA, pero lo más importante es el no desarrollo de anti-EBNA. La detección de DNA VEB en suero por PCR es el criterio diagnóstico de infección aguda por VEB en estos casos.

**Diagnóstico serológico de infección por VEB**

**EXÁMENES DE LABORATORIO etapa aguda convalescencia**

anticuerpos heterófilos	++
anticuerpos IgM anti-VCA	+
anticuerpos IgG anti-VCA	++

anticuerpos anti-EA	+ -
anticuerpos anti-EBNA	- +
DNA VEB (PCR) en suero	+ -
antígeno VEB en células B y tejidos (inmunohistoquímica e inmunofluorescencia)	+ -

Además de generarse anticuerpos heterófilos transitorios, el VEB induce el desarrollo de anticuerpos específicos. Su investigación rara vez es necesaria para el diagnóstico de MNI dado que en 90% de los casos los test para anticuerpos heterófilos son positivos. Cuando persiste la sospecha de MNI y la investigación de anticuerpos heterófilos es negativa, la búsqueda de anticuerpos específicos contra VEB es necesaria para llegar al diagnóstico etiológico. Estos son los anticuerpos contra el antígeno de cápside viral (anti-VCA), anticuerpos contra antígenos tempranos (anti-EA), anticuerpos contra antígenos de membrana (anti-MA) y anticuerpos contra antígenos nucleares (anti-EBNA).

Los anti-VCA, medidos por inmunofluorescencia indirecta (IFI), aumentan en la fase temprana de la enfermedad. IgG anti-VCA por lo general se encuentran presentes en títulos de 80 o más y son detectables por toda la vida luego de padecer la infección. Pocas veces es posible observar la seroconversión pues desde etapas tempranas los títulos son elevados. De ahí que no sean útiles para el diagnóstico de infección aguda. Los anticuerpos IgM anti-VCA son sensibles y específicos para el diagnóstico de MNI aguda. Títulos superiores a 5 son demostrable en un 90% de los casos en fase temprana. Estos títulos declinan rápidamente después de la infección aguda y a los 4 meses solo 10% de los casos tienen niveles mayores de 5. Los anti-EBNA son de aparición tardía (1 a 2 meses) y persisten toda la vida. Su positividad en pacientes previamente anti-VCA positivos y anti-EBNA negativo, está a favor de infección reciente. La mayoría de personas desarrollan anticuerpos IgG anti-EA que ascienden precozmente, son transitorios y desaparecen en pocos meses, aunque últimamente se ha comunicado que entre 12 y 39% de personas mantienen anti-EA en títulos entre 1:20 a 1:40 durante años después de la infección primaria. La falta de desarrollo de anti-EBNA después de 8 semanas del comienzo de los síntomas es un signo que advierte una evolución severa y prolongada de la MNI.

El VEB puede cultivarse de secreciones orofaríngeas o linfocitos circulantes en un 80-90% de pacientes con MNI aguda. Este test tiene poco valor diagnóstico pues el virus puede también cultivarse de la orofaringe de personas sanas. Se han desarrollado técnicas diagnósticas rápidas basadas en la hibridación del DNA o en el uso de anticuerpos monoclonales.

En la mayor parte de los casos el diagnóstico de MNI no presenta dificultades.

**Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico diferencial con otras etiologías causantes de SMN, en primer lugar se debe realizar con el VIH. El VIH puede ocasionar en la etapa de primoinfección una enfermedad similar a la MNI.

Este es un virus RNA que pertenece a la familia Retroviridae y posee una enzima característica: la transcriptasa inversa.

Cuando la infección aguda por el VIH es manifiesta, se hace evidente luego de 3 a 6 semanas del contagio. El cuadro clínico puede simular un síndrome gripal o una MNI. Entre los síntomas hay que destacar: fiebre (a veces de 2-3 semanas de evolución), odinofagia, cefalea, escalofríos, artromialgias, exantema de tipo rubeoliforme o urticariforme, adenomegalias a veces generalizadas, pero más importantes en regiones cervicolaterales y retroauriculares, esplenomegalia, diarrea, dolores abdominales y alteraciones neurológicas entre las que se destacan la neuropatía periférica, meningitis linfocitaria y encefalitis agudas. Pueden haber linfomonocitos aumentados en sangre periférica, leucopenia con linfopenia en etapas precoces y trombocitopenia. La serología frente al HIV puede ser negativa durante el inicio y puede detectarse el antígeno vírico aislado de la sangre y LCR. La negatividad de la antigenemia p24 no descarta el diagnóstico. Actualmente la prueba más utilizada para el diagnóstico de la primoinfección es la detección del DNA por PCR. La importancia que reviste el diagnóstico precoz de la infección VIH es la posibilidad de iniciar un tratamiento antirretroviral temprano, habiéndose demostrado que el tratamiento de la infección aguda mejora el pronóstico del enfermo. Por eso en presencia de SMN sin anticuerpos heterófilos y con mayor razón si hay antecedentes de prácticas de riesgo para adquirir el VIH, se le debe ofrecer al enfermo la realización de una serología para este virus.

El citomegalovirus (CMV), puede ocasionar entre otros, un cuadro clínico similar al VEB. Es la causa más frecuente de SMN con anticuerpos heterófilos negativos. Se adquiere generalmente por vía sexual, siendo otras vías de transmisión sanguínea, digestiva y aérea. Es un herpesvirus y al igual que los otros virus de esta familia tiene la particularidad de producir infección latente y reactivarse por factores dependientes del huésped. La infección se acompaña de una secuencia característica de cambios morfológicos que se inician con la contracción celular, seguida de la aparición de inclusiones intranucleares y citoplasmáticas de células gigantes, por ello el nombre de enfermedad de la inclusión citomegálica.

En el adulto inmunocompetente en general la infección es inaparente o leve. La infección adquirida en el adulto sano se manifiesta comunmente bajo un SMN. El síntoma más común es la fiebre que puede ser elevada y prolongarse durante semanas. La afectación de la faringe es escasa o nula y hay ausencia de anticuerpos heterófilos. Al examen físico se encuentran: esplenomegalia leve a moderada, adenomegalias en la mitad de los casos y ocasionalmente una erupción que es fugaz y rubeoliforme. Se comprueba alteración de las pruebas hepáticas con aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina, a veces con aumento de bilirrubina.

En el frotis de sangre periférica aparece linfocitosis con linfocitos atípicos (más del 10% de los leucocitos). El pronóstico es bueno y la enfermedad es autolimitada. El diagnóstico en muchas ocasiones no es fácil. Un SMN con anticuerpos heterófilos negativos, enzimas hepáticas ligeramente aumentadas y adenomegalias ausentes o escasas es sugestivo de infección por CMV.

En el inmunocompetente las complicaciones oculares (coreorretinitis, conjuntivitis) y digestivas (esofagitis, colitis, proctitis) son raras. CMV es una de las causas de hepatitis granulomatosa. Otras complicaciones como: síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, meningitis, miocarditis, peri-

carditis, neumonía, anemia hemolítica y trombocitopenia, son similares a las de la MNI. Es menos frecuente que las aminopencilinas ocasionen erupción.

El diagnóstico se hace mediante las pruebas serológicas o demostración de las alteraciones citopáticas producidas por el virus. Tiene valor diagnóstico la detección de una seroconversión (cuadruplicación de niveles de IgG específica). Los anticuerpos IgM anti-CMV no siempre son indicativos de infección primaria, pero sí de infección activa. En presencia de un cuadro clínico compatible es un indicador útil, aunque no completamente confiable, de enfermedad aguda. Es posible que IgM no sea positiva durante una infección activa (falso negativo) o que sigan siendo positiva durante un período tan prolongado que pierda valor diagnóstico (falso positivo).

Tienen valor diagnóstico la corioretinitis que es característica o el hallazgo de cuerpos de inclusión nucleares característicos en cualquier tejido (índice de infección activa).

La infección por herpesvirus humano 6 es muy frecuente en la infancia, presentando anticuerpos específicos frente a este virus un 90% de los niños de 4 años. Es el agente del exantema súbito del niño, aunque habitualmente la infección cursa en forma asintomática. En el adulto puede dar un SMN. Las transaminasas suele aumentar más que en los SMN de otras etiologías, alcanzado niveles similares a los observados en las hepatitis víricas agudas. El diagnóstico se realiza por métodos serológicos.

La infección toxoplásmica adquirida del adulto inmunocompetente es generalmente asintomática. Está causada por un parásito intracelular: *Toxoplasma gondii*. Es una infección altamente prevalente estimándose que 60% de los adultos tienen anticuerpos contra este germen por haber contraído la infección en algún momento de su vida. Es causa frecuente de afectación linfática ganglionar del adulto. La infección en el hombre se inicia tras la ingestión de ooquistes eliminados con las heces del gato o de los quistes hísticos presentes en la carne de mamíferos o aves infectados, si la misma fue ingerida insuficientemente cocida.

La forma clínica más común es la linfadenopatía febril o no. Otras manifestaciones son: mialgias, erupción transitoria y sobretodo hepatomegalia aislada con mayor frecuencia. La esplenomegalia cuando aparece, es poco notable. Suele no haber faringitis. La administración de aminopencilinas no ocasiona exantema.

La linfocitosis atípica en sangre periférica obliga a buscar las causas de SMN.

La enfermedad suele ser benigna y autolimitada aunque puede hallarse una corioretinitis en un 25% de todos los casos o una uveítis granulomatosa.

Para establecer el diagnóstico se requiere la demostración directa de la presencia de trofozoitos en los tejidos o líquidos corporales realizando siembra intraperitoneal en el ratón. Otra forma es la demostración indirecta de su presencia por métodos serológicos. Los métodos más utilizados son el test de Sabin-Feldman o dye test, la IFI, la hematoaglutinación indirecta, Elisa, la fijación del complemento.

La rubéola puede cursar con fiebre, adenopatías que son características sobre todo espinales y un exantema.

**Miscelánea**

Otros virus (adenovirus o de la hepatitis vírica), o bacterias (*Brucella* spp.), pueden dar cuadros similares a una MNI. La leptospirosis puede dar un SMN pero se tiene el antecedente epidemiológico que es fundamental para sospechar el diagnóstico etiológico. En esta enfermedad las adenomegalias son pequeñas y no existe la faringitis. La sífilis secundaria, la enfermedad de chagas agudo puede dar este síndrome realizándose diagnóstico por métodos serológicos. La brucelosis puede cursar con SMN, por lo que en nuestro medio debe descartarse esta infección si el paciente tiene antecedentes epidemiológicos de trabajar en frigorífico o manipular vacunos o suinos.

Las reacciones medicamentosas. El fármaco que frecuentemente está involucrado en este síndrome es la difenilhidantoína.

La penicilina puede producir la misma reacción y antes se veía este cuadro causado por un antireumático la fenilbutazona.

**Tratamiento**

La mayoría de las infecciones por VEB no necesitan tratamiento específico, son suficientes las medidas generales de higiene y alguna medicación sintomática.

Para las formas crónicas activas severas se han realizado protocolos empíricos con numerosas estrategias terapéuticas siendo la experiencia limitada por el pequeño número de estos pacientes. Se han administrado drogas antivirales (aciclovir o ganciclovir), inmunomoduladores (corticoides, inmunoglobulina, gamma-interferón, interleukina-2); realizado esplenectomía, tratamientos combinados, necesiéndose mayor experiencia para sacar conclusiones. Si bien los antivirales disminuyen la replicación vi-

ral no se demostró que reduzcan la duración de los síntomas. Como los corticoides pueden aumentar la incidencia de miocarditis y encefalitis se prefiere combinarlos con antivirales. Prednisona + aciclovir puede emplearse en caso de citopenias de mecanismo inmune, obstrucción del tracto respiratorio alto. Inmunoglobulina i/v puede ser eficaz en caso de trombocitopenia aislada severa. Gamma-interferón + prednisona (0,5 mg/k/d) + aciclovir (800 mg x 5) fue eficaz en caso de neumonitis intersticial.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Alfieri C., Rousseau E., Tanner J. Chronic-active Epstein-Barr virus infection. *J IHMF.* 1998;5(1):12-14.
2. Andersson J. Infectious mononucleosis: clinical Characteristics, complication and management. *J IHMF.* 2003;5(1):15-19.
3. Fischer T.M et al. «Temas de Enfermedades Infecciosas». Cap. XII « El síndrome Mononucleósico»: Edic. Librería Med. Mont. Urug. 1978: Alvarez J, López T y Muñoz María J, P 209-241.
4. Ho M. Cytomegalovirus en: Mandell GI, Bennet JE, Dolin eds. 2001.
5. Jenson H.B. Infection during pregnancy and congenital infection with Epstein-Barr virus. *J IHMF.* 1998;5(1):20-23.
6. Losa García J.E., Miró Meda J.M., García Alcaide F. et al. Síndrome mononucleósico. *Medicine.* 1998; 7(82): 3813-7.
7. Löwhagen G.B., Ricksten A. Genital Epstein-Barr virus infection. *J IHMF.* 1998;5(1):4-7.
8. Mandell, Douglas and Bennet's: Principles and Practice of Infectious Diseases (4 th ed), Nueva York; Churchill Livington, 2001; 1364-1377.
9. Marra C.M. Neurological disorders associated with Epstein-Barr virus. *J IHMF.* 1998;5(1):8-11.
10. Tomkinson B.E., Sullivan J.L. Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis. Gorbach, Bartlett, Blacklow. Infectious diseases. Saunders company. 2002:1348-56.
11. Schooley RT, Epstein Barr (Infections mononucleosis) En: Mandell GI, Bennet JE, Dolin R y eds. 2001.
12. Wolff M. Mononucleose infecciosa. Tratado de infectología. Veronesi R. Atheneu. 2000: 424-8.