

Observaciones sobre Mononucleosis Infecciosa

por

Luis E. Solano S.*

Rafael A. Coto Ch.**

Julieta Astorga A.***

Nos referimos en el presente trabajo a algunas observaciones sobre mononucleosis infecciosa, enfermedad verosímilmente producida por un virus linfotrópico (3,4), que determina en los linfocitos cambios morfológicos a veces tan acentuados, que han dado lugar a numerosos errores de diagnóstico con algunas enfermedades de la sangre (2).

La enfermedad se caracteriza por:

a) clínicamente, por los síntomas constitucionales de una infección con linfadenopatía generalizada. b) hematológicamente, por la presencia de linfocitos con cambios de su morfología (linfocitos atípicos, células linfomonocitoides) y c) serológicamente, por el aumento de una aglutinina heterófila.

Su diagnóstico puede hacerse presuntivo cuando dos de las características anteriores están presentes y concluyente cuando las tres.

a) MANIFESTACIONES CLINICAS

El cuadro clínico varía de acuerdo a la evolución de la enfermedad. Insertamos el cuadro de Harrison (6), pues es práctico, esquemático y bastante completo.

* Servicio Laboratorio Clínico Hospital Central, Caja Costarricense de Seguro Social.

** Servicio Medicina Consulta Externa, Hospital Central, Caja Costarricense de Seguro Social.

*** Servicio Laboratorio Clínico Hospital Central, Caja Costarricense de Seguro Social.

**SINTOMAS Y SIGNOS DE MONONUCLEOSIS INFECCIOSA
(EXCLUYEN FIEBRE Y CEFALEA)**

Síntomas tempranos Pródromos	1ª y 2ª semana Síntomas	Signos y síntomas del estadio final, Convalecencia
Malestar	51%	Adenopatía cervical 77%
Dolor de garganta	49%	Adenopatía general 70%
Adenopatía cervical	21%	Faringe-enrojecimiento 57%
Escalofríos	20%	Dolor 50%
Tos	12%	Esplenomegalia 43%
Dolor globo ocular	10%	Estomatitis - angina de Vincent 36%
Dolor, rigidez nuca	9%	Exantema 15%
Dolor abdominal	7%	Signos oculares * 15%
Dolor espalda	4%	Hepatomegalia 13%
		Ictericia 5%
		Tos 3%

* Estos incluyen: edema párpados 5% — Conjuntivitis 5%
Dolor globo ocular o retro ocular 9% — Fotofobia 4%.

La fiebre suele ser transitoria y de ligera intensidad, pero en el 33% de los casos llega a 39 y 40° C y puede presentarse del cuarto al octavo día. En el 11% de los casos puede estar ausente (11). Para Isaacs (6), el aumento de los ganglios linfáticos está presente en el 100% de los casos y la sensibilidad dolorosa en el 76%. Frecuentemente hay una marcada infección en el istmo de las fauces con inflamación del tejido linfoide, que constituye la llamada "faringitis granular" (6).

Wintrobe (12) describe un síndrome faríngeo, tifoideo y ganglionar. El tipo faríngeo o anginoso se confunde con tonsilitis, faringitis o difteria.

La faringe puede estar difusamente enrojecida y su aspecto hace pensar en una faringitis folicular, membranosa o tonsilitis folicular. Puede haber edema que afecta a la úvula y paladar blando causando a menudo edema laríngeo con obstrucción. En ocasiones se encuentra exantema en el paladar que consiste en manchas rojas, en número aproximado de 5 a 20, del tamaño de la cabeza de un alfiler, que se oscurecen en cerca de 48 horas y desaparecen en 3 a 4 días.

El tipo tifoideo se caracteriza por febrícula, malestar y cefalea. Esta puede ser tan severa que orienta a meningitis o meningoencefalitis. Es común encontrar linfadenopatía cervical, pero el aumento de los ganglios puede estar ausente al inicio, retrasándose por una o dos semanas; si aparece un rash la similitud con fiebre tifoidea es más evidente.

La forma ganglionar se caracteriza por aumento de los ganglios linfáticos y en una serie de 196 casos (11), la linfadenopatía no fue encontrada en otra región cuando los ganglios cervicales no eran palpables. El aumento ganglionar raramente es simétrico y su tamaño varía de 1 a 4 cms. de diámetro. No-

lan (12), ha llamado la atención sobre el infarto ganglionar a lo largo de la cara interna de la rodilla en algunos casos.

Bernstein (12), encontró bazo palpable en el 64% de los casos. Esta esplenomegalia, puede manifestarse cuando la linfadenopatía está ausente. La hepatomegalia se encuentra en el 12% de los casos (12). Algunos casos, pueden presentar ictericia de 5 a 14 días después del comienzo de la enfermedad.

Se describen también (12), síntomas gastrointestinales, tales como náuseas, vómito, diarrea y a menudo dolor abdominal del tipo que sugiere apendicitis aguda. Es posible que haya pancreatitis, ya que en algunos casos hay valores elevados de amilasa y lipasa sérica.

Se han observado erupciones cutáneas hasta en el 18.3% de los casos (12). La erupción afecta el tronco y los brazos y a veces la cara y antebrazo, apareciendo con mayor frecuencia del 4º al 10º día de la enfermedad. Se presenta como erupciones maculosas o máculo-papulosas, manchas rosadas parecidas a las de la fiebre tifoidea, erupciones morbiliformes o escarlatiniformes y erupciones parecidas a las del tifo exantemático, eritema nudoso y urticaria. Se han descrito epistaxis así como petequias y púrpura.

Los síntomas cardíacos y pulmonares son raros. Se han descrito (9) miocarditis, pericarditis y neumonitis, así como anemia hemolítica (10). El diagnóstico diferencial varía de acuerdo con el tipo clínico (7). En el tipo ganglionar habrá que hacerlo con leucemia aguda, adenopatías sintomáticas de procesos de la nasofaringe, con adenopatías tuberculosas así como con la enfermedad de Hodgkin.

En las formas anginosas, con la difteria y con la angina úlcero-membranosa. En las formas infecciosas febriles con fiebre tifoidea, rubeola y hepatitis infecciosa. En formas más excepcionales con cuadros vesiculares y apendiculares.

b) ALTERACIONES MORFOLOGICAS DE LOS LINFOCITOS:

Pueden observarse linfocitos hasta 2 veces mayores que el tamaño normal, con irregularidades en el contorno del citoplasma. Este citoplasma es abundante, hiperbasófilo, espumoso, con frecuencia vacuolado o microvacuolado y forma halo alrededor del núcleo. Este núcleo puede observarse excéntrico, lobulado, de forma arriñonada u oval y con cromatina dispersa (2).

En muchas ocasiones las células tienen forma intermedia entre linfocitos y monocitos, de donde se designan como linfomonocitoides (11). La reacción negativa de las peroxidasas diferencia estas células de los monocitos corrientes, los cuales dan generalmente peroxidasa-positiva (5).

El número total de leucocitos suele estar aumentado pero puede ser normal y aún sub-normal. Durante la primera semana de evolución puede haber una marcada leucopenia, así como haber primariamente un aumento de neutrófilos, reduciéndose posteriormente y elevándose el número de células mononucleadas (11).

c) ANTICUERPOS HETEROFILOS:

Anticuerpos heterófilos son aquéllos que tienen la propiedad de reaccionar con antígenos que en apariencia no se relacionan con los que estimularon su producción. Forssman los descubrió, cuando inyectando suspensiones de tejidos de cuilos, gatos y caballos a conejos, se producían lisinas de alto título contra eritrocitos de carnero (1).

Davidshon (1), observó aumento de las hemolisinas y en especial de aglutininas anticarnero en personas que sufrían enfermedad del suero. Estos anticuerpos anticarnero podían ser removidos por absorción con extractos de riñón de cuilo.

Paul y Bunnell observaron un alto título de aglutininas anticarnero en cuatro personas que sufrían de mononucleosis infecciosa. Estudios posteriores demostraron que esta aglutinina no era absorbida por riñón de cuilo (prueba diferencial de Davidshon), demostrando que las aglutininas anticarnero son anticuerpos heterófilos pero no de Forssman, y concluyéndose que los eritrocitos de carnero contenían tanto antígeno de Forssman como antígeno heterófilo, que reacciona a los anticuerpos heterófilos de la mononucleosis infecciosa (1).

MATERIAL Y METODO:

A 100 pacientes adultos que clínicamente evidenciaban padecer de mononucleosis infecciosa se les practicó las siguientes pruebas de Laboratorio: cómputo de leucocitos y fórmula diferencial investigando alteraciones morfológicas de los linfocitos, aglutinación heterófila de Paul-Bunnell, reacción de floculación de la cefalina-colesterol (Hanger), y floculación del timol.

No se practicó la prueba diferencial de Davidshon de absorción con riñón de cuilo, para adaptarse en lo posible a como esta enfermedad se estudia rutinariamente.

RESULTADOS OBTENIDOS:

Los resultados obtenidos se resumen en los cuadros I, II y III.

Como se indica en el cuadro I, en 38 de los pacientes se encontró título de aglutininas anti carnero de 7 hasta 56 dils., encontrándose entre éstos, 3 con linfocitosis absoluta, 3 con presencia de linfocitos atípicos y 4 con combinación de linfocitos atípicos, linfomonocitoides y células de irritación, lo que suma un total de 7 casos sospechosos por su citología. El título hasta 56 dils. en los pacientes que presentaron cambios linfocitarios, puede deberse a lo prematuro de la reacción, ya que en tres de los casos que pudimos seguir, en el curso de una semana su título se elevó. De los 100 casos en estudio pueden descartarse 28, de padecer mononucleosis infecciosa, ya que se encontró fórmula leucocitaria normal, unida a un título bajo de aglutininas anticarnero.

CUADRO I

RELACION ENCONTRADA ENTRE AGLUTININAS ANTI-CARNERO
Y CITOLOGIA LEUCOCITARIA

	AGLUTININAS ANTI-CARNERO (PAUL-BUNNELL)		
	Hasta 56 dils 38 casos	112 dils. 22 casos	Más de 224 dils. 40 casos
Linfocitos absoluta	3	2	1
Presencia de linfocitos atípicos	3	3	6
Monocitosis	0	2	3
Células de irritación	0	0	2
Presencia de linfocitos atípicos, linfomonocitoides, monocitosis y células de irritación.	4	1	11
Fórmula leucocitaria normal o con ligero aumento de neutrófilos.	28	14	17

En 22 de los pacientes se encontró título anticuerpos heterófilos de 112 dils. Exceptuando casos de otros estímulos antigénicos, las personas normales presentan título de 28 y 56 dils. El título encontrado en este grupo de personas es apenas sospechoso o presuntivo, pero nunca confirmatorio. Puede encontrarse título de 112 dils. y hasta 224 dils., en algunos estados infecciosos (12). De estos 22 pacientes sospechosos por su clínica y serología, 2 presentaron linfocitosis absoluta, 3 presencia de linfocitos atípicos, 2 monocitosis, 1 combinación de hallazgos anteriores y en 14 la fórmula leucocitaria fué normal o con ligero aumento de neutrófilos.

En 40 pacientes el título de aglutininas anticarnero se encontró sobre 224 dils. haciéndose así serológicamente confirmatorios, ya que clínicamente lo presumíamos. De éstos, 1 mostró linfocitosis absoluta, 6 presencia de linfocitos atípicos, 3 monocitosis, 2 células de irritación y 11 combinación de hallazgos anteriores, confirmándose así 23 de los 40 casos también hematológicamente. En 17 de estos casos la fórmula leucocitaria no mostró alteración, a excepción de ligeros aumentos relativos de neutrófilos segmentados.

Tal como se indica en el cuadro II, la prueba de floculación de Hanger (cefalina-colesterol), fué positiva con +++ y ++++ en 17 de los casos que presentaron Paul-Bunnell hasta 56 dils., en 14 de los que dieron título de 112 dils. y en 19 de los que fueron superiores a 224 dils. de esta misma prueba, los que suman un total de 50 casos (50%). La prueba de Hanger se encontró positiva con + y ++ en un total de 10 pacientes en todas las diluciones de

CUADRO II
RELACION ENCONTRADA ENTRE AGLUTININAS ANTI-CARNERO Y REACCION DE HANGER Y FLOCULACION DEL TIMOL.

	AGLUTININAS ANTI-CARNERO (PAUL-BUNNELL)		
	Hasta 56 dils 38 casos	112 dils. 22 casos	Más de 224 dils. 40 casos
Hanger positivo + + + +	12	10	14
Hanger positivo + + +	5	4	5
Hanger positivo + + y +	2	4	4
Hanger negativo	19	4	17
Floculación del timol 4	0	0	1
Floculación del timol 1	0	0	3
Floculación del timol NE- GATIVA	38	22	36

Paul-Bunnell y negativa en 40 de los 100 casos en estudio.

La prueba de floculación del timol fué positiva con resultado 4 tan sólo en un paciente, que tanto serológicamente como hematológicamente ponían en evidencia se trataba de un caso de mononucleosis infecciosa y con resultado 1 fueron positivos tres pacientes que también presentaron título aglutininas anticarnero superior a 224 dils.

En el resto de los pacientes (96%), la prueba de floculación del timol fué negativa.

Observamos además dos casos con sintomatología de predominio abdominal simulando apendicitis aguda y un caso simulando colecistitis. En otro caso nos encontramos con una neumonitis.

Relativamente todos nuestros casos fueron benignos pues no observamos complicaciones de las descritas por otros autores, fluctuando entre tres a cuatro semanas su duración, con convalecencia rápida.

TRATAMIENTO

El tratamiento empleado no difiere de los ya conocidos: reposo, antipiréticos, antibióticos especialmente penicilina, terramicina, cloromicetina y sulfas, además de buena hidratación y sólo en casos con hipertermia de 39°C - 40°C, usamos esteroides del tipo meticorten en dosis de 20 mgms diarios por tres días, bajando luego a 15 mgms diarios en los dos días siguientes, para continuar con 10.5 mgms por dos días más, con un total de 6 a 7 días y resultados excelentes.

HALLAZGOS CLINICOS ENCONTRADOS

CUADRO III

NUMEROS DE CASOS	
Temperatura sobre 37°C	58
Adenopatías	69
Síntomas faríngeos	47
Esplenomegalia	18
Hepatomegalia	1
Rash morbiliforme	2

DISCUSION Y CONCLUSIONES

En el grupo de 100 pacientes en estudio la prueba de Paul-Bunnell fué negativa (hasta 56 dils.) en el 38%, se hizo sospechosa (112 dils.) en el 22% y positiva (más de 224 dils.) en el 40%. Del primer grupo negativo en sus aglutininas anticarnero, 7 pacientes presentaron cambios citológicos en los linfocitos, del segundo grupo sospechoso 4 pacientes presentaron los mismos cambios citológicos de los linfocitos y 2 marcada monocitosis y de los 40 casos positivos en sus aglutininas heterófilas, sólo 20 se lograron confirmar hematológicamente. Lo anterior nos indica que la prueba de Paul-Bunnell es presuntiva para el diagnóstico de la mononucleosis infecciosa y que la elevación de su título no siempre va en relación con los hallazgos hematológicos que suelen encontrarse. Recientemente se ha descrito una prueba más fiel para el diagnóstico de la *mononucleosis infecciosa* investigando hemolisinas anti buey, (13).

Se encontró que en el 50% de los casos la prueba de cefalina colesterol fué positiva con +++ y +++++, lo que indica que esta prueba es muy sensible y nada confiable en el estudio de trastornos hepáticos en los que se le utiliza, por lo que recomendamos sea descartada del llamado "mosaico hepático".

De los 100 pacientes en estudio se descartó por su serología y hematología 28 casos, quedándonos así un total de 82 casos posibles. De estos, en 41 casos la fórmula leucocitaria sugirió por su monocitosis, linfocitosis o cambios de morfología de éstos, mononucleosis infecciosa o infección viral. Debemos recordar que linfocitos atípicos y células de irritación, linfomonocitoides y otros cambios que suelen encontrarse en la mononucleosis infecciosa pueden encontrarse también en hepatitis infecciosa, sarampión, rubeola, neumonía a virus, varicela, parotiditis epidémica, cuadros de deshidratación del lactante y fiebre tifoidea (2).

Por otra parte, se ha reportado Paul-Bunnell con título positivo en leucemias, enfermedad del suero, hepatitis infecciosa, neumonía atípica, rubeola, linfomas, escarlatina, enfermedad de Hodgkin y tuberculosis (2,11).

R E S U M E N

A 100 pacientes adultos sospechosos clínicamente de padecer de mononucleosis infecciosa, se les practicó fórmula leucocitaria investigando cambios citológicos en los linfocitos, aglutinación heterófila de Paul-Bunnell, reacción de Hanger y floculación del timol.

La prueba de Paul-Bunnell fue negativa en el 38%, sospechosa en el 22% y positiva en el 40%. Sólo la mitad del 40% de pruebas de Paul-Bunnell positivas mostraron anomalías linfocitarias, confirmándose así su diagnóstico. En el 50% de los casos la prueba de Hanger fue positiva y en el 1% la de floculación del timol.

Se confirma que la prueba de Paul-Bunnell es sólo presuntiva en el diagnóstico de esta enfermedad, se recomienda descartar la prueba de Hanger del llamado "mosaico hepático" dada su gran sensibilidad y se indica que los cambios de morfología que se observan en los linfocitos son también frecuentes en muchas enfermedades a virus. Los casos encontrados fueron relativamente benignos y respondieron bien a los tratamientos conocidos, en los que se incluyó esteroides cuando hubo hipertermias sobre 39° C.

S U M M A R Y :

A Paul-Bunnell heterophile agglutination test, a Hanger reaction, thymol flocculation and a differential white cell count to investigate changes in the lymphocytic series, were performed on 100 adult patients, who were suspicious of having clinically manifested infectious mononucleosis.

The Paul-Bunnell test was negative in 38% of the cases, suspicious in 22%, and positive for 40% of the patients.

Only 50% of the 40% positive Paul-Bunnell test showed lymphocytic anomalies confirming the diagnosis.

Fifty per cent of the cases showed a positive reaction with the Hanger test and 1% with the thymol flocculation.

The present study indicates that the Paul-Bunnell test is only presumptive in the diagnosis of this disease. It is recommended to disregard the Hanger reaction from the so called "mosaico hepático" (liver function tests) due to its great sensibility. The morphological changes observed in the lymphocytes are also frequent in many other virus diseases.

In the positive cases, it was found that patients showed a relatively mild illness. They responded well to usual known treatments including steroids when presence of hyperthermia over 39°C.

RECONOCIMIENTO

Nuestro reconocimiento por la cooperación prestada, a la Asistente del Laboratorio Central C.C.S.S., Srta. Leila Quijano S.

BIBLIOGRAFIA

1. DAVIDSOHN, I., and GOLDIN M.
The use of horse kidney in the differential test for infectious mononucleosis, *Lab. Clin. Med.*, 45: 561-567, 1955.
2. DUCACH GERMAN.
Diagnóstico y tratamiento de la mononucleosis infecciosa, *Boletín del Hospital San Juan de Dios, Chile*, 5: 243-247, 1958.
3. EVANS S. ALFRED.
Etiologic and clinical studies of infectious mononucleosis, *J. Lab. Clin. Med.*, 48: 805, 1956.
4. GERMER, W. D.
Enfermedades por virus, 122, 302 pp, *Ediciones Morata MCMLV, Madrid*, 1955.
5. HEILMEYER L., und BEGEMANN H.
Atlas der Klinischen Hematologie und Citologie, xxviii + 383 pp.: 209-300, *Springer-Verlag, Berlin, Göttingen - Heidelberg*, 1955.
6. HARRISON T. R.
Principles of Internal Medicine, 2da. edición, xxiii + 1703 + 87 pp.: 1312, 1314, *Mc Graw - Hill Book Company, New York*, 1954.
7. JIMÉNEZ DÍAZ C.
Lecciones de Patología Médica, 4ª edición, Tomo IV, 707 pp.: 308-320, *Editorial Científico Médica, Madrid-Barcelona*, 1952.
8. KAUFMAN, ROBERT E.
Recurrences in infectious mononucleosis, *Am. Pract. Dig Treat.* 1: 673, 1950.
9. MASON W. R., y ADAM E. K.
Sinop. Med. Inter., 7:N10-38-39, 1959.
- 10 THURN R. H., and BASSEN F.
Infectious mononucleosis and acute hemolytic anemia: Report of two cases and review of the literature, *Blood, J. Hemat.*, 10: 841-851, 1955.
11. WINTROBE, M. M.
Clinical Hematology, 4ª edición, 1185 pp. 1105-1118, *Lea & Febiger, Philadelphia*, 1956.
12. WINTROBE, M. M.
Hematología Clínica, xxx + 807 pp., 745-755, traducido de la 2ª edición en inglés por Alberto Folch, *Editorial Interamericana, México*, 1948.
13. WILLIAM M., TUPPER, C. J. and MURRAY J.
The ox cell hemolysins test as a diagnostic procedure in infectious mononucleosis, *J. Lab. Clin. Med.*, 52: 648-652, 1958.