

Síndrome mononucleosiforme por virus Epstein Barr y citomegalovirus en el Hospital Privado Centro Médico de Córdoba

Mildre C. Valle (1)

(1) Laboratorio de Bioquímica Clínica, Área Virología, Hospital Privado – Centro Médico de Córdoba SA.

RESUMEN

El síndrome mononucleosiforme (SMN), es un conjunto de síntomas que responden a varias etiologías como los virus Epstein Barr (EBV) y citomegalovirus (CMV). Se estudiaron 842 muestras de pacientes con síndrome mononucleosiforme, excluyéndose aquellos sometidos a trasplante de órganos en los que solo se detectó estado inmune. Se analizaron las muestras por inmunofluorescencia indirecta en el caso del virus Epstein Barr y por quimioluminiscencia para el citomegalovirus. De 611 muestras estudiadas para EBV se encontraron resultados positivos para anticuerpos IgM en 36 (5.89) en tanto que de 490 muestras estudiadas para CMV, 39 (7.96%) arrojaron resultados positivos.

Se observó también linfocitosis y presencia de linfocitos atípicos de más de 10% lo cual es compatible con el virus Epstein Barr en tanto que los linfocitos atípicos existen en menor porcentaje en el caso de los resultados positivos para citomegalovirus y elevación de alanina transferasa (ALT) en ambos casos. Se detectaron anticuerpos de tipo IgM para infección aguda.

SUMMARY

Mononucleosiforme like syndrome (NMS) is a set of symptoms that respond to various etiologies such as Epstein Barr virus and cytomegalovirus. We studied 842 samples from patients with mononucleosiforme, excluding those undergoing organ transplantation in which immune status was detected only. Samples were analyzed by indirect immunofluorescence in the case of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus for chemiluminescence. Of 611 samples tested for EBV were found positive for IgM antibodies in 36 (5.89) while 490 samples tested for CMV 39 (7.96%) tested positive. Lymphocytosis also observed the presence of atypical lymphocytes and more than 10% which is consistent with the Epstein Barr virus while atypical

lymphocytes exist to a lesser extent in the case of positive results for cytomegalovirus and elevated alanine transferase (ALT) in both cases. Detected IgM antibodies for acute infection.

INTRODUCCIÓN

El síndrome mononucleosiforme (SMN), es un conjunto de síntomas y signos, que responden a varias etiologías, caracterizado por cuatro manifestaciones clínicas: fiebre, faringitis, linfadenopatías y erupción cutánea y un elemento de laboratorio: linfomonocitosis y linfocitosis atípica (1,4,6). Las manifestaciones clínicas anteriormente mencionadas no siempre están presentes, de hecho la erupción cutánea puede no existir, siendo el criterio diagnóstico fundamental la presencia de 50% de células mononucleares (linfocitos y monocitos) en sangre periférica, con un porcentaje de linfocitos atípicos mayor a 10%(1-4). El virus Epstein Barr (EBV) es la causa más común de SMN. Sin embargo, el citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de SMN con anticuerpos heterófilos negativos y su diagnóstico se establece por la demostración de seroconversión IgM3o cuadruplicación del título IgG4 en presencia de IgM positiva (2,4,5).

La positividad de antigenemia pp65 apoya el diagnóstico de infección por citomegalovirus(1). El SMN por CMV aparece en edades superiores a la mononucleosis infecciosa por EBV (media de 30 años en el caso del CMV, frente a 20 en el caso de EBV) (2-5) y su manifestación clínica más habitual es la fiebre elevada y prolongada con mialgias, cefalea y esplenomegalia, habitualmente sin adenomegalias cervicales ni faringitis exudativa, muestra menor proporción de linfomonocitosis en sangre periférica y no se detectan anticuerpos heterófilos ni los específicos de EBV (5). Así pues, en el caso de que no se confirme una infección reciente por el EBV, el siguiente paso en el diagnóstico del SMN debe ser la determinación de la serología y antigenemia de CMV (2,6,20).

La mononucleosis infecciosa debida al EBV en ocasiones causa hepatitis aguda, la cual es generalmente autolimitante con una elevación media de las transaminasas, pero raramente con ictericia (8). Es común en adolescentes aunque el diagnóstico es complicado porque la infección con EBV puede inducir la síntesis de reacción cruzada de anticuerpos IgM para otros herpes virus (9). En el caso del diagnóstico en los niños, la detección de anticuerpos contra la cápside viral no es suficientemente sensible en la fase aguda de la enfermedad, por lo cual se propone

Correspondencia:

Mildre C. Valle
Naciones Unidas 346. B° Parque Vélez Sarsfield. Córdoba (5016)
Tel.: 4688894/519
E-mail: mildre.valle@hospitalprivadosa.com.ar

evaluar la presencia del genoma viral en aquellos niños que presentan anticuerpos negativos durante la fase aguda (10).

La mononucleosis infecciosa puede ser un factor de riesgo del síndrome de fatiga crónica en adolescentes provocando una incapacidad prolongada (11,12,17).

Numerosos estudios han mostrado que el virus Epstein Barr y el citomegalovirus pueden infectar a pacientes inmunocompetentes simultáneamente con otros agentes virales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), adenovirus, virus de la parotiditis, virus de la rubeola, virus del Herpes Humano 6, hepatitis virales, y otros agentes como toxoplasma, brucella y otras causas no infecciosas como intoxicaciones medicamentosas con defenilhidantoína o fenilbutazona.

A pesar de las manifestaciones clínicas similares, existen diferencias básicas (13). Los anticuerpos heterófilos están ausentes en la infección por citomegalovirus, mientras están presentes en la MI por virus Epstein Barr. En la MI por virus Epstein Barr hay linfocitosis atípica reflejada por la proliferación de células B tempranas y células T tardías en el curso de la enfermedad en tanto que en el caso de la infección por citomegalovirus, la situación es compleja. En sangre, el EBV está restringido a Linfocitos B19, mientras que en el CMV se encuentran leucocitos y polimorfos nucleares.

Las complicaciones de la mononucleosis por CMV como hepatitis y neumonitis son debidas al efecto citopático del virus en órganos blancos. La faringoamigdalitis con adenopatías y complicaciones viscerales de MI son relacionadas con la linfoproliferación, la que es autolimitada excepto en las personas que tienen un defecto familiar poco común en la defensa contra el EBV.

El CMV se transmite frecuentemente intra- útero, después del nacimiento, en tanto que en el EBV la transmisión vertical es ocasional. Las infecciones secundarias de EBV son asociadas con ciertas enfermedades malignas mientras que no hay asociación reconocida con el CMV.

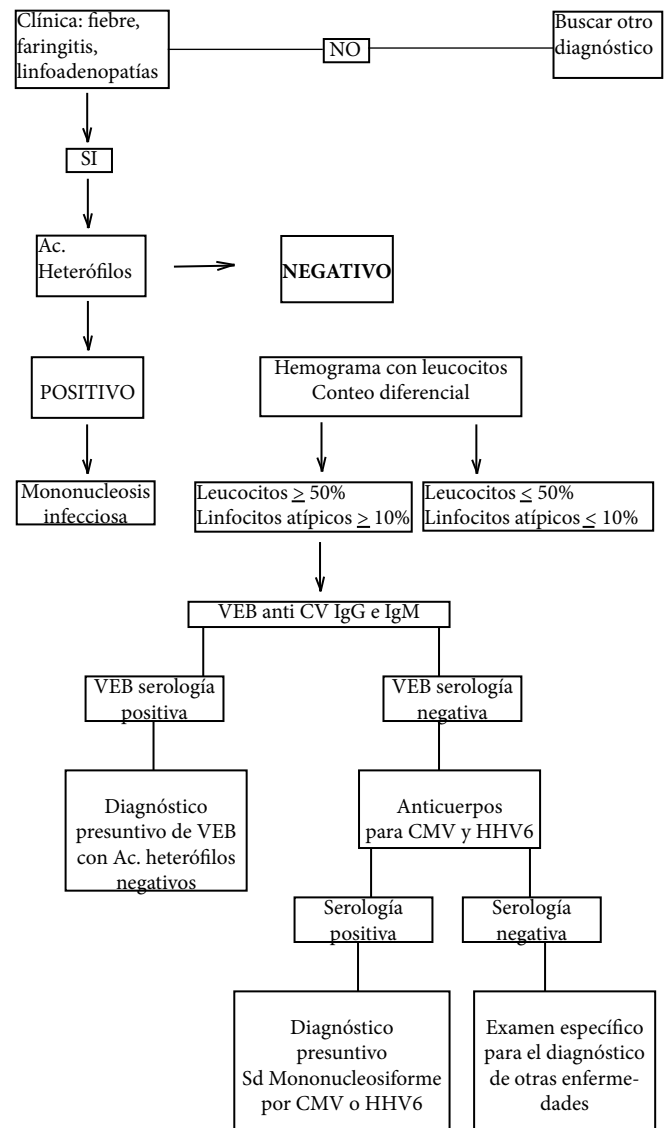


Figura I. Evaluación de Laboratorio de síndrome mononucleosiforme

OBJETIVO

En este estudio se evalúa la prevalencia de virus Epstein Barr y citomegalovirus en una población de pacientes que asisten a un centro médico con sospecha de síndrome mononucleosiforme.

MATERIALES y MÉTODOS

Desde Enero a Diciembre del año 2011 fueron estudiadas un total de 842 muestras de pacientes internados y ambulatorios para detectar anticuerpos de virus Epstein Barr y citomegalovirus por técnicas de inmunofluorescencia y de quimioluminiscencia, respectivamente. Del total de las 842 muestras, se excluyeron del estudio 225 muestras que pertenecían a pacientes sometidos a trasplante de órganos solo estudiados para detectar su estado inmune pre-trasplante.

RESULTADOS

Anticuerpos	Muestras	EBV	EBV Positivo	CMV	EBV
CMV + EBV	484		22		39
EBV	127		14		
CMV	6				
Total	617	611	36	490	39

Tabla 1

De las 617 muestras estudiadas; 484 se estudiaron simultáneamente para EBV y CMV; en tanto que se estudiaron 127 muestras sólo para virus EBV y 6 sólo para citomegalovirus encontrando resultados positivos en 36 de 611 (5.89%) para EBV y en 39 (7.96%) de 490 para CMV. En el caso de las muestras estudiadas para EBV existe una compatibilidad con el aumento de alaninotransferasa (ALT) y linfocitos atípicos elevados en un número significativamente mayor a 10 (hasta 30), en tanto en el CMV se observó elevación de la ALT aunque los linfocitos atípicos no fueron tan elevados (en todos los casos fueron menores a 10).

DISCUSIÓN

Los anticuerpos anti-VCA (anticuerpos anti-cápside viral contra el virus Epstein Barr) medidos por inmunofluorescencia indirecta (IFI), los de tipo IgG-VCA aumentan en la fase temprana de la enfermedad y se encuentran en títulos de 160 o más y son detectables por toda la vida luego de padecer la infección. Los de tipo IgM-VCA son sensibles y específicos para el diagnóstico de MI aguda.

Los resultados encontrados indican una baja prevalencia en la población estudiada, lo cual supone que la mayoría de los pacientes que dieron resultados negativos ya poseían anticuerpos contra los virus EBV y CMV. De todos modos es importante destacar que la clínica del síndrome mononucleosiforme es similar en varias patologías, pero existen características que están presentes en algunas y no en otras como ocurre con la erupción cutánea, lo cual debe tenerse en cuenta al realizar el diagnóstico clínico complementándolo con el laboratorio.

En este trabajo se enfatizó el resultado de los anticuerpos IgM contra los virus EBV y CMV, sin embargo cuando el médico lo solicitó se determinaron también los anticuerpos de tipo IgG contra los dos virus, lo que en realidad es absolutamente necesario en el caso de detectar estado inmune y no son de utilidad en una infección aguda, añadiendo además que en el caso de los niños solo tienen utilidad los anticuerpos de tipo IgM, dado que los de tipo IgG se consideran pertenecientes a la madre. Como así también se considera innecesario la detección de anticuerpos de tipo IgM en los pacientes receptores de órganos.

En resumen, se debe tener en cuenta para realizar el diagnóstico que los anticuerpos de tipo IgG son de gran utilidad para detectar estado inmune de los pacientes, en tanto que los de tipo IgM son de gran importancia para una infección aguda.

En cuanto a los pacientes inmunocomprometidos que tienen anticuerpos de tipo IgM contra el CMV por un período prolongado se le debe realizar antigenemia para apoyar el

CONCLUSIÓN

Se observó linfocitosis de más de 50% y presencia de linfocitos atípicos de más de 10% en las muestras de pacientes positivas para virus Epstein Barr en tanto que los linfocitos atípicos existen pero en menor porcentaje en el caso de los resultados positivos para citomegalovirus.

En alguno de los casos en los que el médico solicitó se tuvieron en cuenta en el diagnóstico diferencial, otras causas de SMN (2,4,7,8), pero que fueron oportunamente descartadas empleando estudios serológicos específicos: VIH, rubeola, Hepatitis A,B y C y parotiditis.

Se excluyeron todos aquellos pacientes sometidos a trasplante de órganos a los que se le realizaron estos ensayos para detectar estado inmune.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wills TS, Goodrich JM. Cytomegalovirus. *E Medicine* 2006.
2. Losa JE, Martín de Cabo MR. Protocolo diagnóstico diferencial del Síndrome mononucleósico. *Medicine*. 2002; 8:3847-9.
3. Evans AS, Neiderman JC, Cenabre LC, et al: A prospective evaluation of heterophile and Epstein Barr virus-especific IgM antibody tests in clinical and subclinical infectious mononucleosis. Specificity and sensibility of these tests and persistence of antibody. *Journal Infect Dis* 1975;132:546.
4. Henle W, Henle G, Horowitz C: Epstein Barr virus specific diagnosis tests in infectious mononucleosis, *Hum Pathol*. 1974;5:551.
5. Ruíz J, Ramos JT. Síndrome mononucleósico. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría* 2002: 231-6.
6. Hirsch MS. Cytomegalovirus y Herpes Humanos tipos 6,7 y 8. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. Editorial McGraw-Hill 2005: 1166-9.
7. Whitley R. Herpes viruses. *Medical Microbiology* 4th Edition. University of Texas Medical Branch and Galveston 1996: 68.
8. Wang X, Yang K, Wei C et al. *Virology* 2010; 7: 247.
9. Kang MJ, Shim KN, Jun SA et al. *Korean J Intern Med*. 2009; 24(4): 381-7.
10. Nishikawa J, Funada H, Miyazaki T et al. *J Infect Chemother*. 2011; 17(5): 686-8.
11. Dohno S, Maeda A, Ishiura Y et al. *Pediatr Int*. 2010; 52(4): 536-40.
12. Katz BZ, Shiraishi Y, Mears CJ et al. *Pediatrics*. 2009; 124(1):189-93.
13. Koopmans PC, Bakhtali R, Katan AA et al. *Occup Med (Lond)*. 2010; 60(4): 249-54.
14. Fiala M, Heiner DC, Turner JA, et al: Infectious mononucleosis and mononucleosis syndrome- Clinical virological and immunological features. *West J Med*. 1977; 126: 445-459.
15. *The American Journal of Medicine*. Vol.120 N° 10- Octubre 2007
16. Rafailidis IC, Falagas ME, Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic re-

view. Virol J 2008; 5: 47.

17. Díaz AG, Valdés M, Resik S. Infecciones por citomegalovirus. Rev. Cubana Med Gen Integr 1998; 14: 270-8.

18. Macsween KF, Higgins CD, McAulay KA et al. Clin Infect Dis. 2010; 50(5): 699-706.

19. Rocchi G, De Felici A, Ragona G, et al : Quantitative evaluation of Epstein Barr virus-infected mononuclear peripheral blood leukocytes in infectious mononucleosis, N Engl J Med; 1977296 : 132.

20. Jordan MC, Rousseau W, Stewart JA, et al: Spontaneous cytomegalovirus mononucleosis: clinical and laboratory observations in nine cases, Ann Inter Med. 1973, 79: 153.