

MONONUCLEOSIS INFECCIOSA CRÓNICA (A propósito del primer caso publicado en Costa Rica)

Ricardo Boza Cordero

Key Word Index: Epstein Barr Virus infectious mononucleosis

RESUMEN

La mononucleosis infecciosa es una enfermedad producida por el virus de Epstein-Barr, perteneciente a la familia de los Herpesvirus. El cuadro clínico clásico se caracteriza por fiebre, linfadenopatías, faringitis, linfocitosis con linfocitos atípicos en sangre periférica y presencia de anticuerpos heterófilos. Su evolución es benigna, de corta duración y autolimitada. No obstante, en algunos pacientes ha sido demostrado un curso más prolongado, lo que se ha denominado mononucleosis infecciosa crónica. Esta entidad ha sido bien definida clínicamente. Serológicamente se detecta un aumento de los anticuerpos contra el antígeno de la cápside y contra el antígeno precoz del virus Epstein-Barr. Se ha observado que en la mayoría de estos pacientes existe una actividad anormal de linfocitos T supresores. En el presente trabajo, se analiza el primer paciente con esta enfermedad reportado en Costa Rica, y se discuten los hallazgos. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1986; 7(1):87-91].

INTRODUCCIÓN

La mononucleosis infecciosa (MI) se caracteriza clínicamente durante su fase aguda, por fiebre, odinofagia, linfadenopatías y linfocitos anormales en sangre periférica (2, 21).

La infección primaria por el virus de Epstein-Barr (VEB) es la causa de esta enfermedad (6, 13, 25). La presencia de manifestaciones clínicas dependen de la edad en que ocurre la infección primaria (21). Así, en niños, generalmente es asintomática, pero en jóvenes y adultos se presenta con gran frecuencia el cuadro clínico clásico (2,21). Es de distribución mundial. Contrario a lo que sucede en países desarrollados, en nuestros países y en zonas con bajos niveles socioeconómicos, la infección primaria es más frecuente en niños (2).

La MI sigue, generalmente, una evolución benigna. No obstante, se han observado complicaciones como anemia hemolítica, trombocitopenia,

anemia aplásica, encefalitis, meningitis, mielitis, síndrome de Guillain-Barré, hepatitis, pancarditis y ruptura esplénica, entre otras (21).

En 1948, Isaacs (11) en un estudio de pacientes con MI, encontró que aproximadamente el 10 por ciento de ellos persistieron con síntomas como fatiga, febrícula e hiporexia un año después del episodio agudo. Sin embargo, no es hasta después del estudio realizado por Horwitz *et al.* en 1975 (8) que el problema de la mononucleosis crónica es bien definido desde el punto de vista clínico y serológico. Basados en los hallazgos observados en un paciente en nuestro medio, se discuten varios aspectos relacionados con esta entidad.

Reporte del caso:

Paciente femenina, 24 años, estudiante universitaria. En febrero de 1985 se le diagnosticó mononucleosis infecciosa por presentar fiebre, linfadenopatías cervicales y Monotest^R positivo. Cuatro semanas después persiste con febrícula (37.5° C) y cansancio: diez semanas más tarde inicia nuevamente fiebre alta (38.6° C) odinofagia, malestar general, mialgias severas y adenopatías cervicales, lo que persiste por dos semanas. En esta ocasión, se demuestra linfocitosis moderada, Monotest^R positivo, velocidad de entrosedimentación de 27 mm/hr (Wintrobe). Fueron negativos o normales: anticuerpos contra: *Toxoplasma gondii* (inmunofluorescencia). Citomegalovirus (ELISA), rubéola (Hemaglutinación indirecta) *Histoplasma capsulatum* (contrainmuno-electroforesis), hepatitis B: cultivos de orina, sangre y faringe, inmuno-electroforesis de proteínas, células LE, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, aglutinaciones febriles, biopsia de ganglio cervical, ultrasonido de abdomen, gamagrafía renal con Tecnesio 90.

Este último episodio se mantuvo por dos semanas. La paciente continuó presentando mialgias y fatiga, agregándose un síndrome depresivo. Dos semanas después, se le diagnosticó una úlcera duodenal, por lo que recibió Cimetidina a las dosis usuales.

Veintiocho semanas después de su episodio inicial presenta fiebre alta (38.5°C), odinofagia,

* INCIENSA, Apdo. Postal N° 4, Tres Ríos, Costa Rica.

adenopatías cervicales y pérdida de la capacidad de concentración en la lectura, por lo que debió abandonar sus estudios.

El leucograma mostró un 35 por ciento de linfocitos, sin linfocitos atípicos. La cuantificación de células formadoras de rosetas, espontáneas y totales, la respuesta mitogénica a fitolaca americana (PWM) y fitohemaglutinina (PHA) y la citotoxicidad natural evaluada por la técnica de la inhibición de la incorporación de timidina tritiada con células K-562 (10) estuvieron dentro de límites normales.

La determinación de anticuerpos contra la cápside del virus de Epstein-Barr (anti-VCA-EB) de la clase IgM fue negativa pero la IgG fue positiva 1:64, así como los anticuerpos contra el antígeno precoz (anti EB-EA):> 1:10, (negativo < 1:10), ambos medidos por la técnica de inmunofluorescencia (Reference Laboratory Rancho Conejo California, USA).

DISCUSIÓN

Después del estudio de Isaacs (11), aparecieron reportes esporádicos en la literatura sobre pacientes con MI persistente, recurrente o de curso prolongado (1,18). Sin embargo, en ninguno de esos casos se cuantificó los anticuerpos específicos contra el virus de Epstein-Barr. Después de la aparición del estudio de Henle *et al* en 1974 (6), se logró correlacionar los antígenos del virus de Epstein-Barr y sus respectivos anticuerpos, con las diversas entidades clínicas que se han asociado a ese virus.

En 1975, Horwitz *et al* (8) describen por primera vez pacientes con MI de curso prolongado con un patrón característico de anticuerpos contra el virus.

Desde entonces, han aparecido varios trabajos prospectivos sobre esta patología (12, 23, 26) en los que se ha establecido que, para hacer el diagnóstico de esta entidad, deben llenarse tres requisitos:

1. Persistencia de síntomas por más de un año después de episodio agudo de mononucleosis infecciosa.
2. Descartar otras enfermedades como causantes de dicha sintomatología.
3. Presencia de patrón serológico contra el virus de Epstein-Barr.

Con respecto a las manifestaciones clínicas en la MI crónica, Jones *et al* (12) en su serie de 24 pacientes identificaron dos patrones generales:

1. Presencia de síntomas persistentes con variaciones en la intensidad.
2. Síntomas intermitentes con períodos asinto-

máticos. Nuestro paciente puede incluirse dentro del primer grupo. Es de notar que desde el cuadro agudo, hasta la última evaluación (12 meses) persistía con febrícula y fatiga. La mayoría de los pacientes estudiados, en las diferentes series, no presentaban síntomas que hicieran pensar en mononucleosis (adenopatías, esplenomegalia, faringitis, linfocitos atípicos); fiebre, fatiga, alergias y alteraciones inespecíficas del sistema nervioso central (S.N.C.), fueron los síntomas más frecuentemente observados (11, 12, 23, 26).

Todos los autores concuerdan en el alto porcentaje de pacientes con síntomas neuropsicológicos. Aunque no se ha demostrado que el virus de Epstein-Barr produzca cambios de este tipo en el S.N.C., la presencia de esos síntomas, cualquiera que sea su patogénesis, reviste gran importancia, ya que es característico el que sea interpretado por los médicos como síntomas psiconeuróticos, lo que va en detrimento de los pacientes. Así, es posible que la angustia y la depresión presentes en nuestra paciente contribuyeran a la aparición de la úlcera duodenal.

A fin de poder interpretar mejor los patrones serológicos y otros hallazgos en esta enfermedad, vale referirse a las principales características de este agente.

El virus de Epstein-Barr además de ser el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa se ha relacionado con el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo. Se considera en la actualidad que la infección viral latente no es ni absolutamente necesaria ni suficiente para explicar la degeneración maligna (13).

El virus se transmite por la saliva y se ha aislado de células de la orofaringe (22) y de las parótidas (17). Las evidencias actuales indican que, al igual que otros Herpesvirus, el virus Epstein-Barr infecta y se reproduce en las células epiteliales durante la infección primaria (17, 22). Posteriormente, persiste en forma latente en otro tipo de células, en los linfocitos B, los que una vez infectados, mantienen un crecimiento sostenido *in vitro*, fenómeno al que se le denomina "inmortalización" (16). La reproducción viral únicamente sucede en células epiteliales (células permisivas) durante la fase aguda de la enfermedad (22), durante la convalecencia (16) y en la forma crónica con menor frecuencia. Los linfocitos B infectados únicamente expresan en su genoma, el antígeno nuclear del virus (13, 16). De hecho, cuando el virus se reproduce en los linfocitos B, éstos mueren o son destruidos por los mecanismos de defensa del huésped (13, 16,

23). En la MI crónica no siempre se puede aislar el virus de la saliva, la orofaringe, las parótidas o los linfocitos (23, 25).

La infección de los linfocitos B produce cambios morfológicos considerados por algunos como características de la MI (linfocitos atípicos o virolinfocitos) (21). Sin embargo, se sabe que otras virosis pueden producir alteraciones similares (2). Con respecto a las repercusiones de la MI sobre la red de regulación inmunológica, pueden dividirse en las dependientes de linfocitos T y B, de anticuerpos específicos y de anticuerpos heterófilos.

Linfocitos T y B.

Durante la fase aguda de la MI los linfocitos B infectados tienen la capacidad de proliferar "espontáneamente" (5,16), se presenta hipergamaglobulinemia policlonal (27) y es posible demostrar actividad inespecífica de células T supresoras sobre células B alogénicas y autólogas (23, 27).

Durante la convalecencia, pero por un período breve y en la MI crónica, Tosato *et al* (27) y Straus *et al* (23) demostraron una actividad aumentada de células T supresoras sobre células B alogénicas pero no sobre autólogas, relacionándose esto directamente con los títulos de anticuerpos contra el antígeno temprano. Dicha actividad de células T, se interpretó como respuesta fisiológica a la replicación viral (27). Straus *et al* (23) especulan que dicho trastorno en la inmunoregulación podría explicarse como un defecto básico inducido por el virus, constituyendo la reactivación del virus un "epifenómeno".

Es de anotar que en estos trabajos no se determinó la capacidad citotóxica de los linfocitos T, reconocido mecanismo de defensa en la MI y otras virosis (20). Por otro lado, Goldstein *et al* (5) comprobaron que la severidad de la enfermedad en su fase aguda, se relacionó directamente con la reactividad de la respuesta inmune celular medida por la liberación de linfocinas por leucocitos periféricos. Así, a mayor reactividad de la inmunidad celular, mayor severidad de las manifestaciones clínicas. Esto no fue estudiado en pacientes con la forma crónica de la enfermedad. En la paciente que se presenta, no fueron demostradas alteraciones en la inmunidad celular por los métodos utilizados.

Anticuerpos específicos

Han sido identificados varios anticuerpos espe-

cíficos contra los antígenos del virus EpsteinBarr (6): anticuerpos contra el antígeno de la cápside (antiviral Capsid Antigen o anti VGA en la literatura inglesa), anticuerpos contra el antígeno nuclear (anti NA o antinuclear antigen) y anticuerpos contra antígeno temprano (anti EA, anti early Antigen).

Durante la fase aguda de la mononucleosis, se detectan anticuerpos de la clase IgM e IgG contra la cápside. Los primeros persisten por 3 ó 4 meses y los otros por toda la vida (6,8,9). En esta etapa, aparecen anticuerpos contra el antígeno temprano por unos 2 meses (25) y en 25 por ciento de los pacientes se detectan títulos bajos (< 1:10) por algunos meses más. Los anticuerpos contra el antígeno nuclear aparecen 2 ó 3 meses después de la fase aguda (6,25). Se ha establecido que la presencia de títulos altos de anticuerpos contra la cápside y contra el antígeno temprano, son indicativos de reproducción viral activa (6,9,25).

En pacientes con linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo, ataxia telangiectasia, diferentes tipos de inmuno compromiso, en algunas mujeres embarazadas y en algunos ancianos, pueden demostrarse títulos altos de anticuerpos contra el antígeno precoz (4,6,25), con lo que se demuestra que la presencia de este antígeno refleja algún tipo de alteración en la red de regulación inmunológica, como fue discutido anteriormente.

En los diferentes estudios clínico- inmunológicos sobre mononucleosis crónica, (8, 12, 23, 26), se encontró que el patrón serológico más frecuente fue la presencia de títulos séricos altos de IgG anticápside y de anticuerpos contra el antígeno temprano, lo que también se comprobó en la paciente del presente estudio. No se ha demostrado que los títulos altos de anticuerpos se correlacionen con la severidad o duración de la enfermedad (12, 25).

Anticuerpos heterófilos:

En 1932, Paul y Bunnell (19) demostraron que el suero de pacientes con MI aglutinaba glóbulos rojos de carnero, lo que sirvió como base para la implementación de una prueba para el diagnóstico de esa entidad. Estas proteínas son denominadas "anticuerpos heterófilos" y aparecen además en pacientes con linfoma, hepatitis, en politransfundidos y en otras condiciones (3, 21). Con el fin de aumentar la sensibilidad y especificidad de la prueba de Paul y Bunneil para el diagnóstico de la MI, Davidsohn (3) y posteriormente Lee *et al* (14), introdujeron modificaciones. En la actualidad existen pruebas simplifica-

das (Monosport^R Ortho Diagnostics y Monotest^R Boehringer Mannheim), cuya sensibilidad y especificidad en la experiencia de algunos autores (7) sobrepasan el 90 por ciento para el diagnóstico de esta enfermedad en adultos.

La prueba aparece positiva durante la primera semana de enfermedad, pero puede demorar su aparición hasta la tercera o cuarta semana (7) y persiste positiva hasta por seis meses y en 20 por ciento de los pacientes permanece por más de un año (14). En los pacientes con MI crónica, se comporta igual que en aquellos con evolución normal (12).

Además de lo anterior, en la MI se han demostrado anticuerpos contra el antígeno "i" de los glóbulos rojos (21) así como complejos inmunes circulantes (21,23) lo que explica algunas complicaciones como anemia hemolítica, mielitis, nefritis y pancarditis. Por otro lado, la aparición de factor reumatoide (+) en algunos pacientes, crea problemas en el diagnóstico diferencial y en la interpretación de algunas pruebas serológicas (23).

Con respecto al tratamiento, al igual que para otras virosis, no se han obtenido resultados concluyentes con las drogas utilizadas. No obstante, Lin *et al* (15) demostraron que aún cuando el Aciclovir no es activo en las formas latente o persistente, las otras sustancias probadas fueron efectivas *in vitro* sobre estas formas de la MI. Desde hace varios años, de conoce el efecto inmunoestimulante del Isoprisonine^R (New Port Ph). Sundar *et al* (24) encontraron que esta droga "aumenta", *in vitro* la respuesta de linfocitos B estimulados con antígenos del virus de la MI, así como la actividad lítica y citotóxica de los linfocitos T. Así, con el uso de drogas antivirales, de sustancias inmunomoduladoras (incluso el interferon) en forma separada o conjunta, podrían obtenerse resultados positivos en el tratamiento de la MI.

En resumen, a pesar de que la MI crónica es una entidad clínico-serológica bien definida, persisten aún controversias. Por ejemplo, Horwitz *et al* (9) encontraron títulos altos de anticuerpos contra el antígeno temprano, en individuos sanos, años después del episodio agudo de MI. Sin embargo, si se siguen los criterios ya expuestos para el diagnóstico de la MI crónica, las probabilidades de error son menores. Por otro lado, debe investigarse la actividad citotóxica de los linfocitos T en estos pacientes, lo que puede tener importantes implicaciones terapéuticas futuras.

AGRADECIMIENTO

A los Dres. M. Frajman y L. González de la Unidad de Inmunología del INCIENSA por la realización de las pruebas sobre inmunidad celular y la revisión y críticas hechas al manuscrito.

ABSTRACT

The Herpesvirus, Epstein-Barr Virus is the cause of infectious Mononucleosis, which is characterized by fever, lymphadenopathy, faringitis, abnormal lymphocytes in the peripheral blood and presence of heterophil antibodies. Although the evolution of the disease is benign and autolimited, some patients may have a prolonged course, namely chronic infectious mononucleosis. This is a well defined clinical and serological illness, with high titers of antibodies against the capsid antigen and the early antigen of the Epstein-Barr virus as remarkable data. Some abnormalities in the immunoregulatory network, were demostred in many patients.

This constitutes the first report of a patient with chronic infectious mononucleosis in Costa Rica, with a discussion of some important aspects about this disease.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bender, C.E. Recurrent Mononucleosis. JAMA 1962; 182:954-956.
2. Carvalho, R. P., Evans, A.S. Pannuti, C.S., P., Grossman, L., Jamra, M.A. E.B.V. Infections in Brazil. III Infectious Mononucleosis. Rev. inst. Med. Trop. S. Paulo 1981; 23:167-172.
3. Davidsohn, I. Serologic diagnosis of infectious mononucleosis. JAMA 1937; 108:289-295.
4. Fleisher, G., Bolognese, R. Persistent Epstein-Barr virus infection and pregnancy. J. Inf. Dis. 1983; 147:982-986.
5. Goldstein, K., Lai, P.K, Lightfoote, E.M. Relationship of *in vitro*. Immune Responses to Epstein-Barr Herpes virus and severity of Infectious Mononucleosis. Infect. Immun., 1980; 29:945-952.
6. Henle, W., Henle, G., Horwitz, C.A. Epstein-Barr virus Specific Diagnostic Test in infectious Mononucleosis. Hum. Pathol., 1974; 5:551-565.
7. Henle, W., Henle, G., Horwitz, C.A. Infectious Mononucleosis and Epstein-Barr Virus Associated Malignancies. IN: Lennette. EH Schmidt, NJ (ed). Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial Infections. Fifth Edition Washington, D.C. American Public Health Association 1979; 441-470.

8. Horwitz, C.A., Henle, W., Henle, G. Schmitz, H. Clinical Evaluation of Patients with Infectious Mononucleosis and Development of Antibodies to the R Component of the Epstein-Barr Virus-Induced Early Antigen Complex. *Am. J. Med.* 1975; 58:330-338.
9. Horwitz, C.A., Henlee, W., Henle, G. Rudnick, H., Latts, E. Long Term Serological Follow-up of Patients for Epstein-Barr After Recovery from Infectious Mononucleosis. *J. Infect. Dis.* 1985; 151:1150—1153.
10. Huttunen, K., Ilonen, J. The Determination of Natural Killer Activity of Human Peripheral Blood Lymphocytes by Measuring the DNA-Synthesis of Proliferating Target Cells (K-562 cell line). *Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand. Sect. C* 1983; 91:197-201.
11. Isaacs, R. Chronic Infectious Mononucleosis *Blood.* 1948; 3:858-861.
12. Jones, J.F., Ray, G., Minnich, L.L., Hicks, M.J., Kibler, R., Lucas, D.O. Evidence for Active Epstein-Barr Virus Infection in Patients with Persistent Unexplained Illnesses: Elevated Anti-Early Antigen Antibodies *Ann. intern. Med.* 1985;102:1-7.
13. Kieff, E., Dambaugh, T., Heller, M., King, W., Cheung, A., VanSanten, V. et al. The Biology and Chemistry of Epstein-Barr Virus. *J. Infect Dis.*, 1982;146:506-517.
14. Lee, C.L., Davidsohn, I., Staby, R. Horse agglutinins in infectious mononucleosis *Am. J. Clin. Pathol.* 1968; 49:3-11.
15. Lin, J.C., Smith, M.C., Cheng, Y.C. Pagano, J.S. Epstein Barr-Virus. Inhibition of Replication by Three New Drugs. *Science* 1983; 221:578-579.
16. Miller, G. Epstein Barr-Virus. Immortalization and Replication. *N. Engl. J. Med.*. 1984;310:1255-1256.
17. Morgan, D.G., Niederman, J.C., Miller, G., Smith, H.W., Dowalyby, J.M. Site of Epstein Barr-virus replication in the oropharynx. *Lancet* 1979; 2:1154-1157.
18. Paterson, J.K., Pinnering, J.L. Recurrent infectious mononucleosis. *Br. Med. J.* 1955; 2:476.
19. Paul, J.R., Bunnell, W.W. The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis. *Am. J. Med. Sci.* 1932; 183:80-104.
20. Sharpe, A.H. Fields, B.N. Pathogenesis of Viral Infections. *N Engl. J. Med.* 1985; 312:486-497.
21. Shurin, S.B. Infectious Mononucleosis. *Ped. Clin. N. Am.* 1979; 26:315-322.
22. Sixbey, J.W., Nedrud, J.G. Raab-Traub, N. Hanes, R.A., Pagano, J.S. Epstein Barr-virus replication in oropharyngeal epithelial cells. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310:1225-1230.
23. Straus, S.E., Tosato, G., Armstrong, G., Lawley, T., Preble, O. Henle, W., et al. Persisting Illness and Fatigue in Adults with Evidence of Epstein Barr-Virus Infection. *Ann. Intern. Med.* 1985;102:7-16.
24. Sundar, S.K., Barile, G., Menezes, J. Isoprinosine Enhances the Activation of sensitized Lymphocytes by Epstein Barrvirus Antigens. *Int. J. Immunopharmac.* 1985; 7:187-192.
25. Sumaya, C.V. Serological Testing for Epstein Barr-Virus. Developments in Interpretation. *J. Infect. Dis.* 1985; 151: 984-987.
26. Tobi, M., Morag, A., Ravid, Z., Chowers, I., Feldman-Weiss, V., Michaeli, Y., et al. Prolonged atypical illness associated with serological evidence of persistent Epstein Barr-virus infection. *Lancet*, 1982; 1:61-84.
27. Tosato, G., Staus, S.E., Henle, W., Pike, S.E., Blaese, R.M. Characteristic T Cell Dysfunction in Patients with chronic Active Epstein Barr-virus Infection (Chronic Infectious Mononucleosis). *J. Immunol.* 1985;134:3082-3088.