

Síndromes mononucleósicos con serologías doblemente positivas a virus Epstein-Barr y citomegalovirus

J. Sánchez Echániz¹, S. Mintegui Raso¹, J. Benito Fernández¹, J. M. Corral Carrancejo²

Resumen. *Objetivo:* Comunicar el hallazgo de síndromes mononucleósicos (SM) con serologías doblemente positivas a VEB y CMV. *Pacientes y métodos:* Estudio prospectivo de 49 niños que cumplían los criterios de SM de Sumaya. *Resultados:* De los 49 SM, 15 lo eran por VEB, 12 por CMV, 10 se etiquetaron de seronegativos y 2 fueron por toxoplasma. Los 10 restantes presentaban serologías doblemente positivas a VEB y CMV. No hemos encontrado diferencias significativas en la presentación clínica entre los casos debidos a VEB y a CMV, exceptuando la edad de presentación: raramente son debidos a VEB por debajo de los 4 años ($p < 0,01$). Analíticamente, sólo la elevación de las transaminasas nos orientó a una etiología por VEB ($p < 0,05$). Los casos con serologías dobles, aunque se parecen más al grupo de VEB, presentan características mixtas a ambos virus. *Conclusiones:* 1. Existen SM con serologías doblemente positivas a VEB y CMV. 2. La explicación permanece incierta, especulándose con varias hipótesis: coinfección o "reinfección endógena". 3. Los SM por VEB y CMV tienen un espectro clinicoanalítico similar, exceptuando la edad de presentación y la elevación de las transaminasas.

An Esp Pediatr 1996;45:242-244.

Palabras clave: Síndromes mononucleósicos; Serologías doblemente positivas; VEB; CMV; Niños; Coinfección; "Reinfección endógena".

INFECTIOUS MONONUCLEOSIS SYNDROMES WITH RISES IN ANTIBODIES TO BOTH EPSTEIN-BARR VIRUS AND CYTOMEGALOVIRUS

Abstract. *Objective:* The objective of this study is to present cases of infectious mononucleosis syndromes (IM) with dual rises in antibodies towards Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV).

Patients and methods: A prospective study of 49 children that fulfilled Sumaya's clinical criteria was carried out. *Results:* Fifteen cases of IM were serologically positive for EBV, 12 for CMV, 2 for toxoplasma and 10 were serologically negative. The other ten had dual antibody rises to EBV and CMV. The symptoms were similar in the different groups. Significant differences were found only for the age at the time of presentation where below 4 years of age IM is rarely due to EBV ($p < 0,01$).

Analytically, only elevated serum transaminase concentrations suggested the etiology of EBV ($p < 0,05$). Although IM with dual antibody rises towards EBV and CMV are more similar to cases due to EBV, they present characteristics from both viruses. *Conclusions:* 1. There are IM with dual antibody rises to EBV and CMV. 2. The meaning still remains unknown, but there are two

hypotheses: coinfection or "endogenous reinfection". 3. Cases of EBV-IM and CMV-IM are clinically similar, except at the age of presentation and the rising of serum transaminase concentrations.

Key words: Infectious mononucleosis syndromes. Dual antibody rises. EBV. CMV. Children. Coinfection. "Endogenous reinfection".

Introducción

El motivo de esta nota es comunicar el hallazgo de síndromes mononucleósicos (SM) con serologías doblemente positivas al virus Epstein-Barr (VEB) y al citomegalovirus (CMV). Aunque ya ha sido esbozado por otros autores, son escasas las publicaciones que dan cuenta de este hecho, de explicación aún incierta.

Pacientes y métodos

Presentamos los 49 SM que forman parte de un estudio prospectivo de los 141 niños que acudieron con adenopatías a la Sección de Urgencias de Pediatría del Hospital Infantil de Cruces-Baracaldo (Vizcaya) del 1-6-93 al 31-5-94. A todos los pacientes, tras recogida de datos de la anamnesis y de la exploración, se les realizó, de acuerdo a un protocolo previo, una hematimetría completa, test de anticuerpos heterófilos, frotis faríngeo (FF), serologías de VEB, CMV y toxoplasma, transaminasas, PPD y Rx de tórax. Para el diagnóstico de SM debían cumplir los criterios de Sumaya⁽¹⁾; es decir, por lo menos 3 de las siguientes condiciones: temperatura axilar $> 37,5^{\circ}$; linfadenopatías (mayores de 1 cm si son cervicales y de cualquier tamaño en otras localizaciones); faringoamigdalitis; hepatomegalia (hígado palpable 1,5 cm por debajo del reborde costal en la línea medioclavicular en niños < 4 años, o palpable bajo reborde costal en mayores); esplenomegalia (bazo palpable a cualquier edad). Además debían presentar un recuento leucocitario periférico con $> 50\%$ de linfocitos. Técnicas serológicas utilizadas: 1) Detección de anticuerpos heterófilos (prueba de Paul-Bunnell-Davidson) mediante la prueba Mono-Diff test (Prod-2512 Wampole Laboratories Carter-Wallace Inc Cranbury, N.Y. 08512). 2) Detección de anticuerpos específicos de tipo Ig M frente al antígeno de la cápside del VEB por IFI, utilizando el producto EBV VCA IFI EB-150-E de Gull Laboratories Salt Lake City, Utah 84117 USA. 3) Detección de anticuerpos frente al CMV de tipo Ig M por ELISA (ELFA), utilizando el reactivo VIDAS CMV IgM (CMVM) (30205 VIDAS de Biomerieux SA. RCS Lyon). 4) Detección de anti-

¹Sección de Urgencias de Pediatría. ²Servicio de Microbiología.

Correspondencia: Jesús Sánchez Echániz. S. Urgencias de Pediatría. Hospital Infantil de Cruces-Baracaldo.

Plaza de Cruces s/n. Cruces-Baracaldo. 48093 Vizcaya

Recibido: Junio 1995

Aceptado: Noviembre 1995

Tabla I

| n° (%) | VEB: 15 | CMV:12 | VEB-CMV: 10 | Sero(-):10 | Toxo.:2 | p |
|------------------|---------|--------|-------------|------------|---------|----------|
| 0-4 años | 1 (7) | 9 (75) | 2 (20) | 4 (40) | 1 (50) | p < 0,01 |
| > 4 años | 14 (93) | 3 (25) | 8 (80) | 6 (60) | 1 (50) | p < 0,01 |
| Amigdalitis | 13 (87) | 9 (75) | 8 (80) | 8 (80) | - | NS |
| Fiebre > 38,5 | 8 (53) | 9 (75) | 6 (60) | 9 (90) | 1 (50) | NS |
| Edema palpebral | 4 (27) | - | 2 (20) | - | - | NS |
| Hepatomegalia | 3 (20) | 2 (16) | 5 (50) | 2 (20) | 1 (50) | NS |
| Esplenomegalia | 4 (26) | 3 (25) | 3 (30) | 3 (30) | 1 (50) | NS |
| Exantema | - | 1 (8) | 1 (10) | 1 (10) | - | NS |
| Ac. heterófilos | 9 (60) | 2 (16) | 6 (60) | 2 (20) | - | |
| ↑↑ transaminasas | 11 (73) | 3 (25) | 5 (50) | 5(50) | - | p < 0,05 |
| Trombopenia | 1 (7) | - | - | 2 (20) | - | NS |

n°: número absoluto; %: porcentaje; Sero(-): pacientes seronegativos; Toxo: toxoplasma.

cuerpos para toxoplasma (ETI-TOXOK-M reverse, Sorin Biomédica). 5) Si estas serologías eran negativas los denominamos SM seronegativos.

Para especificar la localización de las adenopatías utilizamos la clasificación de Girodias⁽²⁾.

Metodología estadística: se utilizó el programa estadístico Epi Info, Versión 6 (CDC, Atlanta, Georgia). Los datos no paramétricos se analizaron con el test Mann-Withney U. Los datos categóricos fueron analizados con la prueba de χ^2 con la corrección de Yates o, cuando fue preciso, con la prueba exacta de Fisher. El nivel de significación estadística se escogió como $p < 0,05$.

Resultados

La edad media de los 49 niños era de 69 meses (5-156 m), siendo los de etiología por VEB significativamente mayores: $p < 0,01$ (tabla I). Globalmente, tubo un predominio de varones: 30 V/19 H. Los meses de mayor incidencia fueron marzo y Diciembre, con 10 y 8 casos, respectivamente, ocurriendo el 88% del total entre los meses de diciembre a junio. Debido a que estos niños estaban incluidos en un estudio de adenopatías, todos ellos las presentaban. La cadena predilecta fue la cervical anterosuperior, seguida de las submaxilares. En 2 casos se afectó la cadena supraclavicular, y en 1 la inguinal.

De los 49 casos, 15 tenían IgM positiva para VEB-VCA, 12 para CMV, 10 tenían IgM para ambos virus, 2 para toxoplasma, y en 10 niños no se encontró ninguna serología positiva. Los datos clínicos y analíticos se pueden ver en la tabla I. El tiempo medio de evolución de las adenopatías fue de 5 días (1-21 d.). En el momento de su primera consulta, más de la mitad de los niños (26) estaban recibiendo antibioterapia, aunque ninguno presentaba exantema. En la RX de tórax se encontraron hallazgos en 2 casos por VEB-CMV, con sendas adenopatías parahiliares. Sólo requirió ingreso un niño, por insuficiencia respiratoria importante de vías altas secundaria a la hipertrofia amigdalina y ganglionar, que remitió bien con corticoides.

Discusión

El virus Epstein-Barr es la causa originaria y más frecuente de SM. Otros gérmenes se ha demostrado que son capaces de producir una enfermedad similar en la infancia: CMV, toxoplasma, adenovirus, herpesvirus-6, rubéola⁽³⁾. De entre todos ellos, el CMV es el más frecuente. Ya en los años 60, Wahren y cols.⁽⁴⁾ comunicaron 2 casos con serologías positivas tanto a CMV como a VEB, sugiriendo 2 posibilidades: doble infección o un antígeno común. Esta última posibilidad se desechó al perfeccionarse las técnicas serológicas. Lajo y cols.⁽⁵⁾, han comunicado recientemente que el 37% de sus SM por VEB tenían seroconversión IgG para CMV, mientras que un 6% de los SM por CMV lo tenían para VEB. Sin embargo, a pesar de considerar dicha seroconversión como diagnóstica, ningún caso tenía IgM para ambos virus. En trabajos anteriores⁽⁶⁻⁸⁾ también se encuentran resultados similares. No hay una explicación cierta de este hecho, especulándose con varias hipótesis. Podría tratarse de una coinfección concurrente VEB-CMV. Para algunos autores^(9,10), tendría que ver con las alteraciones que provoca el VEB en la respuesta inmune humoral de las células B, al estimular la producción policlonal tanto de IgG, como de IgA, como de IgM. Por otra parte, es conocida la capacidad de latencia del CMV después de una primoinfección: debido a una inmunodepresión puede reactivarse y provocar una "reinfeksió endógena"⁽¹¹⁾. Esto se ha comprobado en transplantados renales⁽¹²⁾, sin que dicha reactivación fuera necesariamente acompañada de sintomatología. Fenómenos similares de reactivación se han especulado que puedan ocurrir entre VEB, CMV y herpesvirus-6⁽¹³⁾. De la serie que aportamos, no podemos extraer conclusiones definitivas. Por una parte, como ya otros autores refieren⁽⁵⁾ no hemos encontrado diferencias clínicas significativas entre los SM por VEB y por CMV, exceptuando la edad de presentación. Por otra, los casos con serologías dobles, aunque presentan algunas características mixtas a ambos virus (amigdalitis fiebre, elevación de las transaminasas), se parecen más a los VEB: predilección por los niños mayores de 4 años y positividad idéntica

ca de Ac. heterófilos. Por ello, somos partidarios de pensar que nuestros casos se trata de infecciones primarias por VEB, con reactivación secundaria del CMV. En cualquier caso, se trata de pocos casos y se necesitan estudios más amplios para sacar conclusiones válidas.

Dentro de los SM por VEB merece la pena comentar dos aspectos: en primer lugar, la baja incidencia de esta etiología por debajo de los 4 años, incluso menor de la referida por otros autores⁽⁵⁾, estadísticamente significativa ($p < 0,01$) al compararlos con los de otras etiologías. En segundo lugar, la elevación moderada de las transaminasas (cifra más alta 850 U/l) orienta principalmente a una etiología por VEB ($p < 0,05$, al compararlos con el resto de etiologías).

En cuanto a los SM seronegativos, pueden estar causados por diferentes agentes: VEB y CMV no detectados serológicamente (las características clínicas no son superponibles a ninguno de ellos), adenovirus, rubéola, herpesvirus-6... de los cuales no solicitamos serología rutinariamente.

Bibliografía

1. Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. I. Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics* 1985;**75**:1003-1010.
2. Girodias JB. Las adenopatías cervicales en el niño. *MTA-Pediatría* 1993;**14**:23-47.
3. Evans AS. Infectious mononucleosis and other mono-like syndromes. *N Engl J Med* 1972;**286**:836-837.
4. Wahren B, Espmark A, Wallden G. Serological studies on cytomegalovirus in relation to infectious mononucleosis and similar conditions. *Scand J Infect Dis* 1969;**1**:145-151.
5. Lajo A, Borque C, Del Castillo F, Martín-Ancel A. Mononucleosis caused by Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in children: a comparative study of 124 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1994;**13**:56-60.
6. Lajo Plaza A, Del Castillo Martín F, Martínez Zapico R. Mononucleosis por citomegalovirus. *An Esp Pediatr* 1990;**32**:20-23.
7. Szkaradkiewicz A, Migdalski P, Bogaczynska E. Cytomegalovirus antibodies in infectious mononucleosis-case history. *Pol Arch Med Wewn* 1991;**85**:78-82.
8. Mathai E, Shastry JC, Brahmadathan KN, Koshi G. Fallacies in the interpretation of Paul-Bunnell Davidsohn differential test. *Indian J Pathol Microbiol* 1992;**35**:103-107.
9. Linde A, Fridell E, Dahl H, Andersson J, Biberfeld P, Wahren B. Effect of primary Epstein-Barr virus infection on human herpesvirus 6, cytomegalovirus, and measles virus immunoglobulin G titers. *J Clin Microbiol* 1990;**28**:211-215.
10. Haukenes G, Viggen B, Boye B, Kalvenes MB, Flo R, Kalland KH. Viral antibodies in infectious mononucleosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1994;**8**:219-224.
11. Bruggeman CA. Cytomegalovirus and latency: an overview. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1993;**64**:325-333.
12. O'Neill HJ, Shirodaria PV. Virus-specific antibodies to Epstein-Barr virus, varicella-zoster virus and rubella virus in renal transplant patients with cytomegalovirus infections. *J Infect* 1992;**24**:301-309.
13. Irving WL, Ratnamohan VM, Hueston LC, Chapman JR, Cunningham AL. Dual antibody rises to cytomegalovirus and human herpesvirus type 6: frequency of occurrence in CMV infections and evidence for genuine reactivity to both viruses. *J Infect Dis* 1990;**161**:910-916.