

Mononucleosis infecciosa: Estudio en niños hospitalizados

M. J. Carbonero Celis, R. Torronteras Santiago, C. Cintado Bueno.

Resumen: *Objetivos:* Estudio de los casos de mononucleosis infecciosa ingresados en nuestro Hospital, para conocer la clínica y la evolución.

Pacientes y métodos: Realizamos un estudio retrospectivo de 37 niños hospitalizados con edades comprendidas entre los 3 meses y los 14 años, con infección comprobada por el VEB, mediante IgM positiva.

Resultados: De todos los pacientes revisados, 14 tenían menos de 4 años. Entre los datos clínicos predominaron las adenopatías (86%), la fiebre (81%) y la faringoamigdalitis (70%). La ictericia sólo se presentó en 3 niños, de los de mayor edad. La obstrucción de las vías aéreas superiores fue frecuente y especialmente grave en los niños de menor edad. Tres niños presentaron una neumonía en el curso de la enfermedad. Los anticuerpos heterófilos fueron positivos sólo en 10 niños. Se encontró una serología IgM doblemente positiva a VEB y CMV en 2 niños cuya enfermedad cursó de una forma especialmente grave y prolongada, sobre todo en el paciente más joven. El tratamiento con corticoides fue necesario en 7 pacientes. Las complicaciones se presentaron en el 68% de los pacientes.

Conclusiones: La presentación clínica es parecida a la del adulto joven, y se complica en un alto porcentaje. Se encontró una baja producción de anticuerpos heterófilos, sobre todo en los de menor edad.

An Esp Pediatr 1999; 51:664-666.

Palabras claves: Mononucleosis infecciosa. Virus Epstein-Barr. Pediatría. Corticoides.

Conclusions: Clinical aspects of IM were similar to those in the young adult, and complications occur more frequently. We found lack of heterophile antibodies, more frequent in youngest.

Key words: Infectious mononucleosis. Epstein-Barr virus. Pediatric. Corticoids.

Introducción

El virus de Epstein-Barr (VEB) pertenece a la familia Gammaherpesviridae, junto con los herpes simples tipos I y II (VHS tipos I y II), virus varicela zoster (VVZ), citomegalovirus (CMV), y virus herpes humano 6, 7 y 8 (VHH 6, 7 y 8)⁽¹⁾. Es ubicuitario y la casi totalidad de la población mundial es seropositiva para este virus⁽²⁾. La infección por el VEB ocurre generalmente en la infancia temprana⁽³⁾. La infección primaria puede manifestarse como mononucleosis infecciosa (MI) o, más frecuentemente, ser asintomática y puede confundirse con los síntomas de cualquier infección viral⁽⁴⁾. La presentación clásica de MI es típica en el adulto joven, pero es rara en el lactante y en el preescolar, cuya sintomatología es menos uniforme y con una baja tasa de anticuerpos heterófilos⁽⁵⁾. El objetivo de esta revisión ha sido conocer determinadas características epidemiológicas, clínicas, y analíticas de las MI que ingresan en nuestro Hospital, así como describir las complicaciones que surgieron en la evolución de la enfermedad, durante su estancia hospitalaria.

Pacientes y métodos

Presentamos 37 pacientes con MI confirmada por IgM positiva para el VEB, que forman parte de un estudio retrospectivo de 50 historias clínicas de niños que precisaron ingreso en el Hospital Infantil Virgen del Rocío de Sevilla, en el periodo entre el 30-7-96 hasta el 1-8-98, con diagnóstico al alta de síndrome mononucleósico. Se excluyeron del estudio 13 pacientes con características clínicas de síndrome mononucleósico⁽⁵⁾, en los que la serología fue negativa o bien no se realizó durante su estancia.

Se analizaron: sexo, edad, estacionalidad, días de estancia, motivo del ingreso, síntomas y signos físicos, hematimetría, afectación renal, afectación hepática, cultivo de exudado faríngeo, serología a VEB (anticuerpos heterófilos, IgM, e IgG), CMV y toxoplasma, así como las complicaciones encontradas en el curso de la enfermedad, necesidad de tratamiento esteroideo, o ingreso en la unidad de cuidados intensivos. La afectación hepática se midió por un incremento de transaminasas. Fue descartada mediante serología, la etiología viral más común. La afec-

INFECTIOUS MONONUCLEOSIS: A STUDY OF HOSPITALIZED CHILDREN

Abstract. *Objetives:* To analyse the patients diagnosed of infectious mononucleosis (IM) in our institution, in order to study the symptoms and clinical evolution.

Material and method: We retrospectively analyse 37 hospitalized children aged between 3 months and 14 years. Diagnosed of IM by production of immunoglobulin M (IgM) to viral capsid antigen (VCA).

Result: In our series of 37 children, 14 were less than 4 years old. Among clinical data, lymphadenopathy (86%), fever (81%) and pharyngotonsillitis (70%) were the more striking. We found jaundice only in three of the older children. Upper airways obstruction was common, and specially severe in young children. Three patients developed pneumonia during the disease course. Only ten patients produced heterophile antibodies. Two children showed dual antibody rises to Epstein -Barr virus and cytomegalovirus. Corticotherapy was used in 7 children. The complications are presented in 68% of patients.

Hospital Infantil Universitario "Virgen del Rocío". Sección de Infectología
Pediátrica. Sevilla.

Correspondencia: Cayetano Cintado Bueno. C/ Dr Pedro de Castro, 9. Bajo D.
41004 Sevilla.

Recibido: Marzo 1999

Aceptado: Noviembre 1999

Tabla I Motivos de ingreso

	0-<5 años		5-14 años		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Síndrome febril prolongado	7	50	10	43	17	46
S.M. prolongado*	3	21	8	34	11	30
Trombopenia	1	7	3	13	4	11
Estudio de poliadenopatías	2	14	2	9	4	11
Hepatoesplenomegalia	3	21	0	0	3	8
Convulsión febril	1	7	0	0	1	3
Varicela+celulitis	0	0	1	4	1	3
Dolor abdominal+fiebre	0	0	1	4	1	3

*Síndrome mononucleósico prolongado

tación renal se midió por alteraciones del sedimento urinario y por las cifras de creatinina y urea en suero.

Técnicas serológicas utilizadas: 1) Detección de anticuerpos heterófilos mediante el test de de "I.M. Absorption Kit" (Microgen Bioproducts Limited). 2) Detección de anticuerpos específicos de tipo IgM frente al antígeno de la cápside del VEB (VCA) por inmunofluorescencia indirecta (IFI) ("EBV IgM IFA/IFT". Gull Laboratorie). En todos los sueros se realizó absorción de IgG (GullSorb) previa a la detección de anticuerpos IgM IFI. 3) Detección de anticuerpos específicos de tipo IgM frente al CMV por ELISA ("Enzymost AntiCMV/IgM": Behring) y 4) detección de anticuerpos frente al toxoplasma (*Toxoplasma gondii* IFI IgG/IgM: Vitaltech Ibérica S.L.).

Metodología estadística: Test de chi cuadrado 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 37 niños fue de 70,2 meses (3 m-168 m), siendo distribuidos en dos grupos de edad (0-<5 años y 5-14 años). Globalmente, hubo un predominio de varones: 23 V/14 M. 9 de los varones se encontraban en el grupo de menor edad. La estación de mayor incidencia fue la primavera, en la que se presentaron un 43 % de los casos. El tiempo de evolución media al ingreso fue de más de 10 días. El rango de los días de estancia fue de 1- 24 días con una mediana de 6 días en los dos grupos de edades. Los motivos de ingreso se presentan en la tabla I. La causa más frecuente de ingreso fue un síndrome febril prolongado asociado o no a otras causas, seguida de síndrome mononucleósico prolongado o complicado. Dos de las trombopenias se diagnosticaron de púrpura trombopénica idiopática y precisaron tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. Las características clínicas y analíticas quedan reflejadas en las tablas II y III. El rash se presentó en 8 pacientes y coincidió con la toma de algún antibiótico (amoxicilina en 1 caso) en sólo 3 de ellos. En ningún paciente se observó afectación renal. La ictericia se presentó sólo en 3 pacientes de los de mayor edad con afectación hepática concomitante. El cultivo del exudado faríngeo se realizó en 11 pacientes (30%) y sólo en un paciente

Tabla II Características clínicas

	0-<5 años		5-14 años		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Adenopatías	12	86	20	78	32	86
Fiebre > 37,5° C	10	71	20	87	30	81
Amigdalitis	7	50	19	83	26	71
Esplenomegalia	10	71	12	52	22	59
Hepatomegalia	8	57	12	52	20	54
Rash cutáneo	4	29	5	22	9	24
Ictericia	0	0	3	13	3	8
Edema parpebral	2	14	0	0	2	5
Dolor abdominal	1	7	0	0	1	3

(3%) se aisló *S. pyogenes*. Las complicaciones tuvieron lugar en 25 de los 37 niños estudiados (68 %) y se reflejan en la Tabla IV. Sólo precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos un niño con insuficiencia respiratoria grave, encefalitis, y faringitis estreptocócica, cuyo curso fue prolongado. La etiología en este caso fue doblemente positiva a VEB y a CMV. El síndrome asteniforme fue diagnosticado por exclusión con los criterios de Fukuda⁽¹⁰⁾. Veinte de los niños habían sido tratados o estaban en tratamiento antibiótico a su ingreso.

Discusión

La mononucleosis infecciosa traduce la primoinfección sintomática de la infección por el VEB⁽¹⁶⁾, pero no todas las infecciones sintomáticas primarias por el VEB se manifiestan como mononucleosis infecciosa. Las manifestaciones clínicas de la infección primaria por el VEB se influyen por la edad y el estado inmunitario del paciente⁽⁸⁾. Es infrecuente que la MI en la infancia curse con la sintomatología típica del adulto y la formación de anticuerpos heterófilos y de Ig M VCA; es más baja en los pacientes menores de 4 años, aumentando esta capacidad con la edad, como ya estudiaron otros autores^(6,9,13,16). Esto pudiera deberse a dos causas: 1) el menor desarrollo del sistema inmunológico en relación con el adulto^(4,6), o 2) el tiempo de evolución. Dado el período de incubación de la enfermedad, de 3 a 7 semanas⁽¹¹⁾, y la duración de la positividad de los anticuerpos heterófilos, alrededor de 3 meses^(9,12), pierde fuerza la segunda hipótesis. La producción de anticuerpos heterófilos en nuestros pacientes fue aumentando con las edades de los mismos (14 % en menores de 4 años similar a lo encontrado por del Castillo⁽¹⁶⁾ y 32 % para los mayores de 4 años). No obstante es inferior a otros estudios publicados y sobre todo para los grupos de mayor edad^(6, 7, 9, 12, 13), para lo que no hemos encontrado una explicación razonable.

En los dos casos de serología doblemente positiva a VEB y CMV, se presentaron de forma complicada y prolongada en un niño de 2 años, y en una niña de 13 años; en estos niños las características clínicas se aproximaron más a la MI del adolescente^(7,8,16). Tanto esta última, como otra adolescente, presentaron un síndrome de fatiga crónica, ya descrito por otros autores^(3,10).

Tabla III Parámetros analíticos

	0-<5 años		5-14 años		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Linfocitosis**	12	86	22	96	34	92
Linfoactivados*	12	86	18	78	30	81
Elev. transaminasas	7	50	14	61	21	57
Anemia	4	29	3	13	7	19
Trombopenia	1	7	3	13	4	11
Elev. bilirrubina	0	0	3	13	3	8
IgG VEB+***	13	93	23	100	36	97
Ac. heterófilos	2	14	7	30	9	24
IgM CMV+	1	7	1	4	2	5

*>10%;
 **Relativa o mayor del 50%;
 ***Se consideró positiva para valores mayores o iguales a 1/640

Comparado con adolescentes y niños mayores, los menores de 4 años presentaron más visceromegalias, y obstrucción de las vías aéreas superiores (OVAS), y afectación pulmonar al igual que la revisión de Sumaya⁽⁵⁾, aunque no observamos mayores recuentos leucocitarios, ni más rash, ni neutropenia en estas edades.

La ictericia fue un raro signo que sólo encontramos en los más mayores, dato concordante con algunos trabajos anteriores^(5,13). La hepatitis por el VEB sólo estuvo presente en el 32 % que contrasta con el 90 % de otros estudios⁽⁵⁾. La anemia hemolítica se evidenció en un paciente, complicación descrita por otros autores^(11,15).

En cuanto al uso de corticoides, los efectos antiinflamatorios pueden acortar la duración de la fiebre, las linfadenopatías, y los síntomas constitucionales, pero existe controversia en el uso en la mononucleosis no complicada por la inhibición sobre la respuesta inmune celular, lo que incrementaría la aparición de complicaciones⁽⁹⁾. En nuestra revisión sólo se utilizaron en caso de OVAS y durante 2 ó 3 días, salvo en un caso que precisó tratamiento con altas dosis durante 9 días; en éste la falta de respuesta pudiera deberse a la infección por el estreptococo del grupo A encontrada como se ha sugerido previamente⁽⁹⁾. Wohl e Isaacson⁽¹⁴⁾ refieren que aunque la OVAS puede ocurrir a cualquier edad es más frecuente en los más jóvenes, y con una frecuencia del 1 % o más baja, lo que no coincide con lo encontrado en nuestros pacientes.

Destacar que el porcentaje de complicaciones encontradas por otros autores se cifran en un 10%⁽⁹⁾ mucho más bajo que nuestra serie (68%), suponemos que por tratarse sólo de pacientes hospitalizados o en algún caso por la edad de nuestros enfermos.

Bibliografía

- 1 Straus SE, Cohen JI, Tosato G et al. Epstein-Barr virus infections: Biology, pathogenesis, and management. *Ann Intern Med* 1993; **118**:45-56.
- 2 Guy de Thé. Virus Epstein-Barr et maladies associées. *Ann Med Interne* 1997; **148**:357-366.
- 3 Andersson J. Clinical and immunological considerations in Epstein-Barr virus associated diseases. *Scand J Infect Dis* 1996: 72-82.

Tabla IV Complicaciones

	0-<5 años		5-14 años		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Hepatitis VEB	7	50	14	61	21	57
OVAS*	3	21	5	22	8	22
Trombopenia	2	14	3	13	5	13
GEA**	1	7	3	13	4	11
Neumonía	3	21	0	0	3	8
Encefalitis	1	7	1	4	2	5
Síndrome asteniforme	0	0	2	9	2	5
Artralgias	1	7	1	4	2	5
Hepatoesplenomegalia prolongada	2	14	0	0	2	5
Blefarconjuntivitis	1	7	0	0	1	3
Sinusitis maxilar	0	0	1	4	1	3
Anemia hemolítica	0	0	1	4	1	3
SIADH	1	7	0	0	1	3
Leucopenia	0	0	1	4	1	3
Ac antifosfolípidos	0	0	1	4	1	3
Síndrome de la piel escaldada	0	0	1	4	1	3

* Obstrucción de vías aéreas superiores
 ** Gastroenteritis aguda

- 4 Straus SE, Acute progressive Epstein-Barr virus infections. *Annu Rev Med* 1992; **43**:437-449.
- 5 Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children I. Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics* 1985; **75**:1003-1010.
- 6 Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children II. Heterophil antibody and viral-specific responses. *Pediatrics* 1985; **75**:1011-1019.
- 7 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.
- 8 Sánchez Echániz J, Mintegui Raso S, Benito Fernández J, Corral Carrancejo JM. Síndromes Mononucleósicos con serologías doblemente positivas a VEB y CMV. *An Esp Pediatr* 1995; **45**:242-244.
- 9 Hickey SM, Strasburger VC. What every pediatrician should know about infectious mononucleosis in adolescents. *Ped Cl Of North Am* 1997; **44**:1541-1556.
- 10 Fukuda K, Strauss SE, Hickie I y cols. The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; **121**:953-959.
- 11 Bricaire, F. Le virus Epstein-Barr. *Ann Med Interne* 1997; **148**:372-375.
- 12 R Field P, E Dwyer D. Difficulties with the serologic diagnosis of infectious mononucleosis: a review of the RCPA quality assurance programs. *Pathology* 1996; **28**:270-276.
- 13 Hoagland RJ. The clinical manifestations of infectious mononucleosis, a report of 200 cases. *Am J Med Sci* 1960; **240**:21-28.
- 14 Wohl DL, Isaacson JE. Airway obstruction in children with infectious mononucleosis. *Ear Nose Throat J* 1995; **74**: 630-636.
- 15 Christmann D, Hansmann Y. Mononucleose Infectieuse: Epidémiologie, diagnostic, évolution. *La revue du Practicien* (Paris) 1997; **47**:1037-1039.
- 16 Del Castillo F, Lajo A, Zapico R, Borque C. Mononucleosis infecciosa en el niño. *An Esp Pediatr* 1988; **28**:19-22.