

Mononucleosis Infecciosa como Problema Internacional de Salud

Heberto Reyes Romero,¹ Pedro Navarro,² Luis Vásquez Gómez, María A de la Parte,³ Elizabeth Viera Ramírez.

Universidad Central de Venezuela Facultad de Medicina. Escuela de Medicina Luis Razetti, Cátedra de Medicina Tropical y Pediatría Médica B. Escuela de Enfermería (Cátedra de Microbiología). ³Hospital José M Vargas de Caracas, Servicio de Imagenología. Venezuela
Correspondencia: eliviera_154@hotmail.com.

Resumen

La mononucleosis infecciosa es causada por el virus de Epstein-Barr, perteneciente a la familia Herpetoviridae. Este virus es mundial y el modo de transmisión por la vía nasofaríngea se asocia a su denominación como "enfermedad del beso". Entre las manifestaciones clínicas se enfatiza el compromiso faríngeo-adenopático y hepato-esplénico que desencadenan síntomas y signos característicos. Se destaca el síndrome de fatiga crónica relacionado con la infección. Para el diagnóstico de certeza se evaluarán las pruebas serológicas y virológicas que determinan la etiología. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con entidades malignas como el linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y carcinoma nasofaríngeo. No existe tratamiento específico, se han efectuado ensayos con el aciclovir. Se recomiendan medidas de tipo general. Los corticoides están indicados en algunas de las complicaciones como el edema faringo-amigdalares, anemia hemolítica, trombocitopenia y síndrome de Guillain-Barré. Se ha recomendado en la fase aguda el valaciclovir a la dosis de 1.500 mg dos veces al día por 7 días.

Palabras Clave: Mononucleosis infecciosa, Enfermedades infecciosas virales, Linfomas.

Abstract

INFECTIOUS MONONUCLEOSIS AS AN INTERNATIONAL HEALTH PROBLEM

The Epstein-Barr virus is the etiologic agent of mononucleosis, which belongs to the Herpetoviridae family. About epidemiology we describe its worldwide distribution and the transmission route through the nasopharyngeal way which lead to its denomination as the kiss disease. About pathology, immunological mechanisms that help the development of the disease will be analyzed. The anatomical pathology describes the macroscopic and microscopic of the compromised tissue. In the clinical manifestations, the adenopathic pharyngeal and hepatosplenic compromise are emphasized which causes characteristic signs and symptoms. The chronic fatigue syndrome related with the infection is mentioned. In diagnosis the serologic and virologic tests that determine its ethiology are analyzed. References are made on differential diagnoses established between Epstein-Barr virus and other malignant entities (Burkitt lymphoma, Hodgkin's disease and nasopharyngeal carcinoma). Comments are added on its complications, treatment and prevention.

KEY WORDS: Infectious mononucleosis, Viral infectious diseases, Lymphomas, Travel medicine.

Introducción

La mononucleosis infecciosa (MI) es una enfermedad lífoproliferativa benigna autolimitada que la origina el virus de Epstein-Barr (VEB). Las manifestaciones clínicas generalmente se presentan en adolescentes y adultos jóvenes. Pero la infección subclínica se ha demostrado frecuentemente en niños de países en desarrollo.¹ La clínica de la MI comprende la tríada clínica de fiebre, faringitis exudativa y linfadenopatías. Se observan en la sangre linfocitos T y B atípicos y anticuerpos heterófilos de naturaleza IgG (inmunoglobulinas capaces de reaccionar con antígenos diferentes de aquellos que les dieron origen). Para la determinación de estos anticuerpos se recomienda pruebas especiales.

Los cuadros clínicos atípicos y las complicaciones que ocasiona la enfermedad en muchos casos confunden el

diagnóstico. La letalidad es rara y la recuperación completa es lo habitual en un período de dos a tres semanas.¹

El agente responsable, es el virus de Epstein-Barr también, se relaciona estrechamente con la patogenia de varios linfomas (Burkitt, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin) y del cáncer nasofaríngeo. En personas con un trastorno inmunológico recesivo ligado al cromosoma X, pueden aparecer cuadros inmunoproliferativos letales, que comprenden una expansión policlonal de los Linfocitos B infectados por el VEB; también pueden presentarse en pacientes con defectos inmunitarios adquiridos como las personas infectadas por el VIH, los receptores de trasplantes y personas con otros trastornos médicos que requieren tratamiento inmunosupresor a largo plazo.²

Etiología

El virus de Epstein-Barr pertenece a la familia de los Her-

petoviridae. Estructural y morfológicamente presenta las características de los virus herpéticos pero se diferencia de ellos desde el punto de vista serológico. Fue observado por primera vez mediante la microscopía electrónica en células cultivadas procedentes del linfoma de Burkitt. Los cultivos originales fueron logrados por Epstein y Barr.

El virus mide 120 nm de diámetro y su cápside está compuesta de 162 capsómeras, que le da al virus una simetría icosaédrica. El genoma que representa el 7% del peso de la partícula viral, está representado por un ADN de doble cadena que tiene una densidad de 1716 a 1723 y un peso molecular de 108 Dalton. El código de su ADN está formado por 33 polipéptidos con pesos moleculares que oscilan entre 28.000 y 200.000 Dalton. El nucleocápside está compuesto por un polipéptido con un peso de 100.000 Dalton que representa el 60% de la estructura y otros seis polipeptidos que constituyen el 40% restante. Las partículas inmaduras del VEB (75 a 80 nm de diámetro) se encuentran en el núcleo y citoplasma de células infectadas. Estas partículas aparentemente obtienen la envoltura cuando atraviesan la membrana celular adquiriendo su madurez, en esta forma pueden ser vistas en la periferia del citoplasma o en el espacio extravascular. El virión extracelular es la forma infectante. El virus tiene afinidad especial por el tejido linfático. Cuando el VEB infecta las células y estos producen virus infectados a la acción se le denomina infección productiva y a las células productoras; esto ocurre en los llamados líneas HR1-K, las cuales presentan un alto índice formación de virus, Estas líneas fueron obtenidas por clonación de otras líneas celulares. Las de P3J, las cuales derivan inicialmente del material obtenido por biopsia de linfomas de Burkitt africanos. Cuando las células infectadas no producen virus infecciosos, a la acción se le denomina infección no productora y a las células, no productoras. El genoma del virus de Epstein Barr está presente en las células no productoras en forma latente, cuando se reactiva se asocia con la transformación maligna de las células infectadas. La línea Rafi (otras células derivadas del linfoma de Burkitt), es un ejemplo de lo señalado anteriormente. Aunque las células de Rafi no producen virus, contienen el genoma viral y pueden mostrar la reactivación de la infección latente, cuando son tratados con 5-bromo-2-desoxyuridina. La presencia del genoma viral en las células Rafi evidentemente no interfieren en la replicación viral. Estas células pueden ser convertidas en productoras cuando son superinfectadas, por virus infecciosos obtenidos de las células productoras HRI-K.¹

Comentarios

a) Familia Herpesviridae- (herpes significa serpiginoso. Lo cual indica lesión progresiva). Son virus de tamaño mediano de aproximadamente 100 nm de diámetro con una cinta doble de ADN de simetría cúbica de 162 capsómeras y rodeada por una envoltura lipídica.

Los herpes simples tipo 1 y 2 causan en el hombre lesiones ulcerosas orales y genitales; el virus de la varicela-zoster ocasiona la varicela y el herpes zóster; el citomegalovirus (herpesvirus 5) produce la enfermedad de la inclusión citomegálica; el herpes tipo 6, el exanmetema súbito y el virus de Epstein Barr la MI.

b) Se presenta la co-infección del virus de Epstein Barr con otros virus entre los cuales podemos mencionar el VIH, el cual constituye una fuente de riesgo por el desarrollo de actividades linfoproliferativas. Olson y Huntington describen un caso de co-infección del VEB y el citomegalovirus comprobado por el elevado título de IgM para ambos virus. Son determina el papel de cada uno de ellos en el síndrome de MI, dicen conocer varias notificaciones de la co-infección entre estos dos virus.³

Epidemiología

La distribución es universal. La infección es a menudo benigna o asintomática, está muy difundida durante la primera infancia en países en desarrollo. El cuadro clásico de la MI ocurre en adolescentes y adultos jóvenes de países desarrollados, debido a que la edad de adquirir la infección se retarda. La enfermedad es más frecuente en clases sociales elevadas. No tiene distribución estacional. Cerca del 50% de las personas infectadas presentan MI clínica; las demás son prácticamente asintomáticas.

El reservorio son los seres humanos y algunos primates.

El modo de transmisión es de persona a persona por la vía bucofaringea por medio de la saliva. Los niños de corta edad pueden infectarse por la saliva presente en las manos de las personas que los atienden. El beso facilita la diseminación entre los adultos jóvenes, por lo cual ha sido denominada la "enfermedad del beso". También, se describe la transmisión por transfusiones de sangre a receptores susceptibles, pero es raro que se manifieste clínicamente.^{1,2}

La reactivación puede manifestarse por la aparición de neumonías intersticiales en lactantes inmunosuprimidos (infectados por VIH). En adultos inmunocomprometidos (infección por el VIH, trasplantados, etc) la reactivación por el VEB se expresa por la aparición de alteraciones linfoproliferativas de células vellosas.¹

También, la infección latente del VEB se asocia a una variedad de enfermedades malignas como el linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, carcinoma nasofaríngeo y la linfadenitis histiocítica necrotizante de Kikuchi. Puesto que el sistema inmune hace crisis en presencia de la progresión de la infección por el VEB, el estatus inmunológico de los pacientes juega un papel crucial en el subsecuente desarrollo de patologías.³

El período de incubación de la infección por el VEB es de 4 a 6 semanas. La excreción del virus por la faringe puede persistir durante un año o más después de la infección y aproximadamente el 20% de los adultos sanos que presentan anticuerpos contra el VEB son portadores sanos del virus (faringe) por mucho tiempo.

La susceptibilidad al virus es general. La infección confiere un alto grado de resistencia. La inmunidad producida por una infección de la infancia y no diagnosticada explicaría la baja tasa de la enfermedad clínica en grupos de escasos recursos económicos. En las personas inmuno-deficientes puede reactivarse el virus de Epstein Barr, lo cual se produce por una elevación de los títulos de anticuerpos contra el virus más no, de los anticuerpos heterófilos y quizás la aparición de linfomas.

Patogenia

Los virus infectan el epitelio de la orofaringe, de las glándulas salivales y se replican en sus células. Las células B son infectadas al contacto con estas células epiteliales, y los linfocitos crípticos tonsilares son infectados directamente. En seguida el virus se disemina por la circulación sanguínea, y contiene en su envoltura una proteína, la gp350 que se une al receptor celular de CD21. La mayoría de los anticuerpos producidos por las células B durante la infección van dirigidos a esa proteína (gp350). En el momento de la fase aguda los linfocitos T y las células NK (células asesinas naturales) proliferan en grandes cantidades condicionando un aumento del tamaño de los ganglios linfáticos y el bazo. En ese momento una de cada 100 células B en la sangre periférica están infectadas por el VEB, mientras que en la fase de convalecencia se reduce a 1 por millón.

En el control de la MI, la inmunidad celular es más importante que la inmunidad humoral. Durante la fase inicial las células T, las células asesinas naturales (NK) y alguna T citotóxicas inespecíficas son importantes para controlar la proliferación de las células B infectadas. En este momento se aprecia un aumento del Interferón gamma. En una segunda fase se generan células citotóxicas inespecíficas que reconocen los antígenos nucleares del virus de Epstein Barr y las otras proteínas de membrana, que son capaces de destruir las células infectadas. Pero si la inmunidad por células T está comprometida, las células B infectadas proliferan, lo cual puede derivar en el desarrollo de neoplasias. Si bien éste no es más que un paso de los muchos que se seguirán para alcanzar la malignidad. El número de linfocitos aumenta en la primera semana de la enfermedad y los linfocitos T llegan al máximo una o dos semanas después. En esta fase, casi todos los linfocitos que se observan en la sangre son células T. El aumento de ganglios linfáticos, del bazo y del hígado se debe a la gran infiltración de linfocitos atípicos en sus tejidos. El exudado que se observa en las amígdalas en la fase temprana de la enfermedad es debido a necrosis de

los linfocitos B y células epiteliales. Como consecuencia de las infecciones del VEB aparecen en la sangre anticuerpos heterófilos (IgM) y anticuerpos contra la cápside del VEB (ACV) que al comienzo son de naturaleza IgM y posteriormente IgG y los anticuerpos contra el antígeno nuclear (ANEB). También, aparecen anticuerpos contra antígenos que se forman al comienzo del ciclo de replicación viral y se denominan "antígenos tempranos". Se han descrito dos tipos de estos anticuerpos R (restringidos) y D (difusos).

Anatomía patológica

- Los ganglios linfáticos de todo el organismo, en la MI, están aumentados de tamaño, principalmente los cervicales posteriores, axilares e inguinales. Los ganglios son móviles, independientes y sensibles a la palpación. En el examen macroscópico son blandos y tumefactos. Al corte se aprecia una superficie hipercrómica que a veces presenta focos de necrosis.² En el análisis microscópico la arquitectura en general está preservada. Los centros germinativos son grandes y su entorno es borroso en la proliferación de inmunoblastos. El área paracortical muestra una gran proliferación de células T. Estas son de diversos tamaños. En adición aparece una infiltración de células B dentro de los folículos, que se encuentran aumentadas de tamaño. Adicionalmente grandes células binucleadas parecidas a las células de Reed-Stemberg pueden ser observadas en los ganglios linfáticos. En estos casos los cambios histológicos deben ser diferenciados de la enfermedad de Hodgkin.^{1,5}
- El bazo está grande y blando con hiperplasia en la pulpa roja. Al corte la demarcación trabecular y la estructura folicular pueden hacerse confusas. Los folículos esplénicos son prominentes y están borrados por la alta acumulación de linfocitos, estas células algunas veces filtran las trabéculas y la cápsula lo cual contribuye a que el bazo esté blando y pueda romperse fácilmente.^{1,5}
- El hígado está moderadamente aumentado de tamaño. En él, desde el punto de vista histológico se observa tres tipos de alteraciones: a) infiltración portal por células mononucleares anormales; b) invasión de los sinusoides por las mismas células; c) áreas de necrosis parenquimatosas diseminadas con abundantes mononucleares. Toda estas alteraciones son inespecíficas.
- El sistema nervioso central puede estar afectado. Se aprecia congestión, edema o infiltrados perivasculares de células mononucleares en las leptomeninges. Infiltrados focales de células mononucleares pueden ocurrir en las áreas perivasculares del cerebro; en raras ocasiones se presenta una degeneración en la mielina de los cilindros ejes de los nervios periféricos.
- En los pulmones se observa una neumonitis intersticial, la cual va precedida de las manifestaciones de la MI. Existe disnea con retracción torácica. La exploración física puede ser reveladora. La radiografía de tórax se caracteri-

za por un infiltrado difuso, especialmente en las regiones perihiliares.

- En el corazón se aprecia una respuesta inflamatoria (linfocitos atípicos) limitada a las áreas intersticiales del corazón. No se aprecian lesiones en células musculares y si existen son mínimas. La recuperación anatómica es completa. En las infecciones con severo compromiso del miocardio y en pacientes inmunosuprimidos, se observa un extenso exudado inflamatorio y necrosis de células miocárdicas.
- En la médula ósea se encuentran infiltrados de linfocitos atípicos.

Es necesario señalar que los hallazgos anatómicos han sido confirmados por el estudio de biopsias obtenidas de ganglios linfáticos, del hígado y por el material de necropsias de los pocos pacientes fallecidos por ruptura esplénica y otras complicaciones.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad comienza con escalofríos, fiebre (95%) cefalea, malestar general, dolor de garganta y aumento del tamaño de los ganglios linfáticos cervicales, los cuales son dolorosos, también, aumento de volumen de los ganglios axilares, inguinales y mediastínicos. La faringe y las amígdalas están cubiertas de un exudado blanco-amarillento. Se aprecian petequias en el paladar en la mitad de los casos. En algunos pacientes se han descrito obstrucciones de las vías aéreas por hipertrofia de los tejidos que forman el anillo de Waldeyer.¹

Se presenta esplenomegalia en 25 a 75% de los enfermos y hepatoesplenomegalia en el 50%. Muchas enzimas hepáticas están elevadas pero la más sensible es la deshidrogenasa láctica que aumenta en el 90% de los casos, y se eleva desproporcionalmente en relación a otras pruebas de funcionamiento hepático.³ Los síntomas cardíacos de la mononucleosis son infrecuentes. Sin embargo, la miocarditis y la pericarditis se han descrito en asociación con otros signos de la enfermedad.

En personas mayores de 40 años presenta ciertas características que conviene destacar. Generalmente se adquiere por vía parenteral (transfusiones). En muchos pacientes se presentan únicamente la fiebre y el malestar general. La evolución de la enfermedad prolongada es quizás debido a la alta frecuencia de disfunción hepática en estos sujetos. En ellos se puede observar linfocitosis y alteraciones serológicas.⁷

En la enfermedad sin complicaciones todos estos hallazgos clínicos se resuelven en cuatro semanas.

Síndrome de fatiga crónica: (SFC). Se ha descrito la evolución crónica de la MI. Con las siguientes manifestaciones: fatiga permanente, debilidad, fiebre discreta,

etc. Las adenomegalias y la hepatoesplenomegalia están ausentes. Sin embargo, en la sangre se pueden observar linfocitos atípicos. A esta presentación se le denomina Síndrome de fatiga crónica. De acuerdo a Fukuda y colaboradores y Kata y col se puede definir este síndrome como una compleja y controversial condición responsable de un marcado deterioro funcional. La MI puede ser un factor predisponente del SFC. En adultos el SFC ocurre del 11 al 12% de los pacientes, unos seis meses después de haber presentado el cuadro de MI. Las tasas del SFC en la población de adolescentes es baja (0,2%).^{8,9} El SFC puede ocasionar en adolescentes igual que en el adulto un marcado deterioro funcional, que incide en sus programas educacionales y laborables (ausentismos)(10- 13) Kata logró determinar que adolescentes (entre 12 y 18 años de edad) presentaron el cuadro de SFC (después de haberseles diagnosticado MI) la recuperación en seis meses se logró en el 13% de los casos; el 7% a los 12 meses y el 4% a los 24 meses, y que la terapia esteroidea en la fase aguda de la MI incrementó el riesgo de desarrollar el SFC.⁹

La observación de que el SFC puede seguir la aparición de MI en adolescentes está documentada en un alto porcentaje de pacientes.^{14,15}

El VEB ha sido aislado del tracto genital femenino, donde provoca úlceras vulvares (diagnóstico efectuado por marcadores serológicos) El papel patogénico del VEB en el cérvix, útero, trompas de Falopio y ovario no se ha determinado todavía.¹⁶

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza en algunos casos puede resultar difícil por las distintas maneras de presentarse la enfermedad. El mismo debe basarse en la clínica, pruebas de laboratorio, donde destacan la hematología, la presencia de anticuerpos heterófilos, pruebas de funcionamiento hepático (aspartato de aminotransferasa) el aislamiento del virus y las respuestas antivirales en el suero.

En la sangre periférica comúnmente se observa la presencia de linfocitos mayor de 50% de los cuales 10% son formas anormales (linfocitos T atípicos). Un título elevado de anticuerpos heterófilos (de naturaleza IgM e Inmunoglobulinas capaces de reaccionar con antígenos diferentes de aquellos que les dieron origen), después de la absorción del suero en riñón de cobayo la prueba más sensible que puede obtenerse en el comercio es la absorción de enterocitos de caballo y la más específica es la de la hemolisina de células de bovino.

De acuerdo a Tamaro y col, en niños la detección de anticuerpos heterófilos no es un análisis sensible, por esto la determinación de inmunoglobulinas contra el antígeno

específico del VEB es la prueba recomendable para el diagnóstico de infección por el VEB en la edad pediátrica.¹⁷

La prueba de inmunofluorescencia para detectar anticuerpos IgM e IgA específicos contra la cápside vírica (ACV) o anticuerpos contra el antígeno temprano del virus causal, es muy útil en el diagnóstico de los casos con anticuerpos heterófilos negativos; por lo regular en la fase aguda de la enfermedad está ausente el anticuerpo específico contra el antígeno nuclear del virus Epstein – Barr. Por esa razón la presencia de anticuerpos contra el antígeno de la cápside vírica y la ausencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear del VEB son las respuestas diagnósticas características de una infección primaria por este virus, en fase inicial.²

El diagnóstico definitivo se fundamenta esencialmente en el aislamiento del agente infeccioso en las secreciones de la orofaringe (sin embargo, la presencia del agente en la garganta no indica necesariamente infección aguda) y la presencia de anticuerpos específicos en el suero de los pacientes, los más comúnmente detectados son los dirigidos contra la cápside de virus Epstein Barr. Estos anticuerpos aparecen precozmente y persisten toda la vida.¹

Diagnóstico diferencial

La faringitis de la MI debe diferenciarse de la faringo-amigdalitis estreptocócica, de la angina pseudomembranosa de la difteria, de la faringitis por herpes simple, de faringitis adenovirósica y de la herpéngina. Sin embargo, en ninguna de estas enfermedades se presentan las alteraciones hepato-esplénicas tan características de la infección por VEB.

La evidencia sanguínea característica de la MI es diferente a la de las entidades señaladas. En las infecciones por estreptococos y por el bacilo diftérico el diagnóstico se efectúa por la visualización de las bacterias en frotis y cultivos. En las infecciones por el virus herpes simple se observan las células epiteliales gigantes en el material tomado de la base de la vesícula (preparación especial).⁶ En las presentaciones clínicas de MI con adenopatías y hepatoesplénomegalia, el diagnóstico diferencial se debe plantear con la infección por citomegalovirus, toxoplasmosis, virus de la hepatitis y leucemia.

El citomegalovirus ocasiona manifestaciones clínicas similares a MI y se ha implicado como el agente etiológico de la mitad de los casos de MI anticuerpo heterófilo – negativo, el diagnóstico se fundamenta en pruebas serológicas.

En la toxoplasmosis el diagnóstico diferencial se logra mediante pruebas serológicas. Sin embargo, la toxoplasmosis puede ser diagnosticada ocasionalmente por el

aislamiento del parásito en ganglios linfáticos o líquidos corporales y por inoculación en animales de experimentación o mediante cultivos tisulares.

En la hepatitis el diagnóstico diferencial se logra mediante el estudio clínico-epidemiológico (de mayor significación la hepatomegalia y las pruebas serológicas del funcionalismo hepático).

En las leucemias es necesario el estudio de la médula ósea para establecer el diagnóstico diferencial.

Otras etiologías para establecer el diagnóstico diferencial serían las infecciones por *Listeria monocytogenes* y el virus de la parainfluenza.⁶

Algunos medicamentos pueden producir linfocitos atípicos.

Neoplasias malignas relacionadas con el virus de Epstein-Barr

Algunos agentes infecciosos entre ellos los virus, constituyen factores de riesgo para varias neoplasias malignas. El agente infeccioso no es una causa necesaria ni suficiente en todos los casos de neoplasias malignas relacionadas con una infección ya que intervienen otros factores tanto externos (ambientales) como internos (genéticos y fisiológicos a nivel inmunitario y molecular). Estos factores tienen una participación importante en estas neoplasias y suelen representar el desenlace tardío de la infección.¹⁸

La mayoría de los tumores están relacionados con las infecciones virales. Una característica común de los cánceres relacionados con virus es la persistencia del agente después de una infección aguda o subclínica.

El virus Epstein – Barr se ha relacionado en el linfoma de Burkitt, el carcinoma nasofaríngeo y posiblemente asociado a la enfermedad de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin.

Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt es un tumor monoclonal de linfocitos B, que se localiza a menudo en la mandíbula. Se considera que el virus Epstein Barr (herpesvirus) desempeña una función patógena importante en cerca del 97% de los casos. Al parecer el paludismo actúa como co – factor ya que el linfoma de Burkitt tiene su mayor incidencia en zonas endémicas de paludismo (África y Nueva Guinea). Aun cuando se relaciona, pero en menor frecuencia en zonas no endémicas de paludismo (América). Aparte de la presencia del virus Epstein Barr, hay una traslocación cromosómica específica. Esta traslocación activa un gen (C – myc), lo cual es importante en la transformación maligna. El lapso calculado entre la aparición del tumor es de 2 a 12 años, después de la infección primaria por el VEB, las pruebas serológicas virológicas y epidemiológicas señalan la participación de la infección por el virus Epstein Barr entre las causas del linfoma de burkitt.¹⁸

Carcinoma nasofaríngeo

el carcinoma nasofaríngeo es un tumor maligno de las células epiteliales de la nasofaringe que afecta a personas adultas entre los 20 y 40 años de edad. Es el más común de los cánceres de la nasofaringe y el más frecuente de todos los tumores malignos entre chinos. En Hong Kong, el carcinoma nasofaríngeo representa el 18% de todas las neoplasias que ocurren en esa región; los chinos nacidos en Estados Unidos tienen un índice de mortalidad por carcinoma de la nasofaringe casi 20 veces mayor que sujetos de otros grupos étnicos. La incidencia es también elevada en África Oriental. Se han investigado diversos factores de riesgo ambiental (dietas, inhalaciones de varias sustancias y costumbres étnicas) pero no se ha logrado demostrar de manera práctica su asociación con el carcinoma nasofaríngeo.¹

El virus de Epstein Barr se encuentra en células neoplásicas y en linfocitos B de pacientes con carcinoma nasofaríngeo. El anticuerpo IgA contra el antígeno de la cápsida del virus Epstein Barr en el suero y las secreciones nasofaríngeas es característico de la enfermedad. Dichos anticuerpos pueden estar presentes varios años antes de la aparición clínica del carcinoma nasofaríngeo, y su reaparición después del tratamiento anuncia la recurrencia de la neoplasia.

Los indicios virológicos y serológicos relacionan el virus del Epstein Barr con el carcinoma nasofaríngeo.

La infección por el VEB se produce en la primera infancia en medios donde el carcinoma es más común; sin embargo, el tumor no aparece antes de los 20 años de edad, lo cual indica que existe algún factor secundario reactivador, con invasión epitelial en una época ulterior de la vida.

En el estudio histológico del carcinoma nasofaríngeo se presentan nidos de células mal delimitados con núcleos grandes y ovalados y un escaso citoplasma eosinofílico.

El tumor está infiltrado de gran cantidad de linfocitos. Estudios con microscopía electrónica y con técnicas histoquímicas demuestran una gran cantidad de desmosomas, queratina y antígenos de membrana epitelial. Estos hallazgos indican que el carcinoma nasofaríngeo es un carcinoma epidermoide en el que ocurre una participación pasiva del tejido linfoide de la nasofaringe.¹

Debido a su localización, la mayoría de los carcinomas nasofaríngeos permanecen asintomáticos durante un período prolongado. Los ganglios linfáticos cervicales palpables como resultado de las metástasis son la primera evidencia. Este tumor no da origen a una masa voluminosa ni se extiende en las cavidades contiguas, sino que infiltra las regiones vecinas como el espacio nasofaríngeo, la órbita o la cavidad craneana. Este crecimiento localmente agresivo conduce al desarrollo de diversos síntomas neurológicos y sus distintivos. La abundante red linfática que drena la nasofaringe es la vía de diseminación metastásica hacia los ganglios linfáticos cervicales.

La quimioterapia después de un diagnóstico temprano es el único tratamiento específico.

Enfermedad de Hodgkin

La enfermedad de Hodgkin es un tumor del sistema linfático. Se clasifica como un linfoma maligno.

La causa de la enfermedad de Hodgkin no se ha precisado, pero los estudios de laboratorio y epidemiológicos relacionan al VEB en por lo menos la mitad de los casos. Es común en niveles socioeconómicos altos, en familias pequeñas y en personas caucásicas.

Los casos que se presentan después de padecer MI aparecen unos 10 años más tarde. En adultos de mayor edad si guardan relación con el VEB, quizás sea el resultado de la reactivación del virus cuando ocurre depresión del sistema inmunitario. La elevada frecuencia del VEB en los casos de enfermedad de Hodgkin diagnosticada en pacientes seropositivos (VIH), así como el período de incubación relativamente breve, al parecer se relacionan con la inmunodeficiencia severa debido a la infección por el VIH. No se ha determinado si la presencia del VEB en la célula tumoral es causa o efecto.

La patogenia de la enfermedad consistiría en una malignización gradual de células propias de los ganglios linfáticos o con menos frecuencia de otros tejidos; el proceso de transformación seguiría una progresión ordenada, desde una proliferación normal, hasta la desordenada y la instalación de una neoplasia activa.

Desde el punto de vista macroscópico, en la enfermedad de Hodgkin, los ganglios linfáticos y otros tejidos afectados suelen ser blandos y de color gris pálido. Con menor frecuencia, el tejido neoplásico es firme o elástico, la necrosis focal puede visualizarse como un área de discromía gris amarillenta y opaca. Los ganglios linfáticos pueden estar apelotonados si el tumor se extiende más allá de las capsulas ganglionares.

En la enfermedad de Hodgkin se presenta esplenomegalia con expansión de la pulpa blanca o unos nódulos neoplásicos dominantes. En el compromiso inicial puede haber agrandamiento de una o varias áreas de la pulpa blanca. En el hígado los espacios portales son los primeros afectados y por lo general en una etapa avanzada de la enfermedad pueden identificarse nódulos neoplásicos similares a los de un carcinoma metastásico.²

Puede observarse infiltración focal, multifocal o difusa en los huesos.

Histológicamente, la enfermedad de Hodgkin exhibe heterogenicidad de tipos celulares con células de Reed – Sternberg, linfocitos normales y un espectro de células inflamatorias

La célula de Reed Sternberg es una célula neoplásica gigante binucleada con grandes nucléolos eosinofílicos en el centro de los núcleos que presentan abundante paracromatina clara.

Clínicamente la enfermedad de Hodgkin se caracteriza por ganglios linfáticos agrandados. Los ganglios linfáticos centrales se afectan con mayor frecuencia, en particular los cervicales y los mediastínicos. La enfermedad de Hodgkin se propaga por contigüidad es decir directamente entre grupos de ganglios adyacentes.²

En un tercio de los casos se detecta esplenomegalia, hepatomegalia y compromiso óseo.

Linfomas no Hodgkin

Los linfomas no Hodgkin son un grupo clínico y patológicamente diverso de trastornos neoplásico de células linfoides. La heterogeneidad de los linfomas refleja el potencial de malignización en cualquier etapa de la diferenciación de los linfocitos B ó T.

La incidencia de linfomas con SIDA es de 50 a 100 veces mayor que en la población general. Si bien estos casos pueden vincularse con el VEB, el VIH es el que se relaciona con más frecuencia con los linfomas no Hodgkin.

No se conoce con certeza si el VEB es un factor causal en los linfomas relacionados con este virus en individuos con SIDA o sencillamente penetra en la célula neoplásica después de su formación, pero cada vez son más numerosas las pruebas que sustentan la primera posibilidad. En muchos casos de linfomas no Hodgkin se observan los patrones alterados de los anticuerpos contra el VEB característico de los estados de inmunodeficiencia. Se ha demostrado que dichas modificaciones anteceden a la aparición del linfoma no Hodgkin. Las técnicas moleculares han encontrado la presencia del genoma del VEB en 10 a 15% de las células tumorales de la forma espontánea de linfomas no Hodgkin.¹⁸

A nivel microscópico en el 40% de los linfomas no Hodgkin, incluye aglomeraciones uniformes de células neoplásicas que se conocen como folículos o nódulos. Todas las neoplasias malignas que exhiben una disposición folicular se originan en células B. En un alto porcentaje de linfomas foliculares no Hodgkin hay traslocación cromosómica específica.²¹

Complicaciones

La complicación más temida de la MI es la ruptura espontánea del bazo. Esta complicación es responsable del 25% de las escasas muertes registradas.

Stephenson y Lubols señalan que es una rara complicación de la MI aun sin un consenso en el manejo apropiado de la situación. La esplenectomía es usada con frecuencia como procedimiento para resolver la complicación. Sin embargo, proponen un tratamiento no invasivo con preservación del órgano. En el tratamiento incluyen entre otras medidas el ingreso a la unidad de cuidados intensivos, estabilidad de las condiciones hemodinámicas del paciente, limitación de actividades, control permanente del enfermo mediante el uso de la tomografía computada seriada. Estas medidas son de particular importancia en

la población pediátrica, la cual es un grupo de alto riesgo después de la esplenectomía, por el problema que representa al facilitar la instauración de cuadros sépticos.²²

El compromiso neurológico es una complicación común. Del 25 al 30% de los pacientes con MI y sin alteraciones aparentes del sistema nervioso, presentan un electroencefalograma anormal. Las manifestaciones clínicas del SNC, se observan entre el 1 y el 7 % de los pacientes; los síntomas se presentan en las primeras tres semanas de la enfermedad pero pueden precederla. Las entidades más comunes son meningitis aséptica, encefalitis, síndrome de Guillain – Barre y mielitis transversa. Se ha establecido una asociación entre la MI y la esclerosis múltiple.²³

La obstrucción de las vías aéreas puede producirse de manera repentina. Los signos anunciadores son disfagia, salivación y disnea. Los esteroides pueden ser útiles para reducir el edema de las vías aéreas.

Otras complicaciones observadas son neumonitis, hematuria, trombocitopenia, purpura, coagulación intravascular diseminada, neutropenia, agranulocitosis, estomatitis, pancreatitis, orquitis, nefritis y/o síndrome de Reye. Cuando se presenta compromiso de los ganglios linfáticos ocurren complicaciones que semejan abdomen agudo.

Puede presentarse superinfección bacteriana; una de las complicaciones graves de la MI es la identidad conocida como linfocitosis hemafagocítica, caracterizada por fiebre prolongada, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia con marcadores biológicos. La complicación es letal en niños. Se ha recomendado el empleo de corticoesteroides.²⁴

Tratamiento

No existe tratamiento específico, se han efectuado ensayos con el aciclovir. Se recomiendan medidas de tipo general. Los corticoides están indicados en algunas de las complicaciones; edema faringo-amigdalario, anemia hemolítica, trombocitopenia y síndrome de Guillain – Barre, etc. El uso de corticoesteroides en los casos comunes de MI es controversial.^{25, 27}

Vezina y col. recomiendan en la fase aguda de la MI al agente antiviral valaciclovir a la dosis de 1.500 mg dos veces al día por 7 días.²⁸

Profilaxia

- Aplicar medidas higiénicas habituales entre ellas, el lavado de las manos para evitar la contaminación con saliva de las personas infectadas.
- No ingerir líquidos de un recipiente común para reducir al mínimo el contacto con la saliva.
- Desinfección concurrente de los objetos contaminados con secreciones de la nariz y la garganta procedente de los enfermos.

- Investigación de los contactos y de la fuente de investigación.
- Notificación ante las autoridades competentes del sistema de salud comunitaria.

Referencias

1. Reyes H, Navarro P. Mononucleosis Infecciosa en: *Enfermedades Infecciosas Virales*. Editorial Disinlimed C.A., 1998, Pag: 125 -138. Caracas.
2. Organización Panamericana de la Salud (OPS). *Mononucleosis Infecciosa en: El Control de las Enfermedades Transmisibles*. Decimoctava Edición. David L Heymann Editor – 2005 Pag:453-459. Washington
3. Olson D, Huntington M. Co - Infection with Cytomegalovirus and Epstein – Barr Virus in Mononucleosis; case reported and review of literature. *SDM* 2009;349:351-353.
4. Mendoza N, Dramatis M, Arova A. et al Mucocutaneous Manifestations of Epstein – Barr Virus Infection. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:295-305.
5. Rubin E, Farberg J. Mononucleosis Infecciosa en: *Patología*. Editorial Panamericana 1995. Pag: 307-309. Buenos Aires.
6. Stevens D. Mononucleosis Infecciosa. *Enfermedades Infecciosas*. Braude. Editorial Panamericana. 1994. Pag: 840-846. Buenos Aires.
7. Ginsburg A, Ginsburg J. Infections Mononucleosis en older patients. *Canad Med Asoc J* 1992;127:1103-1108.
8. Fukuda K, Straus S, Hakie I, et al. The Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994;121:953-959.
9. Katz B, Shiraishi Y, Mears C, et al Chronic Fatigue Syndrome Following Infections Mononucleosis in Adolescents: A Prospective Cohort Study *Pediatrics* 2009;124: 189-193.
10. Marshall G, Gosser R, Yamanish K, Starr S. Chronic Fatigue in Children: Clinical Features, Epstein – Barr Virus and Herpes Virus Serology and long term follow – up. 1991;10:287-290.
11. Richards J, Tuk J, White S. Children and adolescent with chronic fatigue syndrome in non – specialist settings: Beliefs, functional impairment and Psychiatric disturbance. *Eur Child Adolescent psychiatric* 2005;14:310-318.
12. Sankey A, Hill C, Brown J. A follow – up study of chronic fatigue syndrome in children an adolescent: Symptom persistence and school absenteeism. *Clin Child Psychol Psychiatric* 2006;126-138.
13. Ter Wolkeek M, Van Dooment L, Kavelaars A, Heijnen C. Severe fatigue in adolescent: A common phenomenon. *Pediatrics* 2006;117:1078-1086.
14. Smith M, Mitchell J, Core L. et al chronic fatigue in adolescent. *Pediatrics* 1991;88:195-202.
15. Kirlov L, Fisher M, Friedman S. et al Course and outcome of chronic fatigue in children and adolescents. *Pediatrics* 1998;102:360-366.
16. Leigh R, Nvirjesv P. Genitourinary manifestations of Epstein – Barr Virus infections. Department of Obstetrics Drexel University. Philadelphia 2009.
17. Tamaro G, Donato M, Princi T, Parro S. Correlation between the immunological condition and the results of immunoenzymatic test in diagnosing infections Mononucleosis children' s Hospital Trieste. Italy 2009
18. Organización Panamericana de la Salud. (OPS) *Neoplasias malignas relacionadas con agentes infecciosos*. El control de las enfermedades transmisibles. David Heymann Editor. Decimoctava edición. 2005;Pag:459-468. Washington.
19. Rubin E, Farberg J. Carcinoma nasofaríngeo. En: *patología*. Editorial Panamericana. 1995. Pag:1164-1165. México.
20. Rubin E, Farberg J. Enfermedad de Hodgkin en patología. Editorial Panamericana. 1995. Pag: 996-1003. México.
21. Rubin E, Farberg J. Linfomas no Hodgkin en patología. Editorial Panamericana. 1995. Pag: 981-996. México
22. Stepheson J, Dubois J. Non operational management of spontaneous splenic rupture in infections mononucleosis: a case report and review of the literature. *Pediatrics* 2007;120:432-435.
23. Ramagopilans S, Walder W, Dument D. et al association of infections mononucleosis with multiple sclerosis. A population – based study. *Canad Call gro*. 2009;32: 25 -262.
24. Dartevre S, Ludwig C, Leziorski E. et al hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein- Barr virus infections in children. *Hospitalier de palynesie franceis*. Paris. France 2009.
25. Tynel E, Aurelius E, Brandell A. et al acyclovir prednisone treatment of acute infections mononucleosis: a multicenter, dorilete – bind; placebo – controlled study. *J Infect Dis* 1996;174:324-331.
26. Godshall S, Kirchen J. Infectious mononucleosis complexities of a common syndrome. *Postgrad Med* 2000;17: 175-179.
27. Thompson S, Soerr T, Hemger A. Infectious mononucleosis and corticosteroids *Arch Otolargyn Head Surg*. 2009;131:900-904.
28. Vezina H, Balfour H, Weller S. Valacyclovir pharmacokinetics and explorary pharmacodynamics in young Adults with Epstein Barr Virus Infeccions mononucleosis. University Minnesota 2009.