

11237
107
2eje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA

INFECCION POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR EN
NIÑOS DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA
DEL CENTRO MEDICO NACIONAL.

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

Especialista en Pediatría Médica

P R E S E N T A :

DRA. ANA JULIA MORALES BONILLA

Tutor: Dr. José Guillermo Vázquez Rosales



IMSS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

HOSPITAL DE PEDIATRIA 1994.

ABR. 11 1994

DEPTO. DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TESISTA:

DRA. ANA JULIA MORALES BONILLA

TUTOR:

DR. JOSE GUILLERMO VAZQUEZ ROSALES

COLABORADORES:

QBP. MA TERESA ALVAREZ Y MUNOZ
QFB. MARIA ELENA BUSTAMANTE CALVILLO
DR. FORTINO SOLORZANO SANTOS
DR. HUMBERTO DIAZ PONCE

INDICE

RESUMEN.....	1
ANTECEDENTES.....	2
OBJETIVOS.....	9
MATERIAL Y METODOS.....	10
DISEÑO.....	11
CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION.....	11
CRITERIOS DE INCLUSION.....	11
DEFINICION DE VARIABLES.....	12
PRESENTACION DE LA INFORMACION.....	14
RESULTADOS.....	15
DISCUSION.....	16
CONCLUSIONES.....	18
CUADROS.....	19
BIBLIOGRAFIA.....	26

RESUMEN.

INFECCION POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR EN NINOS DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL

Participantes: Dra. Ana Julia Morales Bonilla (Tesista)
Dr. Guillermo Vazquez Rosales (Tutor y Asesor
Metodológico)

Objetivo: Reportar los datos clínicos y de laboratorio encontrados en pacientes con infección aguda por el virus de Epstein-Barr en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante los años 1991 a 1993.

Métodos:

Diseño de la Investigación: Se trata de un estudio de revisión de casos; Observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo.

Sitio del Estudio: Se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Pacientes o unidades de Estudio: Pacientes del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI menores de 16 años cuyas muestras se hayan enviado al Laboratorio de Virología de Junio de 1991 a Junio de 1993. Se seleccionaron aquellos que presentaron anticuerpos contra EBV y de éstos se analizaron los expedientes de los que mostraron infección aguda.

Resultados: La edad promedio en que se encontraron anticuerpos contra EBNA en el 91% de los casos fué de 9.7 años que indica una edad máxima de primoinfección. Los patrones de anticuerpos contra diferentes antígenos del EBV fué en un 44% positivo para IgG contra antígeno nuclear, IgG positiva para antígeno temprano e IgM negativa contra capsida (+,+,-), 36% (+,-,-), lo que indica una infección antigua; 5.3% (-,+,-) compatible con una infección reciente; 2.1% (+,+,+), 2.1% (-,-,+), 3.2% (+,-,+), 3.2% (-,+,+) detectando una infección aguda y 1% (-,-,-); lo cual es semejante con lo reportado en la literatura. De los 10 pacientes cuyo patrón serológico fué compatible para infección aguda (IgM+), el 50% presentó positividad para anticuerpos contra EBNA, lo que podría indicar una respuesta humoral inicial o reactivación de la infección. Los datos clínicos encontrados en los pacientes con infección aguda difirieron de los reportados en el cuadro clínico clásico de Mononucleosis Infecciosa.

**INFECCION POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR EN NIÑOS DEL HOSPITAL DE
PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL**

HISTORIA.

El virus de Epstein-Barr (EBV) fue descrito por primera vez al intentar buscar la etiología de un tipo de linfoma que afectaba a niños en el Este de África. Dicho síndrome clínico fué descrito por primera vez por Dennis Burkitt en 1958 y él mismo sugirió una posible etiología infecciosa.

En 1964 Epstein y Barr y Pulvertaff establecieron la existencia de partículas virales semejantes a virus del grupo Herpes en células provenientes de dicho linfoma, así como en células linfoides provenientes de pacientes con mononucleosis y en individuos normales.

Hente G y col. realizaron estudios sero-epidemiológicos mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta demostrando que el EBV era el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa (MI) ya que los pacientes mostraron seroconversión posterior al padecimiento.

El material genético del EBV fué descrito por primera vez en 1970 como una molécula grande de DNA, lineal, y de doble filamento con contenido de Guanina y Citosina de 59%. Esto permitió por medio de la técnica de hibridación de DNA, la demostración del EBV en células de Linfoma de Burkitt y cáncer nasofaríngeo anaplásico (1).

DESCRIPCION DEL AGENTE.

El EBV pertenece a la familia Herpesviridae y al género Lymphocryptovirus y a la subfamilia gammaherpesvirinae. Es un virus envuelto con una nucleo-cápside formada por 162 capsómeros que protege a una molécula de DNA de doble cadena de 172 pares de kilobase. En la envoltura expresa glicoproteínas de 350/220 kd que sirven como antígenos ligados a receptores CD21 del complemento presentes en la superficie de linfocitos B inmaduros y que funcionan durante la adsorción viral (1,2).

Ciclo de vida viral.

El ciclo de vida de virus consiste en 3 fases: adsorción, penetración y desnudamiento y latencia o replicación. Adsorción: La presencia de receptores CD21 en la superficie celular limitan el rango de huéspedes susceptibles. Las proteínas de envoltura viral 350/220 se unen a los receptores mencionados

y permiten la interacción de la membrana celular con la cubierta viral.

Penetración y Desnudamiento: Las proteínas de cubierta median asimismo la penetración inicial, la cual resulta de la modificación de la estructura del receptor CD21 permitiendo la fusión de la cubierta viral con la membrana celular liberando la nucleocápside en forma completa o en porciones. Es probable que otras proteínas como la gp85 jueguen también un papel importante en la fusión de ambas estructuras.

Latencia y replicación viral: Aunque no está bien establecido, es probable que el citoesqueleto intervenga en la transportación de la nucleocápside hacia el núcleo celular. Existen factores proteicos celulares que determinan probablemente el establecimiento de un ciclo de replicación o uno latente, pero de cualquier manera la infección induce en la célula síntesis de RNA, secreción de inmunoglobulinas, expresión de algunos marcadores de activación de células B, síntesis de DNA y proliferación celular (1).

Durante la fase latente se expresan diferentes genes que dan lugar a proteínas como el sistema de antígenos nucleares (EBNAs) el cual consta de 6 productos con funciones diferentes que contribuyen al mantenimiento de la fase de latencia. Otras proteínas como el sistema de antígenos de membrana detectados en linfocitos (LYDMA) y el de proteína de membrana latente contribuyen también a este estado.

Se tiene evidencia que el cambio de vida de una fase latente a una de replicación es dada por varios estímulos tanto externos como internos los cuales influyen en la expresión del gene ZEBRA del EBV que a su vez produce expresión de otros genes característicos del ciclo de replicación como son los antígenos tempranos que pueden ser del tipo difuso (D) o restringido (R) y los antígenos de cápside viral que se expresan solamente en células bajo una infección productiva.

Los antígenos mencionados anteriormente tiene la importancia de producir una respuesta inmune del huésped tanto de tipo humoral como celular lo que de alguna manera produce detención de la infección. Asimismo la detección de anticuerpos contra los EBNA, el antígeno temprano (EAEBV) y antígenos de cápside sirve como diagnóstico de la infección.

EPIDEMIOLOGIA.

Transmisión: El virus es transmitido primariamente en la saliva, sin embargo se han descrito otras vias como la parenteral durante las transfusiones sanguíneas. El virus es excretado en secreciones cervico-vaginales pero no existe evidencia epidemiológica de transmisión venérea. Se ha demostrado que más del 85% de los pacientes en la fase aguda de la mononucleosis infecciosa secretan partículas virales, y un 15-20% de individuos seropositivos lo hacen también.

La exposición al EBV es amplia por lo que la mayoría de las infecciones ocurren en los primeros años de la vida, encontrándose en áreas de alto hacinamiento que hasta un 80-90% de los niños han sido infectados antes de cumplir los 5 años de vida. Otros factores como la raza, el estado socioeconómico y la edad influyen en el establecimiento de la infección primaria. La alta incidencia de primoinfección en años tempranos disminuye el número de casos de mononucleosis infecciosa en la adolescencia y en la edad adulta (3,4).

FISIOPATOGENIA:

La puerta de entrada principal del virus es la orofaringe, donde el virus se replica en células epiteliales de glándulas parótidas, ductos de las glándulas salivales, células epiteliales bucales y faríngeas y posiblemente en la lengua (5).

Los antígenos de replicación viral han sido encontrados en células epiteliales y el genoma viral ha sido detectado por hibridación "in situ" en células de los órganos infectados.

Hay controversia en cuanto si la infección en la orofaringe es responsable de la infección secundaria de células linfáticas tipo B inmaduras y del mantenimiento de un proceso crónico, ya que puede encontrarse el EBV en linfocitos B de individuos seropositivos en forma latente, explicándose este fenómeno por la ausencia de marcadores de superficie que permitan el reconocimiento y destrucción de las células infectadas por el sistema inmune.

La respuesta de este sistema a la infección por EBV está dada a 3 niveles: a) una respuesta humoral que consiste en anticuerpos a una gran variedad de antígenos virales, b) respuesta mediada por células y c) secreción de linfocinas.

Los anticuerpos neutralizantes que aparecen tempranamente durante la infección y persisten de por vida pueden actuar para limitar la diseminación del virus, pero tiene poco efecto en la fase de replicación faríngea. Los primeros anticuerpos detectados durante la infección primaria del EBV son dirigidos contra la capsida viral, posteriormente se detectan los anticuerpos contra antígenos tempranos los cuales son a menudo transitorios. Los anticuerpos contra el EBNA son diversos y aparecen tardíamente. La inmunidad celular está dada por linfocitos T, principalmente

células NK y TB, las cuales producen regresión de la inmortalización de las células infectadas.

Los interferones, principalmente el interferon alfa y gamma producen inhibición de la proliferación celular inducida por EBV así como inducción en la síntesis de inmunoglobulinas específicas (6).

La combinación de mecanismos de inmunidad humoral y celular permiten suprimir la proliferación de células B así como la proliferación orofaríngea del virus. En pacientes inmunodeficientes puede existir pérdida de éstos controles incrementándose por lo tanto el número de células B infectadas así como el nivel de excreción viral en saliva (7).

Durante la mononucleosis infecciosa se produce una gran cantidad de autoanticuerpos, uno de ellos el anticuerpo heterófilo de Paul-Bunnell dirigido contra eritrocitos de carnero fué utilizado para el diagnóstico de la enfermedad. Otros autoanticuerpos como el factor reumatoide y anticuerpos contra proteínas del citoesqueleto como vimentina y queratina son producidos quizá por una estimulación policlonal de células B, aún de células no infectadas.

Probablemente la mayoría de las manifestaciones clínicas de la mononucleosis infecciosa son debidas a la respuesta inmune contra la proliferación de células B, sin embargo, la linfocitosis y los linfocitos atípicos que se encuentran al inicio de la enfermedad son principalmente células T de estirpe citotóxica (8).

CUADRO CLINICO:

La primoinfección por EBV por lo general es asintomática o pueden cursar con síntomas inespecíficos de vías aéreas superiores.

El período de incubación es de 30-50 días y las manifestaciones clínicas clásicas de la enfermedad son la fiebre, malestar general adenomegalias cervicales, odinofagia y hepato o esplenomegalia. La fiebre puede llegar hasta 39°C o mayor durante los primeros 10 días para luego disminuir por los 7 a 10 días subsiguientes. Se describe odinofagia en el 80% de los casos durante la primera semana de la enfermedad, como también hiperemia de orofaringe cubierta algunas veces de un exudado grisáceo; las adenomegalias se presentan más comúnmente en las cadenas cervicales y menos frecuentemente en las axilares, inguinales, mediastinales y mesentéricas; los ganglios van a estar agrandados, poco dolorosos y firmes. Durante la primera semana pueden aparecer petequias, sobre todo en niños pequeños. La esplenomegalia se presenta en el 50% de los pacientes durante la segunda a tercera semana de la enfermedad, la ruptura esplénica es una complicación rara pero de gravedad. Los niños pequeños presentan más frecuentemente exantema, dolor abdominal, hepato-esplenomegalia e infección de vías respiratorias altas comparados con pacientes adultos. Los cambios hematológicos

incluyen linfocitosis (mayor del 50%) y una linfocitosis atípica relativa (mayor del 10% de leucocitos totales). La mayoría de los pacientes tienen deshidrogenasa láctica y transaminasas elevadas que pueden persistir por semanas o meses después de la enfermedad.

Aproximadamente 1 de 5 niños desarrollan una o más complicaciones significativas, principalmente a nivel pulmonar, neurológico y hematológico. Las complicaciones pulmonares son muy raras e incluyen infiltrados intersticiales en el 5% de los casos y derrame pleural; dentro de las neurológicas se encuentran encefalitis, mielitis transversa y Guillain-Barré (9). Hay desarrollo de trombocitopenia con manifestaciones hemorrágicas siendo una de las teorías la existencia de anticuerpos antiplaquetas, una predisposición a un funcionamiento plaquetario anormal o hiperesplenismo. Raramente se produce una obstrucción de las vías aéreas superiores por la inflamación e hipertrofia del tejido linfático a nivel del anillo de Waldeyer y áreas vecinas. Las complicaciones neurológicas se desarrollan durante o un poco después del acmé de la enfermedad o también pueden ocurrir durante la convalecencia temprana, son de poca duración y no producen secuelas permanentes. Complicaciones más raras incluyen anemia hemolítica o aplásica, disfunción renal y sordera.

La mononucleosis infecciosa casi siempre es una enfermedad autolimitada y los casos fatales son extremadamente raros, estos son atribuidos principalmente a complicaciones neurológicas, ruptura esplénica, infección secundaria, falla hepática y miocarditis (3,8,10,11).

DIAGNOSTICO.

El diagnóstico clínico de la mononucleosis se basa en la triada de faringitis, linfocitosis y linfocitos atípicos y la presencia de anticuerpos heterófilos dirigidos contra antígenos presentes en los eritrocitos de carnero. La mononucleosis por EBV debe distinguirse de otras enfermedades que causan síndrome de mononucleosis, como infección por citomegalovirus, virus de inmunodeficiencia adquirida, rubeola, toxoplasma y enfermedades mieloproliferativas.

El diagnóstico de laboratorio de la infección por EBV comprende 2 técnicas generales: 1) demostración del virus, antígeno o DNA viral, 2) respuesta serológica (12). El virus activo biológicamente puede ser aislado de la saliva, sangre periférica o tejido linfático por medio de la capacidad para immortalizar células de cultivos de linfocitos humanos provenientes de sangre de cordón umbilical.

El método más específico para demostrar EBV en muestra patológica es la hibridación de ácidos nucleicos (13). Pueden utilizarse dos técnicas: 1) Southern blot va a detectar porciones específicas de DNA del EBV presentes en las lesiones. 2) la Hibridación "in situ" por medio de la cual se identifican

células que contienen DNA de EBV.

La detección de anticuerpos séricos es actualmente el método más utilizado en el laboratorio clínico, detectándose anticuerpos específicos y no específicos contra EBV: a) no específicos. Los anticuerpos heterófilos son de la clase IgM y tienen habilidad de reaccionar con múltiples antígenos. La prueba original de Paul-Bunnell no incluyó la absorción de eritrocitos de carnero y pasos posteriores fueron instituidos por Davidsohn. Tiene una sensibilidad del 80% que disminuye en los menores de 4 años al 50%. Un método más ampliamente utilizado para detectar anticuerpos heterófilos es el examen rápido de aglutinación con latex el cual es cualitativo y con igual sensibilidad (14). b) exámenes serológicos específicos para EBV: a mediados de 1960 se inició la detección de anticuerpos específicos contra componentes virales como antígenos de capsida, antígenos tempranos y nucleares que proveen una importante información del inicio temporal de la infección, facilitando la clasificación como aguda, convalesciente y antigua. La respuesta de estos anticuerpos son determinados por técnicas de inmunofluorescencia indirecta o ELISA (4,11,15).

Evolución de la respuesta de anticuerpos siguiendo la infección por EBV:

La fase aguda de esta enfermedad es caracterizada por la respuesta de anticuerpos del tipo IgM e IgG séricos al antígeno de capsida de EBV y una respuesta de IgG al antígeno temprano (16). La respuesta de IgM al antígeno capsular es transitoria, sólo por uno o dos meses y aún menos en niños pequeños, mientras que la respuesta de IgG a este antígeno probablemente persiste para toda la vida. El antígeno temprano del EBV se compone de 2 partes designadas Difusa (D) y Restringida (R) basado en su patrón de inmunofluorescencia. La respuesta de anticuerpos al antígeno temprano EBV en la MI aguda en la mayoría de los adultos y niños es hacia el componente D. La respuesta dirigida al componente R es vista en un pequeño número de niños. Los anticuerpos al antígeno nuclear son desarrollados tardíamente, no antes de varias semanas o algunos meses después del inicio clínico de MI.

Diagnóstico serológico de Infección primaria aguda:

En muchos casos la muestra sérica temprana obtenida dentro de las 3 a 4 semanas después del inicio clínico de MI contiene anticuerpos de tipo IgM contra el antígeno capsular del EBV, siendo su detección probablemente suficiente para hacer un diagnóstico de una infección aguda, sin embargo es importante que el suero positivo para IgM contra el antígeno capsular no contenga factor reumatoide, ya que éste puede producir reacciones falsas positivas.

La presencia de un anticuerpo en respuesta al antígeno temprano al EBV particularmente al componente D es una evidencia de infección reciente, pero ésta reacción no se detecta en un 10-20% de niños con MI.

Diagnóstico serológico de infección antigua:

Una infección antigua por EBV es diagnosticada por la falta de

anticuerpo IgM al antígeno capsular y la presencia de títulos moderados de anticuerpos tipo IgG a los antígenos capsular y nuclear.

Diagnóstico serológico de reactivación de la infección:

El EBV tiene una fase latente prolongada después de la primera infección. Títulos persistentemente elevados de anticuerpos al antígeno temprano de EBV se ha indicado como reflejo de reactivación de un virus latente. Elevaciones significativas de anticuerpos de IgG al antígeno temprano o capsular junto con niveles estables de anticuerpos al antígeno nuclear han sido reportados en pacientes renales transplantados y son considerados como reflejo de reactivación de una infección antigua por EBV.

TRATAMIENTO.

No se ha demostrado plenamente que el uso de Acyclovir en la infección por EBV sea benéfico o modifique la evolución clínica de la enfermedad, por lo que se recomienda sólo terapia sintomática. Algunos reportes han demostrado que el uso de interferon derivado de leucocitos es capaz de inhibir la estimulación de síntesis de DNA celular y el crecimiento celular que sigue a la inoculación de linfocitos frescos con EBV (17,18).

OBJETIVOS.

1. Reportar los datos clínicos y de laboratorio encontrados en sujetos con presencia de Igm sérica contra el virus del Epstein-Barr en pacientes del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante los años 1991 a 1993.

2. Reportar los diferentes patrones de marcadores serológicos para infección por el virus del Epstein-Barr en pacientes del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

JUSTIFICACION.

A pesar de que el cuadro clínico de la Mononucleosis Infecciosa fué descrita desde principios de siglo, la dificultad y poca accesibilidad en el diagnóstico de infección por el virus de Epstein-Barr así como el surgimiento de nuevos agentes que provocan un síndrome similar, ha hecho que en nuestro país no se tengan reportes de su comportamiento en la población. Por otra parte teniendo en cuenta que la actividad viral en una población dada depende de factores socio-económicos, raciales y de otra índole hace necesario contar con descripción de casos en la población mexicana que permitan observar su comportamiento clínico.

MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron los resultados de exámenes serológicos del Laboratorio de Virología de la Unidad de Investigación Clínica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, seleccionándose 93 que tuvieron algún marcador positivo para el virus de Epstein-Barr, de los cuales se obtuvo la edad de 35 pacientes con anticuerpos positivos para EBNA cuyos expedientes estuvieron disponibles. Se revisaron asimismo los expedientes de 10 pacientes con anticuerpos tipo IgM para capsido obteniéndose los datos clínicos que se muestran en la hoja de captura.

Se elaboraron tablas de descripción y se obtuvieron porcentajes y rangos para cada síntoma, signo y dato de laboratorio.

DISEÑO.

Se trata de un estudio de Revisión de Casos: Observacional, Retrospectivo, Transversal y Descriptivo (19).

CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION DE ESTUDIO.

Pacientes del Hospital de Pediatría del CMN SXXI cuyas muestras séricas se hayan enviado al Laboratorio de Virología para realización de algún estudio virológico, de Junio de 1991 a Junio de 1993.

CRITERIOS DE INCLUSION.

1. Pacientes del Hospital de Pediatría del CMN SXXI.
2. Pacientes menores de 16 años.
3. Pacientes que presenten algún marcador serológico positivo contra el virus del Epstein-Barr.

DEFINICION DE VARIABLES.

Infección aguda por Virus de Epstein-Barr: Cualitativa. Escala Nominal. Presencia de IgM sérica determinada por inmunoensayo enzimático (ELISA) obteniéndose una densidad óptica mayor que el valor de corte establecido en cada corrimiento o por inmunofluorescencia por la observancia de un patrón característico en el 25% de las células estudiadas.

Fiebre: Cualitativa. Escala Nominal. Es la elevación térmica por arriba de 38.3 grados centígrados en 2 o más determinaciones durante el día.

Astenia: Cualitativa. Escala Nominal. Falta o pérdida de la fuerza y energía.

Dolor Faríngeo: Cualitativa. Escala Nominal. Dolor a nivel de orofaringe que se presenta también durante la deglución.

Artralgias: Cualitativa. Escala Nominal. Cuando se encuentra dolor a nivel de cualquier articulación.

Exantema: Cualitativa. Escala Nominal. Lesiones eritematosas maculopapulares de aparición en cara, tronco o extremidades.

Ictericia: Cualitativa. Escala Nominal. Coloración amarilla en piel, mucosas y conjuntivas.

Adenomegalia: Cualitativa. Escala Nominal. Ganglios linfáticos mayor de 1 centímetro en cualquier región anatómica característica.

Esplenomegalia: Cualitativa. Escala Nominal. Crecimiento de bazo por abajo de 1 centímetro del reborde costal izquierdo.

Hepatomegalia: Cualitativa. Escala Nominal. Crecimiento de hígado mayor de 3 centímetros en recién nacidos, lactantes y mayor de 1 centímetro en escolares y adolescentes.

Artritis: Cualitativa. Escala nominal. Cuando existe datos de inflamación (dolor, calor, rubor) a nivel de cualquier articulación.

Número de Leucocitos: Cuantitativa. Escala de razón. Técnica automatizada por Cell Dyn 3000.

Número de Linfocitos: Cuantitativa. Escala de razón. Técnica automatizada por Cell Dyn 3000.

Presencia de Linfocitos Atípicos: Cuantitativa. Escala de razón. Técnica automatizada por Cell Dyn 3000 realizándose además un frotis en laminillas las cuales se tifen con colorante de Wright y se leen directamente al microscopio.

Número de Plaquetas: Cuantitativa. Escala de razón. Técnica automatizada por Cell Dyn 3000.

IgM para antígeno de capsido de EBV: Cualitativo. Escala Nominal. Presencia de IgM sérica determinada mediante ELISA o inmunofluorescencia.

IgG para antígeno nuclear temprano de EBV: Cualitativo. Escala Nominal. Presencia de IgG sérica específica determinada mediante ELISA o inmunofluorescencia.

IgG para antígeno nuclear de EBV: Cualitativo. Escala Nominal. Presencia de IgG sérica específica determinada mediante ELISA o inmunofluorescencia.

PRESENTACION DE LA INFORMACION.

Se obtendrán intervalos, media aritmetica, porcentajes y se presentarán cuadros con los datos obtenidos de los pacientes.

RECURSOS.

Para el diagnóstico serológico se contó con la colaboración del personal y recursos de Laboratorio de Virología de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del Hospital de Pediatría del CMN SXXI. Para la revisión de expedientes se contó con la colaboración del personal del Archivo Clínico del Hospital de Pediatría del CMN SXXI.

CONSIDERACIONES ETICAS.

El presente estudio está basado en la revisión de expedientes clínicos y de acuerdo a la Ley General de Salud de nuestro país se considera sin riesgo alguno para los pacientes. La información será manejada en forma confidencial.

RESULTADOS.

Se revisaron los resultados de marcadores para EBV de 93 pacientes cuyas edades fluctuaron entre 2 y 16 años con un promedio de 9.7 años.

Se encontraron los patrones de anticuerpos contra diferentes antígenos del EBV que se muestran en el cuadro 1. De los 93 pacientes con infección por EBV el 45% mostró un patrón negativo para IgM contra capsido, positivo para el antígeno temprano y positivo para el nuclear (-,+,+); el 37% de la población mostró un patrón compatible con infección crónica (-,+,+), siendo semejante al reportado en el 68% de la población adulta; el 12.7% mostró patrón compatible con infección aguda 5.3% (-,+,-), 3.2% (+,+,-), 2.1% (+,+,+) y 2.1% (+,-,-), el 3.2% mostró un patrón compatible con reactivación (+,-,+).

Ocho pacientes fueron negativos para anticuerpos contra antígeno EBNA.

Se encontraron 10 pacientes cuyo patrón serológico fué compatible con infección aguda por EBV (cuadro 2), con una edad promedio de 8 años. La sintomatología que presentaron los pacientes fué la siguiente (cuadro 3): 70% de los pacientes presentaron fiebre, 60% artralgias, 50% presentó exantema maculo-papular y un 30% presentó astenia. Los hallazgos encontrados a la exploración física (Cuadro 4) fueron adenomegalias en un 70%, con hepatomegalia 40%, faringitis en 30% y con esplenomegalia un 20%. Los exámenes de laboratorio iniciales (Cuadro 5) mostraron una cuenta de leucocitos promedio de 11083, el porcentaje promedio de linfocitos fué de 30% (3218 linfocitos absolutos) y sólo un paciente mostró 4% de linfocitos atípicos; la cuenta plaquetaria promedio fué 262166/mm³ y la de velocidad de sedimentación globular fué 18mm/seg. La segunda muestra tomada 1 mes posterior a la primera (Cuadro 6) reportó una cuenta leucocitaria promedio de 12750, un porcentaje linfocitario promedio de 43.5% (5768 linfocitos absolutos), encontrándose sólo en un paciente 2% de linfocitos atípicos, la cuenta plaquetaria promedio fué de 394500.

En el reporte serológico de los 10 casos que fueron positivos para IgM contra capsido (100%), 50% fueron positivos para IgG del antígeno temprano y 50% fueron positivos para IgG del antígeno nuclear.

.DISCUSION.

Se ha visto al virus del Epstein-Barr implicado en una gran cantidad de enfermedades, considerándose como un marcador del grado de desarrollo socio-económico, ya que se ha encontrado que en países subdesarrollados como Africa y Asia el primer contacto con el virus es a muy temprana edad propiciando la aparición de enfermedades como son el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo; por el contrario en países desarrollados como Estados Unidos el contacto es tardío manifestándose como mononucleosis infecciosa. En México parece ser que el contacto aparece en etapas intermedias de manera que pasa inadvertida o en forma subclínica. En nuestra revisión de casos la edad promedio de pacientes que presentaban anticuerpos contra EBNA fué de 9.7 años. Si consideramos que éstos aparecen entre los 4 a 8 meses posterior al primer contacto, probablemente éste se realice al menos a los 9 años lo cual constituye una edad media a las referidas anteriormente.

La triada clásica de datos clínicos descrita en la literatura como son fiebre, dolor faríngeo y adenomegalias principalmente cervicales no fué la más frecuente en los casos reportados. Fiebre, artralgias y exantema maculo-papular fueron los datos clínicos que se encontraron con mayor frecuencia en nuestros pacientes. El porcentaje de hepatomegalia y exantema fué alto mientras que esplenomegalia y faringitis fué menor, contrariamente a reportes previos en donde la faringitis y esplenomegalia es mayor que la hepatomegalia y exantema. Nosotros creemos que la diferencia de los hallazgos clínicos encontrados en este reporte se debe probablemente a 2 fenómenos: 1) edad de los pacientes, ya que la mononucleosis infecciosa con sintomatología clásica se presenta a una edad mayor, principalmente en adolescentes y adultos jóvenes, mientras que en el grupo estudiado la edad promedio de presentación de la primo infección fué menor existiendo por lo tanto tendencia a una sintomatología atípica. 2) el inmunocompromiso de algunos de los pacientes estudiados, ya que uno presentó leucemia, uno insuficiencia renal crónica y otro artritis reumatoide juvenil, (cuadro 7) contribuyendo probablemente a variaciones en el cuadro clínico debido a que la mayoría de las manifestaciones clínicas de la mononucleosis infecciosas son debidas a la respuesta inmune despertada en el huésped.

El patrón encontrado en el 45% de 93 pacientes fué negativo para IgM contra capsido, positivo para el antígeno temprano y positivo para el antígeno nuclear (-,+)+ lo cual indica una infección antigua que ha dejado memoria inmunológica. Esto difiere en relación con la población adulta sana en donde un 68% tienen un patrón (-,-,+)+ debiéndose esto probablemente a que el antígeno temprano a esa edad ha desaparecido y en la edad de los pacientes estudiados se puede encontrar aún presente, sin embargo éste patrón lo encontramos en un 37% de nuestra población siendo compatible con una infección antigua.

En la muestra sanguínea inicial de los 10 pacientes con IgM positiva contra capsido el porcentaje de linfocitos se encontró elevado en sólo un paciente y en la segunda muestra tres

pacientes presentaron más de 45% de linfocitos. Sólo en un paciente se reportaron linfocitos atípicos y la cuenta plaquetaria se encontró en límites normales en la mayoría de los pacientes.

Se seleccionaron 10 casos en base a la presencia de IgM positiva contra cápside, ya que ésta indica la respuesta hacia una primoinfección. Los patrones serológicos encontrados en el 75% de pacientes (+,+,-), (+,-,-) y (+,+,+) nos apoyan hacia este diagnóstico, tomando en cuenta que los diferentes antígenos podrían estar levemente positivos y posteriormente incrementarse. El otro 25% de los pacientes presentó positividad para anticuerpos contra el antígeno nuclear además de IgM contra capsida positiva y negativo el temprano siendo compatible con una reactivación. En pacientes mayores con MI se reportan patrones serológicos con presencia de anticuerpos contra EBNA hasta en un 13 % (11% +,+,+ y 2% +,-,+). Estos diferentes patrones pueden ser explicados en base a la evolución de los títulos de los distintos anticuerpos contra EBV, quizá en el momento de la infección los títulos contra el antígeno nuclear se encontraban en niveles bajos con incremento progresivo o bien que los pacientes contraieron la infección previamente y al momento del estudio hubiera una reactivación, ya que se ha encontrado elevación de IgM en un 14% de éstos casos.

CONCLUSIONES

1. La edad promedio a la cual nuestros pacientes mostraron seropositividad para anti-EBNA y por lo tanto evidencia de una primoinfección anterior fué de 9 años.
2. La sintomatología que se presentó en los 10 casos positivos para IgM contra capsido del EBV fué diferente a la referida como clásica de una mononucleosis infecciosa.
3. Los patrones serológicos de anticuerpos contra antígenos de EBV de los pacientes con IgM positiva contra capsido fueron parecidos a los reportados en la población de niños mayores con mononucleosis infecciosa.
4. Los patrones de marcadores serológicos encontrados en los pacientes con infección previa fueron parecidos a los reportados en la literatura.

PATRONES DE ANTICUERPOS CONTRA DIFERENTES ANTIGENOS DEL EBV

IgG-EBNA	IgG-EA	IgM-CAPSIDE	Numero de Casos
positivo	positivo	positivo	2
positivo	positivo	negativo	41
positivo	negativo	negativo	34
negativo	positivo	negativo	5
negativo	negativo	positivo	2
negativo	negativo	negativo	1
positivo	negativo	positivo	3
negativo	positivo	positivo	3

Cuadro 1

MARCADORES SEROLOGICOS
REPORTE DE 10 CASOS DE INFECCION POR EBV

CASOS	IgM capside	EAIgG	EBVNA
1	positivo	positivo	negativo
2	positivo	positivo	positivo
3	positivo	positivo	negativo
4	positivo	negativo	positivo
5	positivo	negativo	negativo
6	positivo	negativo	negativo
7	positivo	negativo	positivo
8	positivo	positivo	negativo
9	positivo	negativo	positivo
10	positivo	positivo	positivo

Cuadro 2

DATOS CLINICOS
REPORTE DE 10 CASOS CON INFECCION POR EBV

21

CASOS	FIEBRE	ASTENIA	ARTRALGIAS	EXANTEMA MACULOPAPULAR
1	21 dias	21 dias	10 dias	10 dias
2	90 dias	—	—	—
3	—	—	—	—
4	—	—	—	—
5	30 dias	—	5 dias	21 dias
6	75 dias	60 dias	60 dias	—
7	—	—	—	—
8	22 dias	—	20 dias	8 dias
9	25 dias	—	22 dias	22 dias
10	19 dias	23 dias	22 dias	8 dias

Cuadro 3

DATOS ENCONTRADOS A LA EXPLORACION FISICA

REPORTE DE 10 CASOS CON INFECCION POR EBV

CASOS	ADENOMEGALIAS	HEPATOMEGALIA	ESPLENOMEGALIA	FARINGITIS
1	---	---	---	---
2	cervicales	---	---	---
3	cervicales	---	---	---
4	---	---	---	---
5	cervicales	si	---	si
6	cervicales, submaxilares	si	si	---
7	cervicales, axilares	---	---	---
8	cervicales	---	---	---
9	generalizadas	si	si	si
10	---	si	---	si

Cuadro 4

DATOS DE LABORATORIO DE MUESTRA SANGUINEA INICIAL

REPORTE DE 10 CASOS DE INFECCION POR EBV

CASOS	LEUCOCITOS	LINFOCITOS/ATIPICOS	NEUTROFILOS	PLAQUETAS/VSG
1	1200	23%	20%	120000/ 21mm
2	---	---	---	---
3	---	---	---	---
4	---	---	---	---
5	22600	32%	49%	237000/ 20mm
6	5300	70%	24%	161000/ ---
7	---	---	---	---
8	13600	19%	65%	540000/ 7mm
9	10400	22% / 4	65%	98000/ ---
10	---	15%	72%	417000/ 24mm
Rango	(1200-22600)	(15%-70%)	(20%-72%)	(98000-540000)/(7-24mm)
Promedio	11083	30%	49%	262166 / 18mm

Cuadro 5

DATOS DE LABORATORIO DE MUESTRA SANGUINEA SUBSECUENTE
REPORTE DE 10 CASOS DE INFECCION POR EBV

CASOS	LEUCOCITOS	LINFOCITOS/ATIPICOS	NEUTROFILOS	PLAQUETAS/VSG
1	---	---	---	---
2	---	---	---	---
3	---	---	---	---
4	---	---	---	---
5	21200	57%	22%	400000
6	7100	46%	47%	257000
7	---	---	---	---
8	---	---	---	---
9	9900	47%	46%	385000
10	12800	24% / 2	61%	544000 / 26mm
RANGO	(7200-21200)	(24%-57%)	(22%-61%)	(257000-544000)
PROMEDIO	12750	43.5%	44%	396500

Cuadro 6

DESCRIPCION DE PACIENTES CON IgM POSITIVA CONTRA CAPSIDE

PACIENTE	EDAD	SEXO	OTROS DX	DX DIFERENCIALES
1	10 AÑOS	MASCULINO	LMA M2*	
2	16 AÑOS	FEMENINO		
3	4 AÑOS	MASCULINO		
4	8 AÑOS	MASCULINO	IRC**	
5	8 MESES	FEMENINO		KAWASAKY
6	7 AÑOS	MASCULINO		
7	13 AÑOS	MASCULINO		
8	3 AÑOS	FEMENINO		KAWASAKY
9	8 AÑOS	FEMENINO		KAWASAKY
10	6 AÑOS	MASCULINO	ARJ***	

CUADRO 7*Leucemia Mielocítica Aguda **Insuficiencia Renal Crónica *** Artritis Reumatoide Juvenil

BIBLIOGRAFIA.

1. Kieff E. y Liebowitz D. Epstein-Barr Virus and Its Replication en Fields D.M. Virology segunda Ed. Editorial Raven Press, Ltd New York 1990. 1889-1957.
2. White DD, Fenner F. Medical Virology tercera Ed. Academic Press Inc. London 1989.
3. Lifshitz A. Síndromes Mononucleósicos. Gaceta Médica de México 1990; 126 (5): 393-400.
4. Sumaya C. Epstein-Barr Virus Infections in Children. Current Problems Pediatrics. Year Book Medical Publishers 1987, Chicago Illis.
5. Greenspan J y col. Replication of Epstein-Barr virus within the Epitelial Cells of Oral "Hairy" Leukoplakia, an Aids-Associated Lesion. New Engl J Med 1985; 313 (25): 1564-70.
6. Tomkinson B y col. Activated Lymphocytes during Acute Epstein-Barr Virus Infection. J Immunol 1987; 139(11): 3802-3807.
7. Szigeti R y col. Epstein-Barr Virus Antigen -Specific Leukocyte Migration Inhibition in Infectious Mononucleosis. Clin Immunol Immunopatol 1986; 41: 342-350.
8. Sullivan J. y col. Epstein-Barr Virus-Associated Hemophagocytic Syndrome: Virological and Immunopathological Studies. Blood 1985; 65(5): 1097-1104.
9. Schooley R. y Dolin R. Epstein-Barr Virus (Infectious Mononucleosis) en Mandell G. Principles and Practice of Infectious Diseases Tercera Ed. Churchill Livingstone Inc. 1990. 1172-1185.
10. Mclean D. Herpes Viridae en Mclean D. Virological Infections. Charles C. Thomas Publisher. Springfield Illinois 1989. 283-302.
11. Fleischer G. Henle W. y col. Primary Infection with Epstein-Barr virus in Infants in the United States: clinical and serological observations. J Infect Dis 1979; 139: 553-558.
12. Lennette E. Herpes Viridae: Epstein-Barr Virus en E.H. Lennette Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases. Principles and Practice. Springer-Verlag New York Inc. 1988 230-246.
13. Monto Ho y col. Epstein-Barr Virus Infections and DNA Hybridization Studies in Post-Transplantation Lymphoma and Lymphoproliferative Lesions: The Role Of Primary Infection. J Infect Dis 1985; 152(5): 876-886.
14. Gray J.J. y col. The Rapid Serological Diagnosis of Infectious Mononucleosis. J Infect 1992; 25: 39-46.

15. Gorgievski-Hrisoho y col. Serodiagnosis of Infectious Mononucleosis by using recombinant Epstein-Barr Virus antigens and enzyme-linked immunosorbent assay technology. J Clin Microbiol 1990; 28: 2305.
16. A Synthetic Peptide for Detecting Antibodies to Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen in Sera from Patients with Infectious Mononucleosis. J Infect Dis 1986; 154(5): 885-888.
17. van der Horst Ch. Lack of Effect of Peroral Acyclovir for the treatment of Acute Infectious Mononucleosis. J Infect Dis 1991; 164: 788-792.
18. Andersson J. y col. Effect of Acyclovir on Infectious Mononucleosis: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. J Infect Dis 1986; 153(2): 283-289.0
19. Méndez Ramírez I. El Protocolo de Investigación, Lineamientos para su Elaboración y análisis. Primera Ed. Editorial Trillas S.A de CV 1984.