
PACIENTE DE 8 AÑOS QUE ACUDE A SU PEDIATRA POR FIEBRE DE 5 DÍAS DE EVOLUCIÓN, VÓMITOS Y ORINAS COLÚRICAS

María Elena Redín.

Servicio de Bioquímica. Core Hematología. Hospital Universitario Donostia.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Historia clínica

Paciente de 8 años y 8 meses que acude a su pediatra por fiebre de 5 días de evolución, vómitos y orinas colúricas

ANTECEDENTES PERSONALES

- Embarazo controlado. Parto a término.
- No enfermedades previas de interés
- No alergias conocidas
- Vacunación correcta para la edad

ANTECEDENTES FAMILIARES

- Padres sin antecedentes destacables
- Hermanos (6 y 12 años) sanos

ENFERMEDAD ACTUAL

Ante la sintomatología descrita, el pediatra de cabecera le solicita una analítica en la que destacan valores de Bilirrubina total de 3,3 mg/dL, ALT (transaminasa hepática) de 736 UI/L, y en el Hemograma una hemoglobina de 11,9 g/dl y un recuento total de leucocitos de 9360/ μ L con una linfocitosis absoluta de 5950/ μ L, lo que junto a las alarmas dadas por el autoanalizador (Abn_ly/L_BI) motivó la realización de un frotis de sangre periférica.

La observación de las células sanguíneas detectó la presencia de linfocitos reactivos (Figuras 1 y 3), por lo que se le realizó un test de Paul Bunnell, obteniéndose un resultado positivo.

A los 7 días y ante el empeoramiento del estado general del niño, el pediatra le realiza una nueva analítica en la que se le descubre una anemia severa (6,4 g/dL). El Hemograma con el escategrama producido por el autoanalizador hematológico se aprecia en la Figura 2 con un recuento total de leucocitos que asciende a 21730/ μ L con una linfocitosis absoluta de 12430/ μ L, con alarmas: blastos, linfoblastos. Linfocitosis infantil con linfocitos > 7000 / μ L y > 50 %. En el escategrama se aprecia un aumento de la sombra de los linfocitos (color fucsia).

El informe del análisis de la morfología de sangre periférica fue el siguiente:

- **Serie roja:** Anisocitosis. Policromasia marcada. No se han visto esferocitos ni esquistocitos
- **Serie blanca:** Se observa una linfocitosis con presencia de linfocitos reactivos. (Figuras 1 y 3)
- **Serie plaquetar:** Sin alteraciones destacables.

Con esta nueva analítica el niño ingresa en el Hospital para estudio y tratamiento

Exploración general

Peso: 30.7 kg T^a 37.1°C PA: 93/52 mmHg FC 112 lpm

TEP: estable. Buen estado general. Ictericia cutánea y conjuntival. No exantemas. Bien hidratado y perfundido.

ORL: Otoscopia normal. Orofaringe: amígdalas hipertróficas con exudado. Adenopatías submandibulares no dolorosas. No adenopatías a otros niveles. Edemas palpebrales.

ACP: Buena ventilación bilateral. Tonos cardiacos rítmicos.

Abdomen: Blando y depresible, sin masas ni visceromegalias. No doloroso. Peristaltismo presente.

Signos meníngeos negativos.

Exploraciones complementarias

ECOGRAFIA ABDOMINAL

HALLAZGOS:

Hígado de estructura y morfología normal. No evidencia de lesiones focales. Se identifican adenopatías de tamaño no patológico y de probables características inflamatorias en hilio hepático.

Vesícula y vía biliar sin alteraciones.

Área pancreática sin hallazgos patológicos.

Aorta de calibre normal.

Esplenomegalia presentando diámetro longitudinal aproximado de. 13 cm.

Ambos riñones sin alteraciones significativas. No dilatación de vía excretora

Vejiga sin alteraciones.

Ausencia de líquido libre peritoneal.

ANALÍTICA

Analítica 3/03/15:

- Serología para virus:

Citomegalovirus IgG (CLIA) NEGATIVO

Citomegalovirus IgM (EIA) NEGATIVO,

VEB Ac heterófilos (CLIA) POSITIVO,

Epstein-Barr IgM VCA (CLIA) NEGATIVO,

Epstein-Barr IgG VCA (CLIA) NEGATIVO,

Epstein-Barr IgG EBNA (CLIA) NEGATIVO,

Epstein-Barr IgG EA (CLIA) NEGATIVO.

Analítica 5/03/15:

- Serología infecciones virales (suero):

Rubeola IgG (CLIA) POSITIVO,

Herpes Simplex Virus IgM (EIA) NEGATIVO,

Herpes simplex tipo1 IgG (CLIA) POSITIVO,

Herpes simplex tipo2 IgG (CLIA) NEGATIVO

VEB Ac heterófilos (CLIA) POSITIVO,

Epstein-Barr IgM VCA (CLIA) NEGATIVO,

Epstein-Barr IgG VCA (CLIA) NEGATIVO,

Epstein-Barr IgG EBNA (CLIA) NEGATIVO,

Epstein-Barr IgG EA (CLIA) NEGATIVO.

Herpes Virus Human 6 IgG (IFI),

Herpesvirus Humano 8 IgG: NEGATIVO

- Serología infecciones bacterianas:

Coxiella IgG fase II (IFI), NEGATIVO

Legionella IgG (IFI), NEGATIVO

Mycopl. pneumoniae Ac (MAG), NEGATIVO

Chlam. pneumoniae IgG (IFI), NEGATIVO

Chlam. psittaci IgG (IFI), NEGATIVO

Difteria toxoide IgG: POSITIVO.

- Serología infecciones parasitarias (suero):

Toxoplasma IgG (CLIA) NEGATIVO.

Fasciola Ac, NEGATIVO

Toxocara IgG, NEGATIVO

Leishmania IgG (IFI):NEGATIVO.

- PCR de Virus Epstein Barr DNA (995 copias/mL): POSITIVO.

- Anticuerpos Antinucleares, Anti-músculo liso, anti LKM: NEGATIVO

- Hemoglobina A2 3.2 % (2.2-3.7),

- Hb fetal <0.8 % (0-1)- Parásitos en heces: NEGATIVO.

EVOLUCIÓN:

A su ingreso en la unidad con diagnóstico de sospecha de síndrome mononucleósico se inician cuidados habituales.

Presenta hepatomegalia e hipertransaminasemia que han disminuido durante el ingreso. Los valores de hemoglobina también aumentan progresivamente durante su ingreso.

Microbiológicamente, **se objetiva patrón compatible con infección aguda por virus de Epstein-Barr.**

Ha permanecido hemodinámicamente estable durante todo el ingreso, con fiebre los primeros 2 días, permaneciendo posteriormente afebril y con buena tolerancia oral.

Presenta mejoría progresiva del estado general por lo que es dado de alta a los 7 días de ingreso con exploración normal salvo palidez cutánea y hepatomegalia de 1 cm para control posterior en consultas externas.

DIAGNÓSTICO:

Mononucleosis infecciosa

PROCEDIMIENTOS:

- Transfusión de concentrado de hematíes

- Ecografía abdominal

RECOMENDACIONES AL ALTA:

- Reposo.
- Acudirá a consulta de Escolares previa realización de analítica en su centro de salud.

Diagnóstico diferencial: Foro de discusión

En general la Mononucleosis infecciosa (MI) se caracteriza por la triada de fiebre, dolor de garganta y linfadenopatía. Fue descrita inicialmente como "Drusenfiebrer" o fiebre glandular en 1889. El término Mononucleosis infecciosa no se usó hasta 1920 para describir en 6 escolares una enfermedad febril en la que se encontró una linfocitosis absoluta y unas células mononucleares atípicas en sangre. La asociación con el virus de Epstein-Barr (EBV) fue posterior, cuando un trabajador de laboratorio clínico se infectó con virus de Epstein-Barr y desarrolló anticuerpos heterófilos.

Epidemiología

El virus de Epstein-Barr es un herpes virus ampliamente diseminado que se propaga por contacto íntimo entre personas susceptibles y personas infectadas. El virus no ha podido ser recuperado de fuentes medioambientales, lo que sugiere que los humanos constituyen el mayor reservorio.

Se demuestra la existencia de anticuerpos en todos los grupos de población con amplia distribución mundial. Eventualmente presentan anticuerpos el 90 a 95 % de la población.

La infección por EBV adquirida durante la niñez es a menudo subclínica (90 %). La incidencia de infección clínica tiene un pico entre los 15 y 24 años y no es común en adultos (< 2 % de faringitis en adultos). Esta infección es 30 veces más frecuente en la raza blanca.

Manifestaciones clínicas

La Mononucleosis infecciosa típica se caracteriza por fiebre, faringitis, adenopatía y linfocitos reactivos (Figuras 1 y 3), precedido a menudo por malestar, dolor de cabeza y fiebre de bajo grado. La fatiga puede ser persistente y severa y puede persistir hasta 6 meses. La presencia de adenopatías palpables suele afectar a la cadena cervical posterior. La faringitis se acompaña a menudo de inflamación faríngea y exudado que puede ser blanco, verde grisáceo e incluso necrótico. Pueden verse también petequias en el paladar (semejantes a la faringitis estreptocócica)

Pruebas de Laboratorio:

El hemograma detecta una linfocitosis absoluta (definida por $> 4500 / \mu\text{L}$) y presencia de linfocitos reactivos ($> 10\%$ del total de linfocitos) (Figuras 1 y 3).

Los linfocitos reactivos son células de tamaño grande, relación núcleo citoplasma moderada, núcleo de cromatina laxa y puede verse ocasionalmente algún nucléolo. El citoplasma es abundante y basófilo, indentado generalmente por eritrocitos. En la Figura 1 se puede apreciar como el Cellvision caracteriza algunos de estos linfocitos reactivos como blastos. La mayoría de estos linfocitos reactivos son linfocitos T CD8+ citotóxicos. Algunos pacientes presentan además de leucocitosis, trombopenia y neutropenia benignas y autolimitadas.

Dentro de las complicaciones hematológicas poco frecuentes derivadas de la infección por el virus de Epstein-Barr se incluyen la anemia hemolítica (tal como ocurrió en el caso que estamos comentando), trombocitopenia severa, púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) / S. hemolítico urémico y, por último, una coagulación intravascular diseminada.

Se observa elevación de transaminasas en la mayoría de pacientes, siendo esta elevación autolimitada.

El hallazgo de una función hepática alterada, junto con la presencia de una faringitis sugiere fuertemente una MI.

Diagnóstico diferencial

- Paciente que presenta fiebre, faringitis y linfadenopatía puede tener infección por estreptococo, citomegalovirus (CMV), infección aguda por VIH o, más raramente, infección por toxoplasma.

La infección por estreptococo no se acompaña de fatiga ni de esplenomegalia

La laringitis asociada a CMV tiende a ser moderada pero puede causar también con alteración hepática, igual que la infección por virus EBV o VIH. Clínicamente son indistinguibles. Es importante descartar CMV en embarazo, junto con VIH y Toxoplasmosis, por los efectos adversos en el feto.

- Síndrome mononucleósico con linfocitos reactivos puede ser también causado por fármacos: anticonvulsivantes (Fenitoína, Carbamacepina) y antibióticos (Isoniacida o Minociclina).
- Pacientes con linfoma pueden presentar adenopatías y esplenomegalia.

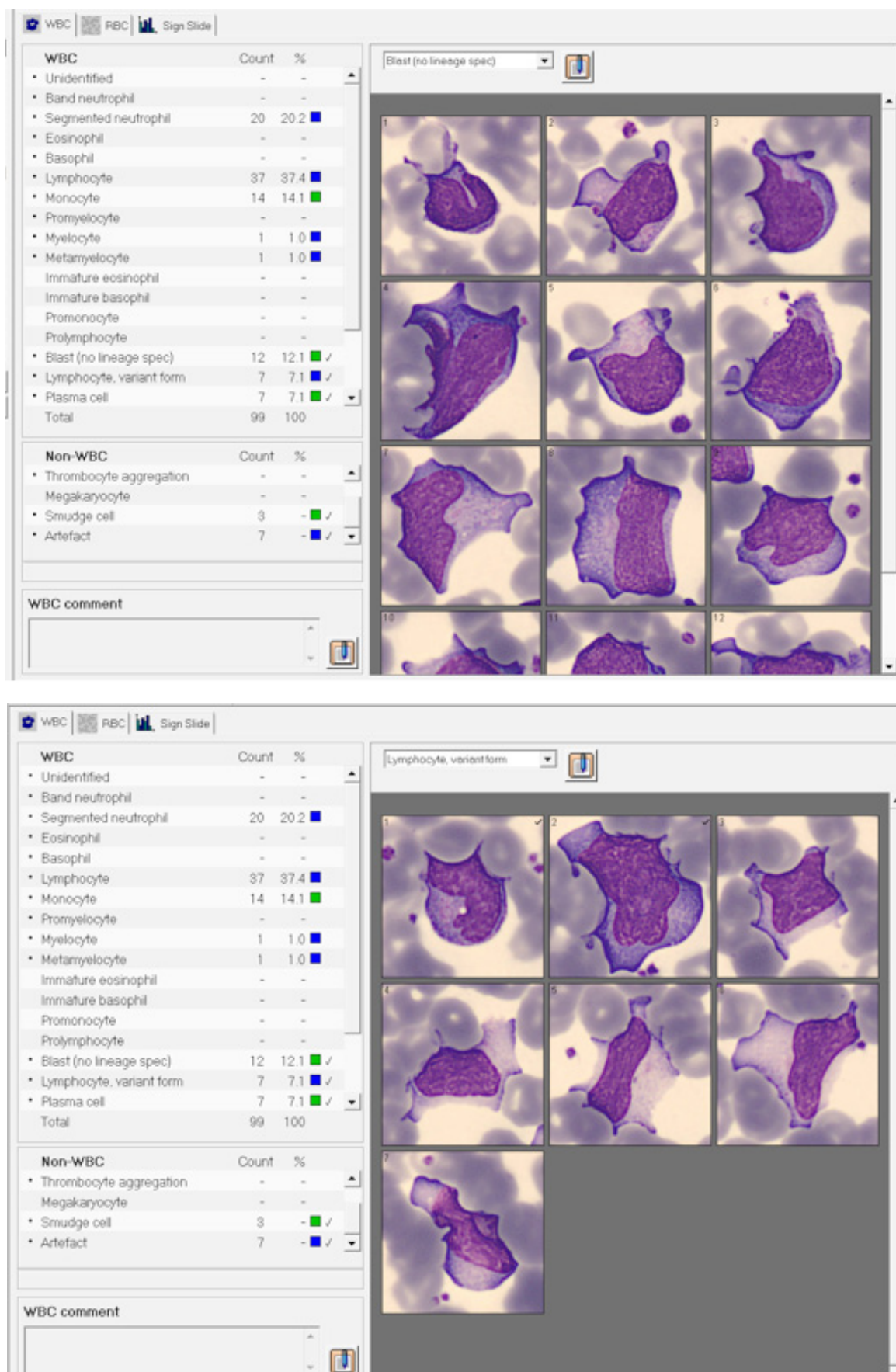


Figura 1: Linfocitos reactivos: primera muestra del paciente.

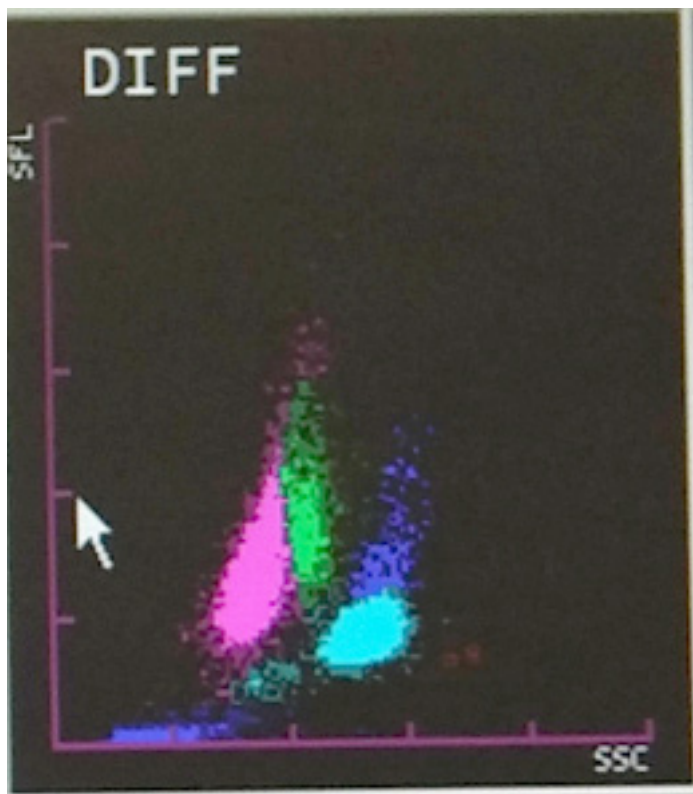
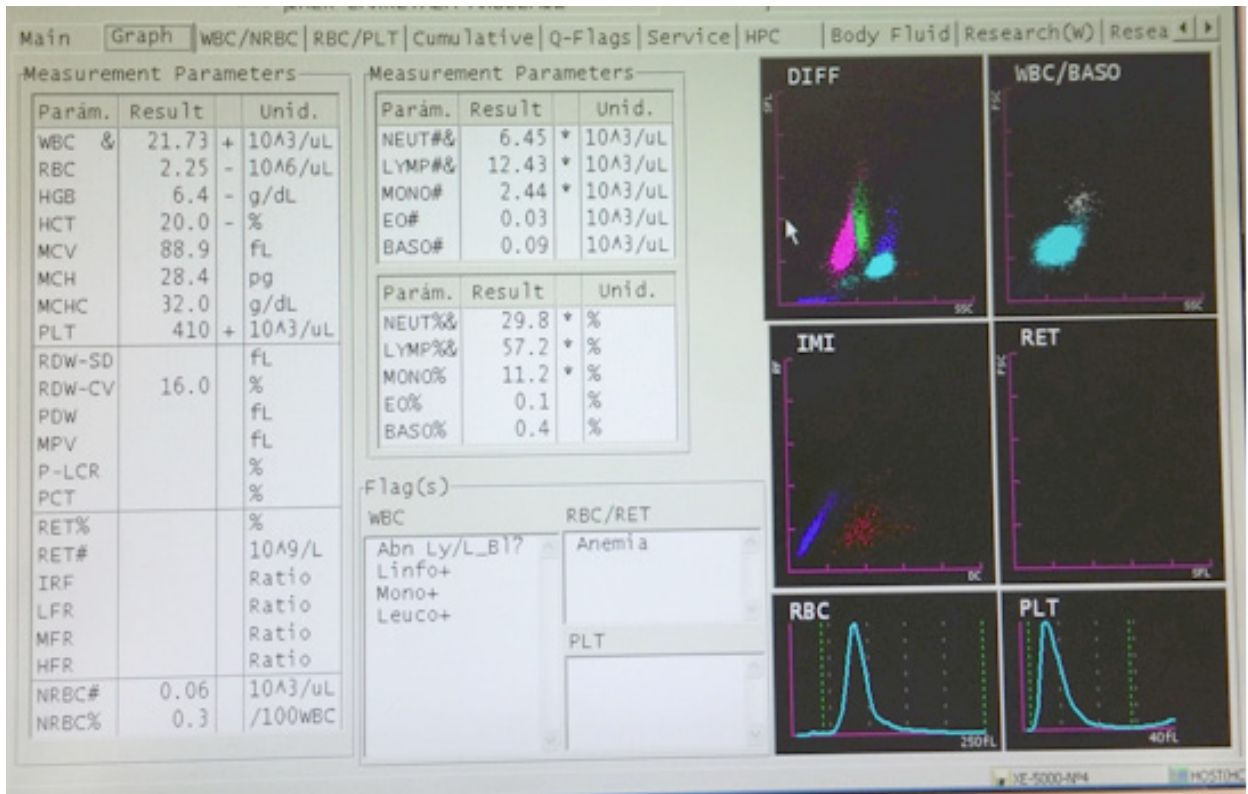


Figura 2: Escategrama segunda muestra del paciente.

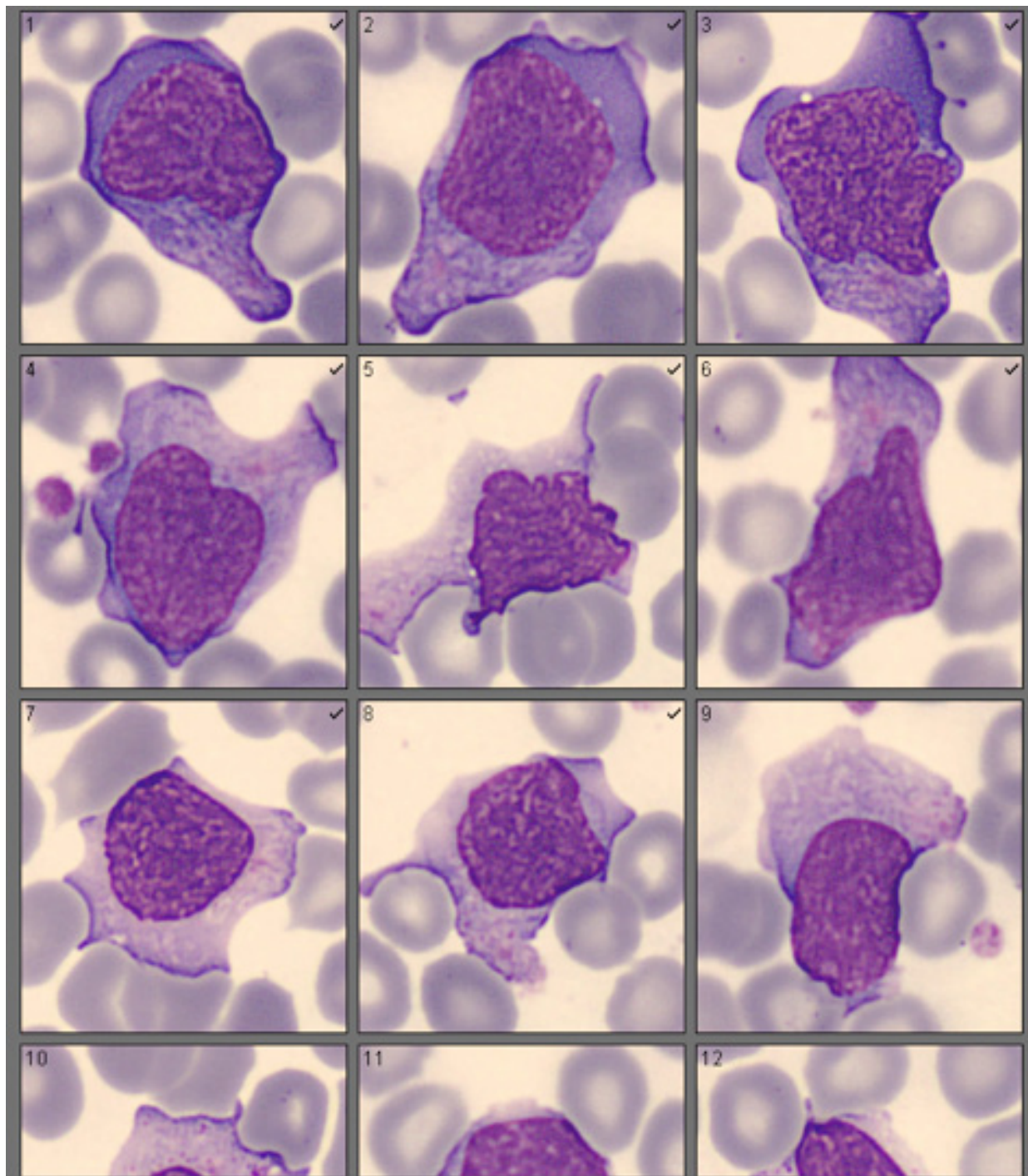


Figura 3: Linfocitos reactivos segunda muestra del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

Uptodate: Infectious mononucleosis in adults and adolescents. **Mark D Aronson, MD; Paul G Auwaerter, MD,MBA.** Uptodated: Sep 26, 2014

Manual de citología de sangre periférica. **Anna Merino.** ISBN 84-88336-46-2

Mononucleosis infecciosa. **Diana S Vera-Izaguirre, Norberto C Chávez-Tapia, Javier Lizarde-Cervera, Nahun Mendez-Sanchez.** Médica sur. 2003. Volumen 10 nº 2

Mononucleosis infecciosa. **Adolfo Hervás Angulo, Tarsicio Forcén Alonso.** Guía Fisterra 2006
Alonso

RESOLUCIÓN DEL CASO

El paciente presentó una infección por virus de Epstein Barr con una afectación hepática importante y una anemia crítica.

Las manifestaciones clínicas de la Mononucleosis infecciosa producidas por virus de Epstein Barr varían mucho de unas personas a otras, y es común que la enfermedad produzca clínica típica o clásica en adultos jóvenes, siendo los niños y ancianos los que presentan otras manifestaciones clínicas menos frecuentes.

Otras manifestaciones clínicas

- Esplenomegalia y rotura esplénica: es rara pero posible, ocurre en 1-2/ 1000 casos, más frecuente en hombres. Se sospecha por dolor abdominal y disminución brusca del Hematocrito, y suele ocurrir entre el 14 y el 21 día del inicio de los síntomas.
- Rash cutáneo: Ocurre tras administración de Ampicilina o Amoxicilina, pero también se ha descrito ocasionalmente tras administración de otros antibióticos: Azitromicina, Levofloxacino, Piperacilina y Cefalexina.
- Síndromes neurológicos: incluyen Síndrome de Guillain Barré, parálisis de otros nervios faciales y craneales, meningoencefalitis, meningitis aséptica, mielitis transversa, neuritis periférica, neuritis óptica y encefalomiелitis. Ocurren entre 2 a 4 semanas después del inicio de la sintomatología. Existe también una asociación entre la presentación de MI y posterior desarrollo de Esclerosis múltiple.
- Otros: El virus EBV puede afectar a cualquier órgano y se ha visto asociado a hepatitis y colestasis, neumonía, derrame pleural, miocarditis, pancreatitis, adenitis mesentérica, miositis, fallo renal agudo, glomerulonefritis, pseudolinfoma gástrico, ulceración genital.

Diagnóstico

- Se sospecha en adolescente o adulto joven con dolor de garganta, fiebre y malestar general, con linfadenopatía y faringitis en la exploración física, y con anticuerpos heterófilos (Paul Bunnell) positivos.
- La presencia de petequias en el paladar, esplenomegalia y adenopatía cervical posterior son altamente sugestivas de MI.
- La ausencia de linfadenopatía cervical y de fatiga hace el diagnóstico mucho menos probable.
- Es necesario descartar infección estreptocócica mediante cultivo o test antigénico ante un paciente con fiebre, faringitis y linfadenopatía.

- Linfocitos de aspecto reactivo se pueden encontrar en pacientes con Toxoplasmosis, Rubeola, Roseola, Hepatitis viral, Parotiditis, CMV, HIV agudo, y algunas reacciones medicamentosas.
- Deben diferenciarse los linfocitos reactivos de blastos ante la alarma del autoanizador. Es necesario realizar un Frotis de sangre periférica.
- La evidencia de anticuerpos heterófilos (Paul Bunnell) positivos confirma la orientación diagnóstica morfológica de mononucleosis infecciosa.
- Anticuerpos heterófilos falsos negativos: Son más frecuentes durante el comienzo de los síntomas (25 % en la primera semana, 5 – 10 % en la segunda semana y 5 % en la tercera semana) y en los niños más pequeños. Se pueden realizar anticuerpos específicos contra la cápsida del virus EBV (IgG e IgM) o repetir el Paul Bunnell en aquellos pacientes en los que se ha realizado el test muy pronto.

Los anticuerpos específicos (IgG, IgM y anti-antígeno capsular) se utilizan en EEUU en casos de enfermedad prolongada, o cuando el diagnóstico no está claro. En cambio en Europa se utilizan rutinariamente, incluso, en vez de anticuerpos heterófilos.

- Anticuerpos heterófilos falsos positivos: Se han descrito en leucemias, linfomas, cáncer pancreático, lupus eritematoso sistémico (LES), infección por VIH, y rubeola.
- Los anticuerpos heterófilos pueden permanecer a dosis bajas hasta 1 año después de haber padecido la enfermedad.
- Hasta un 10 % de pacientes con un síndrome mononucleósico NO tienen una infección por EBV. Se denominan enfermedades "mononucleosis like" y se deben a otras etiologías, tales como:

Infeción primaria por VIH

Infeción por CMV

Infeción por Toxoplasmosis

Infeción por Herpes virus humano

Recordar que:

- Ante un paciente con odinofagia, adenopatía cervical posterior, fatiga, faringitis, alteración hepática, linfocitosis y linfocitos reactivos en el frotis de sangre periférica se debe realizar el test de Paul Bunnell. Altamente sugestivo de Infección aguda por virus de Epstein-Barr (EBV). Mononucleosis infecciosa (MI).
- Los linfocitos reactivos característicos de la mononucleosis infecciosa son de tamaño grande, con relación núcleo citoplasma moderada, núcleo de cromatina laxa en el que puede verse a veces un nucléolo y citoplasma abundante y basófilo, indentado generalmente por eritrocitos.

GRUPO DE TRABAJO DE BIOLOGIA HEMATOLÓGICA

Anna Merino (*Presidenta*), M^a José Alcaide, Eduardo Arellano, Laura Bigorra, Gabriela Gutiérrez, Cristian Morales, M^a Elena Redin, Maite Serrando, Salvador Orient, María Sanz de Pedro, Xavier Tejedor, Eloisa Urrechaga, Teresa Villalba.

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Enero 2016 (recibido para publicación Noviembre 2015).