



ORIGINAL BREVE

Mononucleosis infecciosa y trombopenia grave

R. Lucas Sendra^{a,*}, D. Velilla Antolín^a, F.J. Mares Diago^a, M.A. Plaza Miranda^a
y D. Navarro Ortega^b

^a Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

Recibido el 26 de octubre de 2011; aceptado el 16 de febrero de 2012

Disponible en Internet el 31 de marzo de 2012

PALABRAS CLAVE

Mononucleosis infecciosa;
Trombopenia grave;
Virus de Epstein-Barr;
Citomegalovirus;
Virus herpes humano 6

KEYWORDS

Infectious mononucleosis;
Severe thrombocytopenia,
Epstein-Barr virus;
Cytomegalovirus,
Human herpes virus 6

Resumen La mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein-Barr es habitualmente una enfermedad benigna y autolimitada. Se presentan 2 casos clínicos ingresados en la misma semana, con sospecha de coinfección por otros virus (citomegalovirus y virus herpes humano 6), que presentaron trombopenia grave en la fase aguda de la enfermedad. La evolución y el tratamiento fueron diferentes en cada caso.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Infectious mononucleosis and severe thrombocytopenia

Abstract Infectious mononucleosis by Epstein-Barr virus is usually a benign self-limiting disease. We present two cases admitted in the same week, with suspected co-infection by other viruses (cytomegalovirus and human herpes virus 6), which showed severe thrombocytopenia in the acute phase of the disease. The progress and treatment were different in each case.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En el niño inmunocompetente, la infección primaria por el virus de Epstein-Barr (VEB) es habitualmente asintomática. El síndrome mononucleósico, más frecuente en la adolescencia, se manifiesta con fiebre, odinofagia, adenopatías laterocervicales y alteraciones analíticas, entre

las que destacan la elevación de las enzimas hepáticas y la linfomonocitosis periférica con presencia de linfocitos activados¹⁻⁵.

No obstante, hay mucha variedad de manifestaciones menos frecuentes, incluyendo presentaciones atípicas⁶.

A pesar de que se han publicado numerosos casos de mononucleosis infecciosa (MI) asociados con trombopenia, son escasos los pacientes con recuentos inferiores a 10.000 plaquetas/ μ l. Presentamos 2 casos de trombopenia grave asociada a síndrome mononucleósico, ingresados en la misma semana en un hospital terciario.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ralusen@hotmail.com (R. Lucas Sendra).

Casos clínicos

Caso 1

Niña de 3 años de edad que consulta por fiebre alta de 7 días de evolución, en tratamiento con amoxicilina-clavulánico los últimos 3 días. No refieren sangrados mucosos. Presenta equimosis de 1,5 × 2 cm en el muslo izquierdo y petequias en los miembros inferiores, e hipertrofia amigdalilar sin exudados, siendo el resto de la exploración clínica normal. Antecedentes personales: hipoacusia neurosensorial, con implante coclear desde los 2 años.

El hemograma al ingreso muestra leucocitosis (17.900/ μ l, con 11.270 linfocitos/ μ l) y trombopenia (12.000 plaquetas/ μ l, con VPM de 9,3 fL). El estudio de coagulación y la química hemática son normales, salvo la elevación de transaminasas (GOT 108 U/l, GPT 121 U/l) y la PCR de 11 mg/l. En el frotis de sangre periférica se observan linfocitos activados con citoplasma intensamente basófilo, indicativo de síndrome mononucleósico.

Ingresa para observación, persistiendo fiebre durante 6 días. En los controles analíticos presenta una cifra mínima de plaquetas de 6.000/ μ l. Ante la ausencia de manifestaciones hemorrágicas, se decide mantener reposo absoluto y actitud expectante, normalizándose a los 6 días de ingreso (181.000 plaquetas/ μ l). El estudio de autoinmunidad, las poblaciones linfocitarias y las inmunoglobulinas séricas fueron normales, salvo los anticuerpos antiplaquetarios positivos (IgG 23%, IgM 30%).

La serología vírica mediante enzimoimmunoanálisis (EIA) fue positiva para VHH6 (anticuerpos IgM e IgG positivos), CMV (anticuerpos IgM e IgG positivos) y VEB (anticuerpos IgM anti-VCA positivo, siendo negativos los anticuerpos heterófilos, anti-EBNA e IgG anti-VCA). Se realizó un control serológico a los 2 meses, en el que se confirmó la seroconversión frente a VEB (anticuerpos IgM anti-VCA negativo, anticuerpos IgG anti-VCA positivo y anticuerpos anti-EBNA positivo) y frente a CMV (anticuerpos IgM anti-CMV negativo e IgG positivo), así como el estímulo policlonal del VHH6 (anticuerpos IgM e IgG negativos).

Caso 2

Niño de 5 años de edad, sin antecedentes de interés, traído por fiebre (39,5 °C), decaimiento, cefalea y odinofagia. No refieren hemorragias. A la exploración presenta regular aspecto general, ausencia de exantemas o petequias, adenopatías laterocervicales e inguinales rodaderas, abdomen normal salvo palpación de polo inferior de bazo e hipertrofia amigdalilar con exudado blanquecino en sábana.

La analítica al ingreso muestra: leucocitos 23.300/ μ l (linfocitos 59,8%, células grandes anormales 15,1%), plaquetas 20.000/ μ l (VPM 10,7 fL), coagulación normal, PCR 20,4 mg/l, GOT 143 U/l y GPT 107 U/l. En el frotis de sangre periférica se confirma la trombopenia y se aprecia linfocitosis de aspecto activado. El estudio de autoinmunidad, poblaciones linfocitarias, inmunoglobulinas séricas y anticuerpos antiplaquetarios fue normal. Se realizó una ecografía abdominal en la que se observa una esplenomegalia homogénea de 130 mm.

Persiste fiebre elevada los primeros 5 días de ingreso. Inicialmente, se mantiene una actitud expectante dada la situación infecciosa y la ausencia de hemorragias. Ante la persistencia de trombopenia entre 5.000 y 12.000 plaquetas/ μ l acompañada de sintomatología constitucional (decaimiento, esplenomegalia, adenopatías) se planteó diagnóstico diferencial con proceso linfoproliferativo, por lo que el décimo día de ingreso se realizó un aspirado de médula ósea, con resultado normal, y se pautó tratamiento con inmunoglobulina por vía intravenosa (Ig IV) a 800 mg/kg, apreciando a las 48 h un aumento en la cifra de plaquetas a 108.000/ μ l.

En la serología vírica se confirma la sospecha de MI por VEB (anticuerpos heterófilos VEB positivo, anticuerpos IgM anti-VCA positivo y anticuerpos IgG anti-VCA negativo), siendo también positivos los anticuerpos IgM e IgG frente a VHH6. En el control serológico realizado 5 semanas después se objetiva la seroconversión de VEB-VHH6: anticuerpos IgM anti-VCA negativo, anticuerpos IgG anti-VCA positivos, anticuerpos IgM anti-VHH6 negativo y anticuerpos IgG anti-VHH6 positivo.

Discusión

Aunque una trombopenia leve se da en aproximadamente un 25-50% de los pacientes durante la segunda y la tercera semanas de la infección aguda por VEB, las trombopenias graves en la fase aguda de la MI son extremadamente raras.

Las infecciones virales pueden causar trombopenia por varios mecanismos. En una fase inicial de la infección, el virus puede invadir la médula ósea, afectando los megacariocitos e interfiriendo en la producción de plaquetas. Los antígenos virales también pueden producir agregados plaquetarios que serán destruidos por el bazo. La viremia puede inducir una vasculitis que da lugar a una trombopenia microangiopática⁷. Finalmente, entre los 7 y 10 días de los síntomas iniciales, es posible un mecanismo inmunitario, con creación de anticuerpos contra la glicoproteína de la membrana^{8,9} o un efecto tóxico directo sobre la plaqueta.

Hay pocos estudios de la historia natural de los episodios graves de trombopenia asociados a la MI. En nuestros 2 pacientes, dada la ausencia de hemorragias, se decidió inicialmente una actitud conservadora. La paciente del caso 1 evolucionó favorablemente sin ningún tratamiento, mientras que en el caso 2, ante la persistencia de trombopenia, se adoptó una actitud más intervencionista, realizando un aspirado de médula ósea para descartar otras enfermedades hematológicas, y administrando tratamiento con Ig IV. En este caso, de acuerdo con el protocolo de la SEHOP¹⁰, la opción terapéutica de elección habría sido la administración de corticoides, dada la ausencia de sangrado mucoso activo, pero ante la falta de evidencia analítica de autoinmunidad y la coincidencia de la trombopenia con la sintomatología infecciosa y constitucional, se optó por la Ig IV por considerarla más segura y con un efecto probablemente más rápido sobre el recuento plaquetario.

En los 2 casos que presentamos de trombopenia grave asociada a MI se sospecha serológicamente una coinfección, por VEB y CMV (caso 1) y por VEB y VHH6 (caso 2), por lo que nos planteamos si una mayor estimulación del sistema

inmunitario por varios virus simultáneamente puede tener implicación en la gravedad de la trombopenia.

Los anticuerpos heterófilos, los más específicos para el VEB, se detectan en un 80-90% de los pacientes mayores de 10 años afectados de MI causada por el VEB y no suelen aparecer en los síndromes mononucleósicos de otra causa. En los menores de 10 años, se detectan en menos del 50%.

El patrón serológico más común en esta situación es: IgG anti-VCA (+/-), IgM anti-VCA (+) e IgG anti-EBNA (-). No se debe diagnosticar una MI únicamente con un resultado positivo de IgM anti-VCA, por cuanto puede tratarse de un falso positivo, ya se utilice la IFI o el ELISA. En esos casos, conviene solicitar una segunda muestra de suero obtenida durante la convalecencia con objeto de demostrar una seroconversión¹¹⁻¹³.

Respecto del CMV, solo la demostración de una seroconversión IgG establece el diagnóstico de infección primaria (caso 1). La detección de IgM no lo hace, ya que puede deberse a la persistencia de títulos tras una infección pasada, a la producción de estos anticuerpos en algunos casos de reactivación (especialmente en pacientes inmunodeprimidos) y al estímulo policlonal por otros virus (Epstein-Barr, herpes humanos 6 y 7 y varicela-zóster)¹⁴⁻¹⁷.

Se considera diagnóstico de infección por VHH6 la aparición de IgM específica, o el aumento de al menos 1,6 veces los títulos de IgG mediante EIA (caso 2). La reactivación induce una respuesta inmunitaria secundaria, con elevación de los niveles de anticuerpos IgG y, raramente, con aparición de IgM. Dichas reactivaciones se producen en los casos de infección por otros virus¹⁸.

Por tanto, los 2 casos que presentamos podrían tratarse efectivamente de coinfecciones, aunque no se pueden descartar otras posibilidades sin haber realizado una carga viral o una avidéz de IgG (muestras no disponibles en nuestros 2 casos): bien la existencia de IgG positivas previas frente a CMV (caso 1) y VHH6 (caso 2), con aparición de IgM por estímulo policlonal/reacción heterotípica, o bien reactivaciones producidas en el contexto de infecciones por otros virus herpes (en este caso VEB).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ming-Han T, Chih-Yi H, Meng-Hsiu Y. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis and risk factor analysis for complications in hospitalized children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2005;38:255-61.
- Chan CW, Chiang AK, Chan KH, Lau AS. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:974-8.
- Jenson HB. Acute complications of Epstein-barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr.* 2000;12:263-8.
- Hsiao CC. Epstein-Barr virus associated with immune thrombocytopenic purpura in childhood: A retrospective study. *Journal of Paediatrics & Child Health.* 2000;36:445-8.
- Jenson HB. Virus de Epstein-Barr. En: Kleigman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editores. *Tratado de pediatría Nelson.* 18.ª ed. Madrid: Elsevier; 2009. p. 1372-7.
- Schiavetti A, Gonfiantini M, Varrasco G, De Pasquale MD, Antonelli L. Atypical Epstein-Barr-Virus Infection in 5-years-old girl. *Minerva Pediatr.* 2009;61:115-7.
- Kooter AJ, Van der Linder PWG, De Klerk G. Acute idiopathic thrombocytopenic purpura in adults following viral infection report of two cases. *The Netherl J of Med.* 2002;60:174-6.
- Winiarski J. Antibodies to platelet membrane glycoprotein antigens in three cases of infectious mononucleosis-induced thrombocytopenic purpura. *Eur J Hematol.* 1989;43:29-34.
- Tanaka M, Kamijo T, Koike K, Ueno I, Nakazawa Y, Kurokawa Y, et al. Specific autoantibodies to platelet glycoproteins in Epstein-Barr virus-associated immune thrombocytopenia. *Int J Hematol.* 2003;78:168-70.
- Monteagudo E, Fernandez-Delgado R, Sastre A, Toll T, Llorca A, Molina J, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010). *An Pediatr (Barc).* 2011;74:414, e1-e8.
- Long Sarah S, Pickering Larry K, Prober Charles G. *Principles and practice of pediatrics infectious disease.* 3th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.
- Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med.* 2000;343:481-92.
- Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. I. Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics.* 1985;75:1003-10.
- Gimeno C, Navarro D, De Oña M, Pérez JL. *Diagnóstico microbiológico de las infecciones por herpesvirus 2005. Procedimientos en microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.*
- Sanchez Echaniz J, Mintegui Raso S, Benito Fernandez J, Corral Carrancejo JM. Mononucleosis syndromes with serology doubly positive to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus. *An Esp Pediatr.* 1996;45:242-4.
- Jee Min P, Jae II S, Jae Seung L. False positive Immunoglobulin M antibody to cytomegalovirus in child with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus infection. *Yonsei Med J.* 2009;50:713-6.
- Ito Y, Shibata-Watanabe Y, Kawada J, Maruyama K, Yagasaki H, Kojima S, et al. Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Coinfection in Three Toddlers With Prolonged Illness. *J Med Virol.* 2009;81:1399-402.
- Bertram G, Dreiner N, Krueger GR, Ramon A, Ablashi DV, Salahuddin SZ, et al. Frequent double infection with Epstein-Barr virus and human herpesvirus-6 with acute infectious mononucleosis. *In Vivo.* 1991;5:271-9.