

Síndromes mononucleósicos

I. Introducción

ALBERTO LIFSHITZ*

Los mononucleosis infecciosa puede ser una enfermedad relativamente nueva; no existen informes sobre enfermedades parecidas sino a partir de fines del Siglo XIX, y el avance más importante en su conocimiento y en el de las relaciones que tiene con otras enfermedades data de hace menos de 50 años. La historia de la mononucleosis infecciosa, el virus de Epstein-Barr y de los trastornos relacionados con ellos constituye una de las epopeyas más fascinantes de entre las aventuras científicas de todos los tiempos.¹

La frecuencia con que la mononucleosis infecciosa se observa en México difícilmente justifica un simposio de la Academia Nacional de Medicina; en efecto, su incidencia parece ser desproporcionadamente baja si se le compara con la de países desarrollados,² pero este mismo hecho amerita ya una reflexión.

Por otro lado, el cuadro clínico de la mononucleosis infecciosa, aunque es más o menos estereotipado, no se puede decir que sea característico. Varias otras enfermedades producen síntomas y signos similares, de manera que se ha generado el término "síndromes mononucleósicos" o "fiebre ganglionar o glandular" (*glandular fever* en Inglés, *Druesenfieber* en alemán) para referirse a este cuadro clínico etiológicamente heterogéneo. Estos trastornos, los "síndromes mononucleósicos", sí se suelen observar con frecuencia en la práctica cotidiana de nuestro país, y plantean retos en el diagnóstico diferencial y en el tratamiento de los pacientes. Más aún, en la medida en que los hospederos y el medio ambiente han sufrido cambios en los últimos años, se ha incrementado el número de pacientes con síndromes mononucleósicos.

Un argumento más para justificar este simposio es que el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa, el virus de Epstein-Barr (EBV) ha resultado un fenómeno biológico fascinante, no sólo en su versatilidad patogénica, su variedad de relaciones con el hospedero y su comportamiento inmunogénico, sino en la cantidad de conocimientos nuevos que ha propiciado cuya importancia trasciende a la de las enfermedades que produce.³ De descubrimiento relativamente reciente, el virus de Epstein-Barr ha permitido entender muchos fenómenos de la naturaleza, aunque a últimas fechas, el interés de los virólogos se ha desviado hacia los virus de moda y el virus de Epstein-Barr se ha estudiado menos intensamente.

El propósito de este simposio es, por lo tanto, analizar las enfermedades que provocan un cuadro clínico similar al de la mononucleosis infecciosa, pero también examinar, aunque sea someramente, el marco de referencia de todas estas enfermedades, o sea la infección por virus de Epstein-Barr.

Referencias

1. De The G. Sobre la pista del cáncer. México: CONACYT, 1987; 274.
2. Damian-Hernández M, Halabe J, Laredo F, Lifshitz A. Fiebre ganglionar: Mononucleosis infecciosa y su diagnóstico diferencial. Medicina Interna de México 1988; 4: 82-7.
3. Henle W, Henle G, Lennete E. Epstein-barr virus. Scientific American 1979. (Reproducido en: Inmunología. Libros de Investigación y Ciencia. Barcelona: Prensa Científica).

Simposio presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 4 de octubre de 1989.

* Académico numerario.

II. Aspectos clínicos

ALBERTO LIFSHITZ
CÉSAR A. AGUILAR-ZARAGOZA

El diagnóstico de mononucleosis infecciosa se fundamenta en su cuadro clínico, en ciertas alteraciones de la morfología de los linfocitos circulantes, y en la presencia de alteraciones serológicas, de las cuales la más conspicua es la de anticuerpos heterófilos.

El cuadro clínico clásico abarca fiebre, dolor faríngeo y linfadenopatía como manifestaciones básicas. Frecuentemente coexisten, además, exantema, hepatomegalia, esplenomegalia y linfocitos atípicos, de manera que se simula el cuadro de una enfermedad maligna. Cualquier trastorno que provoque síntomas similares puede ser denominado síndrome mononucleósico, aunque no sea provocado por el virus de Epstein-Barr y no se acompañe de anticuerpos heterófilos. De hecho, un grupo de casos se califican como "síndromes parecidos a la mononucleosis infecciosa sin anticuerpos heterófilos (infectious mononucleosis-like syndrome)".^{1,2}

Los agentes que más comúnmente producen el síndrome son, desde luego, el virus de Epstein-Barr en la mononucleosis clásica, el citomegalovirus, el virus del herpes simple, el de la inmunodeficiencia humana, el de la rubéola y los adenovirus.³

Entre los casos cotidianos, hay muchos en los que no se llega a hacer el diagnóstico etiológico, sea porque no se tienen los recursos para estudiarlos, porque el agente es elusivo, o porque, como sucede frecuentemente, el cuadro se limita antes de que se perciba la necesidad de profundizar en el diagnóstico etiológico preciso.

La lista de enfermedades capaces de causar un síndrome mononucleósico es muy grande (Cuadro I), e incluye trastornos de muy diversa naturaleza. En la mayor parte de ellos el diagnóstico diferencial es relativamente sencillo con los datos clínicos y algunos exámenes elementales de laboratorio. La faringitis es uno de los elementos característicos del síndrome y, a veces, el único realmente notable. Los datos que sugieren que una faringitis se relaciona con mononucleosis infecciosa son el que se acompañe de crecimientos ganglionares extrayugulares, que se asocie con petequias palatinas y que ocurra en adolescentes o en adultos jóvenes. En cambio, son datos en contra de que una faringitis se deba a mononucleosis infecciosa el que se acompañe de tos, rinorrea o congestión nasal.⁴

* Ambos autores. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Cuadro I

Causas de síndrome mononucleósico y enfermedades con las que se puede confundir

Causas

Infecciones por:

- Virus de Epstein-Barr
- Citomegalovirus
- Toxoplasma
- Virus de la inmunodeficiencia humana
- Rubéola
- Adenovirus
- Herpes

Diagnóstico diferencial con:

Tuberculosis	Meningococcemia	Yersiniosis
Hepatitis	Tifoidea	Rasguño de gato
Triquinosis	Estreptococcia	Linfogranuloma
Paludismo	Brucelosis	venéreo
Endocarditis	Tularemia	Sífilis
Lupus sistémico	Enfermedad de	Leptospirosis
Poliarteritis	Lyme	
nodosa	Enfermedad de Still	

El virus de Epstein-Barr se ha visto implicado en una gran cantidad de enfermedades,⁵⁻⁹ de manera que ha sido objeto de estudio desde muchos puntos de vista. Sólo hay argumentos sólidos para sospechar su participación en la mononucleosis infecciosa, en el linfoma de Burkitt, en el carcinoma nasofaríngeo y en ciertas enfermedades linfoproliferativas que ocurren en pacientes con inmunodeficiencias.

Se ha propuesto que el tipo de trastorno que provoca el virus es un marcador del grado de desarrollo socioeconómico de una sociedad, de la misma manera como puede ocurrir con el virus de la hepatitis B. Esto se fundamenta probablemente en que las condiciones socioeconómicas determinan la edad a que los sujetos se exponen por primera vez al virus y este hecho, a su vez, propicia el que se desarrolle una u otra enfermedad. En los países africanos y asiáticos de muy bajo nivel de desarrollo, el primer contacto con el virus es muy temprano, y esto propicia la aparición de linfoma de Burkitt en África y de carcinoma nasofaríngeo en Asia. En países desarrollados, como Estados Unidos y la mayor parte de los europeos, el contacto tardío, en la adoles-

cencia, propicia que el cuadro clínico predominante sea el de la mononucleosis infecciosa. Desde el punto de vista del virus de Epstein-Barr, México es un país con un nivel intermedio de desarrollo en el que el contacto con el virus no ocurre tan temprano como para provocar linfomas de Burkitt o carcinomas nasofaríngeos ni tan tardíamente como para producir mononucleosis infecciosa, sino que suele provocar una infección inaparente o subclínica.

Unas palabras finales sobre el llamado "síndrome de fatiga crónica", que tal vez debería denominarse "síndrome de astenia crónica". La infección por virus de Epstein-Barr es, como muchas otras infecciones virales, crónica, en el sentido de que el virus permanece dentro del hospedero por tiempo indefinido, la mayor parte de las veces sin causar daño.

Al menos desde 1950 se vienen identificando casos de mononucleosis infecciosa sintomática crónica o re-

currente.¹⁰ En los últimos tiempos se ha generado una gran controversia, sobre todo a partir de dos trabajos publicados en *Annals of Internal Medicine* en 1985,^{10,11} que han sido seguidos por un gran número de informes relacionados con una serie de síntomas inespecíficos que se intentaron atribuir a una infección crónica por el virus de Epstein-Barr, en virtud de ciertos indicios serológicos. Un estudio controlado con placebo, doble ciego y cruzado, demostró que el aciclovir no tiene ningún efecto en el tratamiento del síndrome de astenia crónica¹² y que la respuesta subjetiva al placebo fue tan alta como de 35 por ciento. Con el fin de evitar que se califiquen como síndrome de astenia crónica muchos casos de depresión, cáncer, infecciones bacterianas crónicas y algunos más se ha propuesto un criterio diagnóstico¹³ que se muestra en el cuadro II y al que habrá que referirse en el futuro para cualquier estudio adicional.

Cuadro II

Definición de caso del síndrome de fatiga (astenia) crónica

Deben llenarse los criterios mayores 1 y 2, 6 ó más de los 11 criterios sintomáticos y dos o más de los tres criterios físicos. O bien, además de los criterios mayores 1 y 2, 8 de los 11 criterios sintomáticos.

Criterios mayores

1. Inicio agudo de fatiga debilitante o fatigabilidad fácil, persistente o con recaídas, en una persona sin antecedentes de síntomas similares, que no mejora con el reposo en cama y que es de suficiente magnitud como para reducir el nivel de actividad del paciente por debajo de 50 por ciento de lo que realizaba antes de enfermarse, por un período de por lo menos 6 meses.
2. Exclusión de cualquier otra condición clínica que pueda provocar síntomas similares, si es necesario por medio de estudios de laboratorio o gabinete.

Criterios menores

Criterios sintomáticos

1. Febrícula
2. Dolor faríngeo
3. Adenopatía cervical o axilar dolorosa
4. Debilidad muscular generalizada inexplicada
5. Mialgias o incomodidad muscular
6. Fatiga generalizada prolongada (24 horas o más) después de algún esfuerzo
7. Cefalea
8. Artralgias migratorias sin flogosis
9. Síntomas neuropsicológicos (escotomas, fotofobia, confusión, etc.)
10. Trastorno del sueño
11. Descripción de que los principales síntomas se desarrollaron en un período de unas horas a unos cuantos días

Criterios físicos

1. Febrícula
2. Faringitis no exudativa
3. Adenopatías cervicales o axilares, palpables y dolorosas

Con este criterio, el síndrome de astenia crónica por virus de Epstein-Barr, si es que existe, es muy poco frecuente.

Aplicando estos criterios a un grupo de pacientes con astenia prolongada,¹⁴ sólo 6 casos se ajustaron a la definición de caso; en el resto se encontraron diversas causas médicas o psiquiátricas de la astenia.

La vieja aspiración de los clínicos de encontrar una explicación sencilla para la gran cantidad de casos que enfrentamos con síntomas inespecíficos, va a tener que seguir esperando.

Referencias

1. Horwitz CA, Henle W, Henle G et al. Heterophil-negative infectious mononucleosis and mononucleosis-like illnesses. *Am J Med* 1977; 63: 947-57.
2. Bergman MM, Gleckman RA. Heterophil-negative infections mononucleosis-like syndrome. *Postgraduate Medicine* 1987; 81: 313-26.
3. Damian-Hernández M, Halabe J, Laredo F, Lifshitz A. Fiebre ganglionar: mononucleosis infecciosa y su diagnóstico diferencial. *Medicina Interna de México* 1988; 4: 82-7.
4. Aronson MD, Kimaroff AL, Pass TM, Ervin CT, Branch WT. Heterophil antibody in adults with sore throat. Frequency and clinical presentation. *Ann Intern Med* 1982; 96: 505-8.
5. Schooley RT. Epstein-Barr virus. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 1989; 2: 267-71.
6. Jones JF, Shurin S, Abramowsky C et al. T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* 1988; 318: 733-41.
7. Hanson CA, Frizzera G, Patton DF et al. Clonal rearrangement for immunoglobulin and T-cell receptor genes in systematic Castleman's disease: association with Epstein-Barr virus. *Am J Pathol* 1988; 131: 84-91.
8. Robinson JE, Brown N, Andiman W et al. Diffuse polyclonal B-cell lymphoma during primary infection with Epstein-Barr virus. *N Engl J Med* 1980; 302: 1293-7.
9. Sakamoto K, Freed HJ, Purtilo DT. Antibody responses to Epstein-Barr virus in families with the X-linked lymphoproliferative syndrome. *J Immunol*. 1980; 125: 921-5.
10. Straus SE, Tosato G, Armstrong G et al. Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr virus infection. *Ann Intern Med* 1985; 101: 7-16.
11. Jones JF, Ray G, Minnich H, Hicks MJ, Kibler R, Lucas DO. Evidence for active Epstein-Barr virus infection in patients with persistent, unexplained illnesses: elevated anti-early antigen antibodies. *Ann Intern Med* 1985; 102: 1-7.
12. Straus SE, Dale JK, Lawley TM, Preble O, Blease RM, Hallahan C, Henle W. Acyclovir treatment of the chronic fatigue syndrome: lack of efficacy in a placebo controlled trial. *N Engl J Med* 1988; 319: 1692-8.
13. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM et al. Chronic fatigue syndrome; a working case definition. *Ann Intern Med* 1988; 108: 387-9.
14. Manu P, Lane TJ, Mathews Da. The frequency of the chronic fatigue syndrome in patients with symptoms of persistent fatigue. *Ann Intern Med* 1988; 109: 554-6.

III. El laboratorio en el diagnóstico de los síndromes mononucleósicos

ALEJANDRO REYES-ARGUELLES*

Estudios serológicos. Ante la sospecha de infección aguda por el virus de Epstein-Barr (VEB), la prueba de laboratorio que sigue siendo la primera indicación es la investigación de anticuerpos heterófilos. Estos anticuerpos, capaces de aglutinar eritrocitos de carnero aún después de adsorberse con eritrocitos de cobayo, se presentan en los primeros días del cuadro sintomático y desaparecen semanas después de la resolución de la infección. Estas características hacen que, a pesar de ser inespecíficos del VEB, tengan un importante valor clínico.

Existen adicionalmente una serie de sistemas antígeno-anticuerpo (Ag-Ac) que sí son específicos del VEB. Cada uno de los antígenos del virus: en el capsido viral (ACV), los tempranos difuso y restringido (EA-D Y EA) y el nuclear (EBNA), son capaces de inducir respuestas inmunológicas humorales en los individuos infectados por el VEB. Su detección es impráctica puesto que, amén de ser técnicamente complicada, la mayoría de estos anticuerpos alcanzan títulos detectables hasta varias semanas después de la instalación de las manifestaciones clínicas y persisten elevados por varios años. Esta característica les resta importancia diagnóstica dado que no es infrecuente que la infección por VEB sea asintomática o confundida con cuadro gripal en el pasado. De este modo, el hallazgo de anticuerpos específicos del VEB puede conducir a que se establezca erróneamente un diagnóstico de infección por VEB en un paciente que tuvo la infección en el pasado. La figura 1 muestra la evolución de los títulos de los distintos anticuerpos anti VEB. En el caso de la infección crónica por VEB, la serología tampoco aporta información de mayor utilidad. Por el contrario, con base en el hallazgo de algunos de los anticuerpos ya descritos, se establecen diagnósticos de infección crónica por el VEB en forma exagerada. Cuando mediante estudios amplios se han comparado los títulos de anticuerpos anti VEB de sujetos con "fatiga crónica" con quienes no la tienen, se han observado niveles de anticuerpos anti ACV significativamente más elevados en los sujetos con el síndrome. De modo semejante, en sujetos con fatiga crónica hay un porcentaje mayor con

* Académico numerario. Laboratorios Clínicos de Puebla.

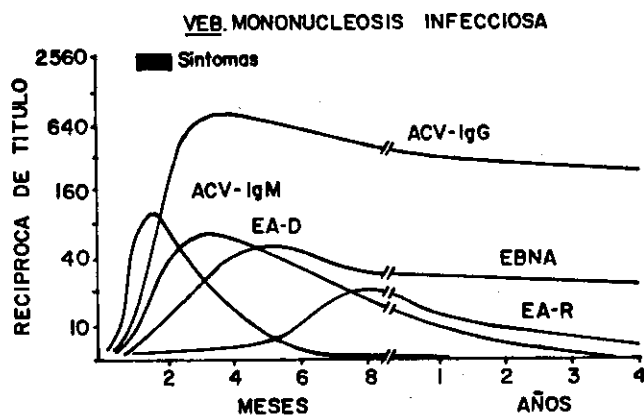


Figura 1.

títulos de anticuerpos anti EBNA (85% contra 50%) elevados que en los que no tienen el síndrome y, en los primeros, los títulos de anti EA-R parecen persistir por mayor tiempo. La coexistencia de estos hallazgos con elevaciones de IgE sérica parecerían indicar los verdaderos casos de "síndrome de fatiga crónica". Otras causas menos frecuentes de mononucleosis son la toxoplasmosis y las infecciones herpéticas, principalmente la causada por el citomegalovirus. Desde el punto de vista del laboratorio, el diagnóstico de estas infecciones se establece, o se descarta, mediante la demostración, o no, de anticuerpos séricos específicos. En el caso de la toxoplasmosis y de los virus del herpes simple I y II, la infección aguda o reciente cursa con elevaciones de anticuerpos de isotipo IgM y/o con aumentos importantes de la cantidad de anticuerpos de la clase IgG. La sola demostración de títulos altos de anticuerpos IgG (o totales) contra estos agentes no establece diagnóstico de infección activa puesto que, como se observa en la figura 2, estos anticuerpos pueden persistir con títulos altos por muchos años.

En el caso de la infección por citomegalovirus, la demostración de anticuerpos totales contra el mismo, en ausencia de otras causas de mononucleosis, es muy sugestiva del diagnóstico etiológico puesto que los títulos de estos anticuerpos tienden a disminuir rápidamente después de la resolución del cuadro clínico.

Estudios celulares. La demostración de "virocitos", "linfocitos irritativos" o linfocitos "reactivos" en un extendido de sangre periférica es, como ya se mencionó, uno de los elementos de diagnóstico de los síndromes mononucleósicos. Contra lo que comúnmente se piensa, sobre todo en la infección por el VEB, que estos

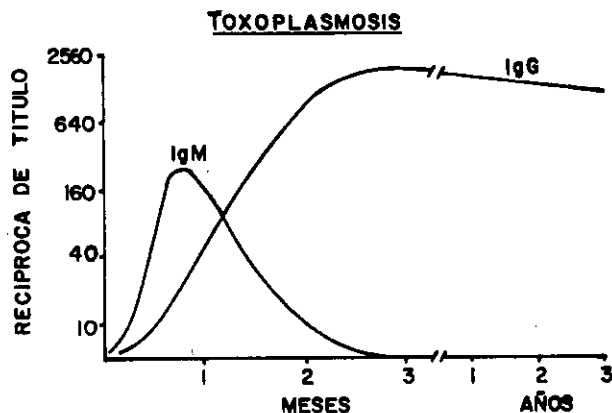


Figura 2.

linfocitos sean células B infectadas por el VEB, en realidad son células T activadas por las células B infectadas que, como resultado de la infección, expresan neo-antígenos en su superficie.

Cuando se analiza el fenotipo de estas células de morfología anormal se encuentran dos poblaciones celulares diferentes. La más abundante expresa los antígenos CD2, CD3 y CD8 (células supresoras/citotóxicas) y el resto expresa CD2, CD3 y CD4 (células cooperadoras/inductoras). Ambas poblaciones están aumentadas en relación a lo normal pero el incremento es más marcado en la población citotóxica/supresora. Como resultado existe una inversión transitoria del cociente CD4/CD8 en estos pacientes, que se distingue fácilmente de la inversión que se observa en inmunodeficiencia porque, en mononucleosis, no hay linfopenia T.

La desaparición de los "virocitos" coincide con la normalización del cociente CD4/CD8 e indica, muy confiablemente, la resolución del proceso infeccioso.

Referencias

1. Jones JF, Straus SE. Chronic Epstein-Barr virus infection. *Ann Rev Med* 1987; 38: 195.
2. Merlin TL. Chronic mononucleosis: Pitfalls in the laboratory diagnosis. *Human Pathol* 1986; 17: 2.
3. Wielaard F, Gruithuijse H, Duermeyer W et al. Diagnosis of acute toxoplasmosis by an enzyme immunoassay for specific IgM antibodies. *J Clin Microbiol* 1983; 17: 6.
4. Kibler R, Lucas DO, Hicks MJ et al. Immune function in chronic Epstein-Barr virus infection. *J Clin Immunol* 1985; 5: 46.
5. Murray RJ, Gregory CD, Moss DJ et al. Requirements for recognition of Epstein-Barr virus infected target cells by human cytotoxic T lymphocytes. En *Progress in immunology VII*. Berlin Melchers F. Springer 1989; 939-945.

IV. Ganglio linfático en el síndrome mononucleósico

LETICIA RODRÍGUEZ-MOGUEL*

El término de síndrome mononucleósico se refiere a un grupo heterogéneo de infecciones virales, entre las que destacan, además del virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), herpes simple, *toxoplasma gondii*, virus de la inmunodeficiencia humana, rubeola y adenovirus.^{1,2}

El VEB causa más del 90 por ciento de los casos, CMV ocasiona alrededor del 5 al 7 por ciento y *toxoplasma gondii* menos del 1 por ciento. En algunos casos no es posible determinar el agente causal y excepcionalmente el dilantin puede simular a la mononucleosis infecciosa.³ Los datos clínicos que caracterizan al síndrome son la fiebre y la adenomegalia generalizada, sin embargo, son comunes la faringitis, la esplenomegalia y la presencia de linfocitos "atípicos" en la sangre periférica.^{1,2,4} Estos linfocitos "atípicos" son células grandes, con citoplasma basófilo y gránulos azurófilos,⁵ que resultan de la proliferación de células T, principalmente de tipo citotóxico-supresor con fenotipo CD 8.

El diagnóstico de estas infecciones generalmente depende de los hallazgos serológicos y consiste en la detección de anticuerpos específicos contra el virus y de anticuerpos heterófilos. Estos últimos se determinan con la prueba de Paul-Bunnell-Davidsohn, que es muy confiable para el diagnóstico de mononucleosis infecciosa (MI).^{2,3}

Los casos de MI que requieren de la consulta del patólogo son poco frecuentes y corresponden a aquellos pacientes con evolución atípica, en los que se sospecha un linfoma o la etiología viral es poco aparente.⁷ Esta evolución atípica generalmente es secundaria a procesos infiltrativos o autoinmunes originados por el VEB.³ En virtud de que este virus causa la gran mayoría de los casos de síndrome mononucleósico, me permitiré comentar especialmente las expresiones clínico-patológicas de la infección por el VEB en el tejido linfoide, su distinción de otras linfadenopatías reactiva y de diversos tipos de linfoma.

Las expresiones clínico-patológicas del tejido linfoide secundarias a la infección por el VEB se dividen en tres grupos, según las características clínico-patológicas que predominan: a) transformación y proliferación linfoide, b) hiperplasia histiocítica con hemofago-

citosis y c) necrosis extensa. Desde luego éstas no son categorías rígidas y algunos casos presentan más de un cambio.^{8,9}

Los procesos que se caracterizan por transformación y proliferación linfoide incluyen, además de la mononucleosis infecciosa, al linfoma de Burkitt, la hiperplasia difusa polimórfica B, al linfoma difuso polimórfico B y a la hiperplasia linfoide pulmonar,⁸ por motivos obvios sólo será analizada la primera.

La proliferación linfoide característica de la MI, tiene lugar en los ganglios linfáticos, el bazo y en el tejido linfoide asociado al intestino, incluyendo las amígdalas y las placas de Peyer. La médula ósea, sitio de origen de los linfocitos B, sólo participa en forma mínima. Por otra parte, la población linfoide que se observa en la sangre periférica, órganos viscerales y sistema nervioso central, se origina en tejidos linfoides diferentes a la médula ósea.³

El espectro morfológico de la MI en los ganglios linfáticos, varía de alteraciones francamente benignas a otras muy floridas sugestivas de malignidad.⁷ La característica más relevante es la expansión de la zona paracortical por la proliferación de inmunoblastos, linfocitos y células plasmáticas en varias etapas de maduración;⁸ (Figura 1 y 2) a veces los inmunoblastos pueden simular células de Reed-Sternberg.¹⁰ Según algunos autores el patrón mixto de proliferación (folicular y paracortical) con folículos muy notables es el más común, sin embargo, en la experiencia de otros,⁸ los centros germinales son escasos y poco aparentes.

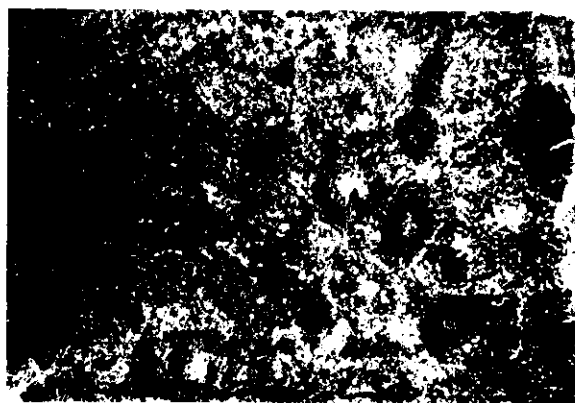


Figura 1. Ganglio linfático. Expansión acentuada de la zona paracortical cuya apariencia es "moteada". Nótese la presencia de folículos linfoides reactivos poco aparentes (HyE, 2.5x).

* Departamento de Patología. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

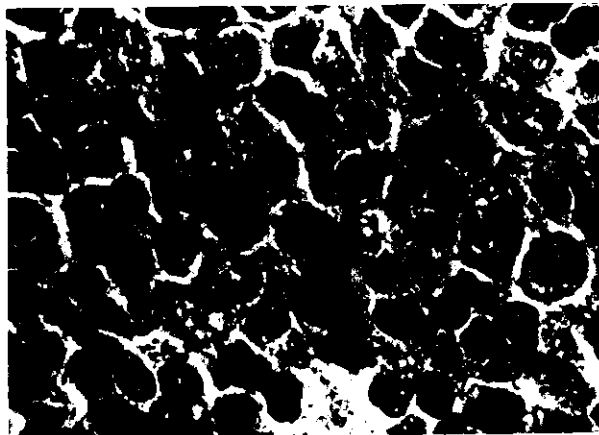


Figura 2. Ganglio linfático. Detalle de la zona paracortical con un espectro de células linfoides transformadas, inmunoblastos y células plasmáticas. El inmunoblasto de la extrema derecha es binucleado y simula una célula de Reed-Sternberg.

La expansión paracortical ocasiona alteración, más que pérdida de la arquitectura con conservación de los sinusoides que frecuentemente están dilatados, con linfocitos reactivos (células de Downey) e inmunoblastos.^{7,11} La necrosis ocurre en la mayoría de los casos y generalmente es unicelular.⁸

El grado de transformación de las células linfoides (atipia citológica) es variable y cuando es intensa o los inmunoblastos forman nódulos o mantos, pueden originar el diagnóstico erróneo de linfoma. Los datos que apoyan la posibilidad de MI son la presencia de folículos reactivos residuales, la apariencia "noleada" de la zona paracortical, los cambios sinusoidales y la conservación por lo menos parcial de la arquitectura reticulínica. También son útiles, el polimorfismo de las células transformadas y la presencia de células B monocitoides por lo menos en algunas áreas.^{7,12}

El conocimiento de los datos clínicos, el procesamiento correcto de los especímenes con preparación de improntas y fijación adecuada (idealmente con B5) que permita el reconocimiento y la aplicación estricta de los criterios mencionados, pueden evitar el diagnóstico de linfoma. Por otra parte los linfomas no Hodgkin suelen presentar atipia citológica más intensa, que ocurre en mayor número de células lo que les confiere una imagen más monótona.

La distinción entre MI y la enfermedad de Hodgkin generalmente es sencilla y se basa fundamentalmente en el reconocimiento del fondo reactivo característico en la MI y la apariencia inactiva de las células

linfoides que acompañan a la enfermedad de Hodgkin.^{7,11}

La imagen morfológica de los ganglios linfáticos con MI, es indistinguible de la linfadenopatía postvacunal, de otras linfadenopatías virales como las causadas por herpes zoster y CMV.^{13,15} Sin embargo estas dos últimas pueden ser separadas por la identificación de las inclusiones virales.¹⁵

Gowing¹⁴ describió la semejanza de la MI con la linfadenopatía por hidantoinatos, sin embargo, otros autores¹¹ han enfatizado que la presencia de eosinofilia en los ganglios linfáticos y la sangre periférica ayudan a separar esta última.

En ocasiones la infección por VEB puede manifestarse como hiperplasia histiocítica con hemofagocitosis, que generalmente se asocia a un cuadro clínico agresivo, con frecuencia mortal. Se ha informado la asociación con proliferación inmunoblástica, hipoplasia linfóide o necrosis.^{8,9} La hiperplasia histiocítica y la hemofagocitosis parecen ser un epifenómeno de origen incierto; se ha sugerido que la producción exagerada de linfocinas, podrían estimular la proliferación de los histiocitos, así como su activación lo que ocasionaría la fagocitosis.¹⁶

Excepcionalmente la infección por VEB se manifiesta con necrosis extensa del tejido linfóide, de la médula ósea, el hígado y otros órganos; estos casos comúnmente son mortales por infecciones de gérmenes oportunistas, insuficiencia orgánica múltiple o hemorragia. Se han sugerido dos hipótesis para explicar el fenómeno necrosante, a) que la infección sea predominantemente permisiva en las células B y b) que este fenómeno se origine de una actividad citotóxica anormal contra diversos tipos de tejido.⁸

Referencias

1. Halabe Cherem J. Mononucleosis infecciosa. En: Kumate J: Manual de Infectología. México: Cervantes Méndez, 1988.
2. Cheeseman SH. Infectious Mononucleosis. Sem in Hematology 1988; 25: 261-268.
3. Purtilo DT. Immunopathology of infectious mononucleosis and other complications of Epstein-Barr virus infections. Pathol Ann Part I 1980; 15: 253-299.
4. Horwitz Ch, Henle W, Henle G et al. Clinical and laboratory evaluation of cytomegalovirus-induced mononucleosis in previously healthy individual. Report of 82 cases. Medicine 1986; 65: 124-134.
5. Shiftan TA, Mendelson J. The circulating atypical lymphocyte. Human Pathol 1973; 9: 51-61.
6. Tomkinson BE, Wagner DK, Nelson DL et al. Activated lymphocytes during acute Epstein-Barr virus infection. J Immunol 1987; 139: 3802-3807.
7. Childs CC, Parham DM, Berard CW. The spectrum of morphologic changes simulating. Rymphoma in lymphnodes and tonsils. Am J Surg Pathol 1987; 11: 122-132.
8. Frizzera G. The clinico-pathological expressions of Epstein-Barr virus infection in lymphoid tissues. Urichows Arch B 1987; 53: 1-12.

9. Sullivan JL, Woda Ba, Herrod Hg et al. Epstein-Barr virus associated hemophagocytosis syndrome: Urological and immunopathological studies. *Blood* 1985; 65: 1097-1104.
10. Salvador AG, Harrison EG, Kyle Ra. Lymphadenopathy due to infectious mononucleosis: its confusion with malignant lymphoma. *Cancer* 1971; 27: 1029-1040.
11. Dorfman RF, Warnke R. Lymphadenopathy simulating the malignant lymphomas. *Human Pathol* 1984; 5: 519-550.
12. Nathwani BN, Brynes RK. Reactive immunoblastic proliferations. *Semin Diagn Pathol* 1988; 5: 317-328.
13. Hartsock RJ. Postvaccinal lymphadenitis. Hyperplasia of lymphoid tissue that simulates malignant lymphomas. *Cancer* 1968; 21; 632-649.
14. Gowing NFC. Infectious mononucleosis; Histopathologic aspect. In: *Pathology Annual*. New York: Sommers SC-Appleton, 1975; 10: 1-20.
15. Vago JF, Titman WE, Swerdlow SH. CMV-associated lymphadenopathy in the normal host: A histopathologic and immunophenotypic description (abstract). *Lab Invest* 1989; 60: 100 A.
16. Jaffe ES, Costa J, Fauci AS et al. Malignant lymphoma and erythrophagocytosis simulating malignant histiocytosis. *Am J Med* 1983; 75: 741-749.

