

MONONUCLEOSIS INFECCIOSA

ETIOLOGIA

És una enfermetat vírica produïda pel virus d'Epstein-Barr. Aquest és de la família de l'*herpesvirus*, conté ADN espiroidal infectiu. El virus té un envolcall que li permet introduir-se a les cèl.lules amb relativa facilitat per endocitosi. El VEB (virus Epstein-Barr) infecta principalment cèl.lules epitalials de la orofaringe, que provoca faringitis, on es replicarà. Més tard infectarà específicament limfocis B. Aquest tene un receptor de membrana específic (CD21 o CR2) per la porció C3 del complement, doncs bé, aquest receptor el fa servir el VEB per identificar els limfos B.

Segons la cèl.lula que infecti procedirà de forma diferent:

- ! EPITALIALS=> S'introdueix dins a través de la membrana i les infecta modificant el genoma de la cèl. amb el seu per a la seva replicació. Després de la formació de nous virions infectius surt de la cèl.lula per lisi per exticció de membrana.
- ! LINFOCITS B=> El VEB penetra a les cèl. gràcies al receptor CD21. Una vegada a dins deixan el *EPISOMA* (ADN circular) dins el nucli de la cèl.lula pero sense unir-lo al genoma d'aquesta. Així aconseguix quedar-si en estat de latència durant tota la vida. En aquest procés el VEB dóna la facultat al limfocit de poder dividir-se sense límits; d'aquest fenomen en diuen *INMMORTALITZACIÓ DE LINFOCIT*. Només es desenvoluparà dins dels limfocits si la infecció es molt recent y molt aguda o per altres factors externs que encare en l'actualitat es desconeixen. Durant l'estat de latència no és infectiu.

En persones sanes és possible el cultivar el VEB amb relativa facilitat, sempre que hagi estat en contacte amb el virus, i es podrà fer durant tota la vida de l'individu. En persones immunodeprimides és més facil de cultivar ja que el percentatge de la carrega vírica, normalment, ha estat més alta.

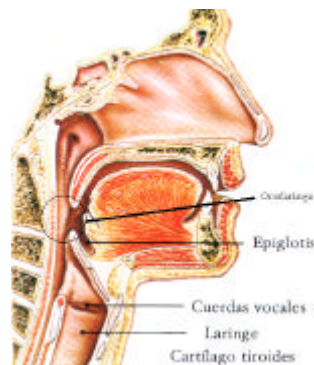
Avuí en dia es considera de tipus aguda (ràpida) y de bon pronòstic. No acostuma a donar complicacions greus y en cas de doanr-les normalment ho fa en un procés crònic de la malaltia. Però es difícil arribar a una cronificació ja que es considera autolimitat (remet sola).

L'única via d'entrada o trasmició coneguda és a partir de la saliva en contacte íntim, d'aquí que en diuen el la **malaltia del petó**. En un principi es pensava que es podia encomanar per contacte però només s'ha pogut identificar la trasmició a partir de la saliva y algún cas aïllat en nens petits que escreu que podria ser par contacte feco-oral en guarderías,...

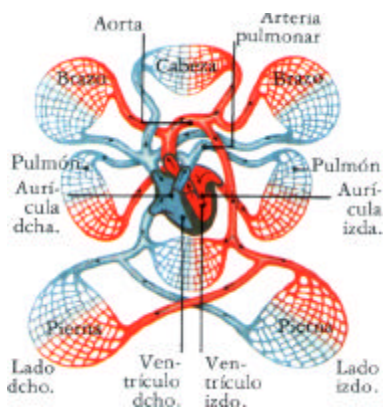
Una vegada dins infectarà directament les èl.lules de la faringe (epitalials) on es replicarà. Aquí provocarà febres, odinofàgia (dolor al deglutar) i faringitis. Per observació etiològica es pot confondre

per una infecció d'*estreptococos pyogenes*, degut al tipus d'inflamació i la posterior inflamació de ganglis darrera de les orelles. Un cop s'hagi replicat passarà al torrent sanguini infectant limfocits B els quals es veuran augmentats donant una leucocitosis atípica (que més endavant s'explicarà) i adenopaties (darrera de les orelles i els ganglis inguinals), possibles hepatomegalia y una esplenomegàlia. Com a part final i complicació pot arribar a infectar el sistema nerviós central però sense importància clínica. Normalment no dona complicacions y acaba seroconvertit per si sola sense més importància. S'ha de tenir en compte que es una patologia que de vegades és subclínica o passa com un síndrome gripal sense arribar-se a sospitar de la presència del VEB.

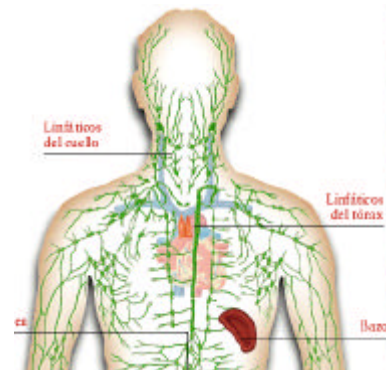
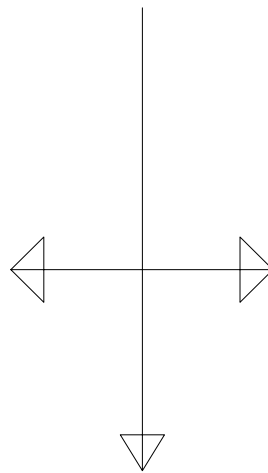
Normalment té més incidència en adolescents i es comprenen les edats de 30-50 anys com la població que més casos s'ha observat.



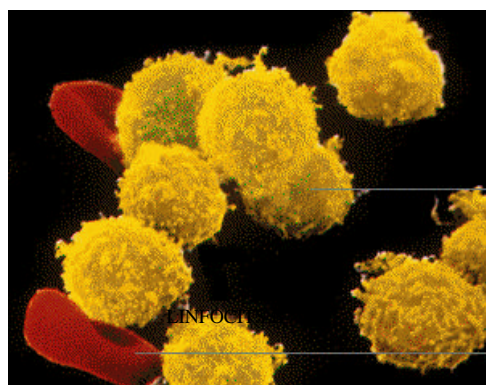
OROFARINGE



CIRCULACIÓ



GANGLIS LINFÀTICS I MELSA



Linfocitos en la circulaci3n sanguinea

Gl3bulos rojos

QUADRE CLÍNIC

La mononucleosis infecciosa té una simptomatologia clara en el cas exposat. El nen de 13 anys es troba dins del grup d'incidència més alt amb:

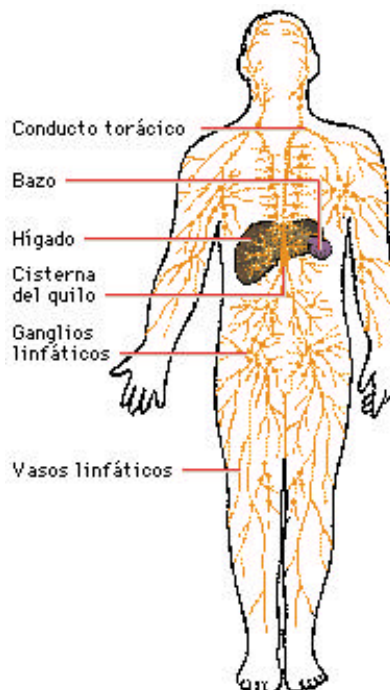
MAL DE COLL INTENS=> Degut a que és el punt on afecta la primoinfecció (la infecció en primer estadi), en les cèl.lules epitalials de la orofaringe. Es fa la replicació i és on es dona la inflamació dolorosa. Això també pot comportar la *odinofagia* (dolor en la deglució).

FEBRE=> Degut a la replicació i la perdua de cèl.lules, amb una reacció del cos per combatre el virus. Aquest dos símptomes solen apareixer en el moment de la faringitis.

MAL DE CAP I ASTENIA=> Degut al síndrome gripal que és característic de la mononucleosis infecciosa.

AMIGDALITIS=> Degut a la infecció de la orofaringe es dona inflamació de les amigdales ja que és una barrera defensiva contra tot tipus d'infecció que ha de penetrar a les vies respiratòries. Així s'inflamen per la lluita contra l'infecció del virus a les cèl.lules epitalials de la faringe. De vegades es pot observar, a part de la tumefacció i la inflamació, unes taques al paladar.

ADENOPATIES CERVICALS=> Degudes a l'atac del virus quan passa a la sang i la linfa a través dels teixits ja que són els més propers al lloc de la primoinfecció. En una infecció per l'*estreptococos pyogens* també s'inflamen els ganglis submaxilars i pot ser una manera de diferenciar una de l'altra. En el moment que el VEB passa a la sang també pot infectar i inflamar altres ganglis de tot el cos, en particular, els més notoris després dels del coll són els inguinals.



ESPLENOMEGALIA=> L'inflamació de la melsa és degut al treball que té per eliminar els limfocits B atípics. Això provoca una hipertrofia important que també s'inflama per l'atac del VEB. En procesos prolongats de l'enfermetat podria ser important una esplectomia ja que pot arribar a tal inflamació que podria reventar amb un cop donant gran hemorràgies per la vascularitat de la melsa.

Aquest són els casos més comuns en la mononucleosis infecciosa, però un estadi prolongat, una cronicació o un desenvolupament més agressiu podria arribar a afectar òrgans més importants com podrien ser fetge, sistema nerviós central,...

A nivell sanguini pot afectar donant formules leucocitaries anormals, leucocitosis, neutropenia i altres tipus d'afeccions anormals de les quals parlarem més endavant en l'importancia hemetològica.

Tabla 30-3. Hallazgos clínicos en 106 casos de mononucleosis infecciosa

	N.º de casos	%
Linfadenopatía	101	95,3
Fiebre	93	87,7
Faringitis	64	60,4
sin membrana	50	47,2
con membrana	14	13,2
Esplenomegalia	51	48,1
Dolor de cabeza	26	24,5
Hepatomegalia	24	22,6
Postración	11	10,4
Vómitos	10	9,4
Dolor abdominal	8	7,6
supraumbilical	6	5,7
infraumbilical	2	1,9
Rigidez o dolor de nuca	6	5,7
Erupción cutánea	5	4,7
Epistaxis	3	2,8
Ictericia	3	2,8
Pérdida de peso	2	1,9
Diarrea	2	1,9
Dolores artríticos	2	1,9
Púrpura	2	1,9
Gingivitis	2	1,9
Convulsiones	1	0,9
Odontalgia	1	0,9
Albuminuria	14	13,2
Reacción de sífilis positiva	3	2,8
Recaídas (de 17 días a los 2 meses)	7	6,5
Recidiva (1 año)	1	0,9

Per algun tipus de factors mediambientals, ètnics i individuals de cada pacient, la mononucleosis infecciosa pot arribar a donar tumors (burkit) o leucèmies, però són casos aïllats casi sense incidència.

Normalment el síndrome gripós fa unes febre fins a 40°C i la faringitis s'ha de tractar de forma ràpida i eficaç ja que usualment és molt abultada i pot obstruir les vies respiratòries donant hipoxia moderada.

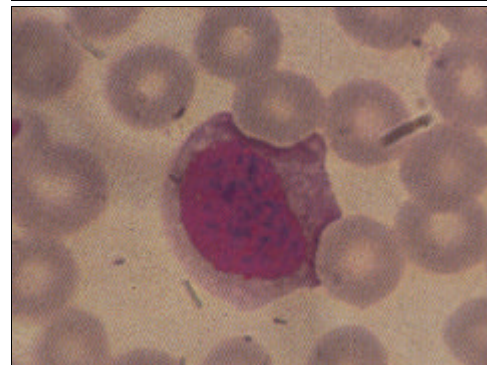
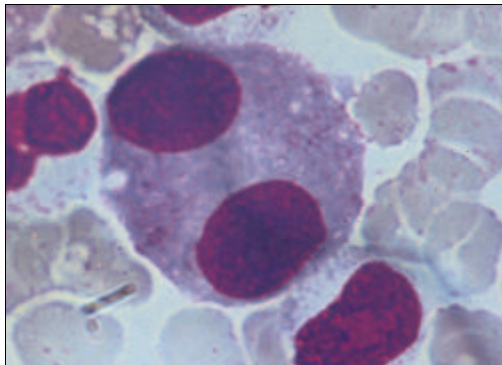
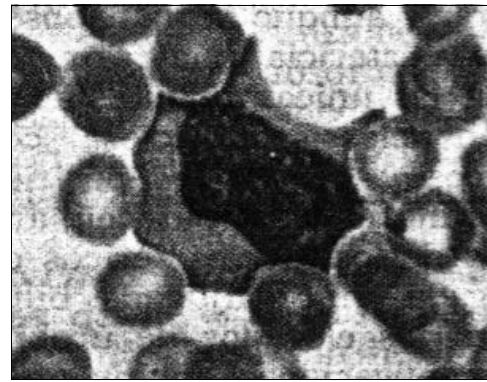
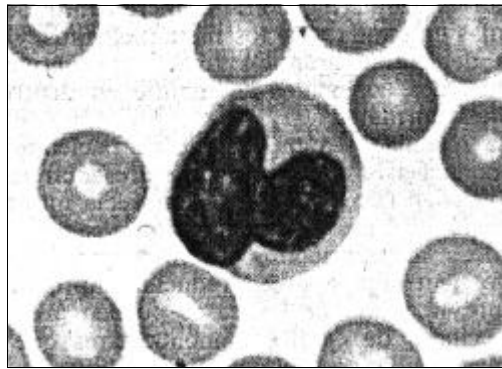
El metge ha de distingir entre la mononucleosis infecciosa i una infecció bacteriana ja que la gran incidència es troba en nens que són una població propensa a patir infeccions de vies altes de tipus bacterià. Si es tractes amb antibiòtics i l'evolució no millorés en els tres primers dies el metge ha de demanar probes per poder determinar o descartar la mononucleosis. Demanarà un hemograma i el test de Paul-Bunnell.

PUNT DE VISTA HEMATOLÒGIC

Direm que és un procés LINFOPROLIFERATIU AUTOLIMITANT que cursa amb limfocits anòmals i Ac heteròfils.

En un frotis s'obstrvarà un quadre limfocitari amb elements mononuclears de caracter basòfil. A les cèl.lules anomeles en direm cèl. *Pfeiffero Downey* que són limfocits T_{supresor} de tipus CD3 i CD8 que són reactius contra els limfocits B infectats. Si els línfos T_s no poden inhivir als B direm que ens trobem en una fase de *linfoproliferació fulminant*.

Si per contra hi ha un excés de la funció dels línfos T_s s'arribarà a una HIPOGLUBINÈMIA.



Normalment es troben del 60-90% de limfòcits atípics en la fórmula leucocitària (que es poden confondre amb cèl. de leucèmies agudes per la morfologia d'aquest). Mesuren de 15-20 Fm amb una citoplasma blabós (basòfil) que envolcalla a les cèl.lules del voltant amb protuberàncies del citoplasma (pseudòpodes) i en diren línfos hiperreactius. Al citoplasma podem observar vacuoles. Presenten un nucli de color lilós amb la cromatina condensada però una mica separada. Aquests nuclis són més grans que normalment. presenten de forma visible els nucleols. És de gran facilitat de confondre amb monocits i d'aquí probé el nom de l'enfermetat. Hi han vegades (rars) en que es pot observar aquest linfocits de forma polinucleada.

Aquestes cèl.lules apareixen de 2-3 dies després de la primo infecció i acostumen a ser presents de 2-3 setmanes fins a 6 mesos. Per diferenciar-les de monocits es faran probes citoquímiques com podria ser la TINCIÓ DE PAS.

TINCIÓ DE PAS=> Els monocits donaran positius difusos. Aquesta prova està fonamentada en l'àcid periòdic (PA) de gran poder reductor i afinitat pels enllaços C-C en que el reactiu de SCHIFF s'uneix als al·dehíds alliberats donant un color VERMELL INTENS. Aquesta prova dóna positiu amb les glucoproteïnes, enzims, polisacàrids,..., trobats bàsicament en neutrois, i cèl. de la sèrie mieloide

De manera més radical es pot optar per una biòpsia de moll de l'os, cosa a evitar pel traumatisme que es crea al pacient. Aquesta ens donarà una biòpsia normal d'un pacient sa. Així doncs, la linfoproliferació no és causada a la medula sinó que es creu que ve deguda a l'infecció de VEB en que, com ja em dit abans, els linfocit B *immortalitzats* tene la facultat de dividir-se de forma indefinida.

En l'estudi del frotis ens pot donar normal si la mostra ha estat obtinguda precoçment abans dels 2-3 dies de la primoinfecció.

ANALÍTICA GENERAL

En l'anàlisi que es pot donar en un cas de mononucleosis infecciosa són segons prioritats:

HEMATOLÒGIC:

- ! Leucocitosis de l'ordre de 50×10^9 gl/l a 10^9 gl/l [$10.000-30.000$ leucos/ mm^3]
- ! En la fórmula leucocitària podríem trobar una desviació a l'esquerra (disminució de neutròfils amb un augment de limfòcits i bandes, típica d'una infecció)
- ! En un frotis sanguini la presència de limfòcits atípics en un 30-90% entre els 3 dies i les 3 setmanes. Aquests es presenten hiperreactius amb el citoplasma blavós, vacuoles i nuclis lobulats. Són molt semblants als *linfoblastes*.
- ! Podem trobar trombopenia visible en el frotis i corroborada per l'autoanàlitzador.

Les tècniques hematològiques es faran de forma automatitzada amb COULTIER el qual s'explicarà en el segon cas pràctic (hipercolesterolemia tipus II).

IMMONOLÒGIC:

Es farà la prova de **Paul-Bunnell** després de l'observació del frotis sanguini en cas de sospita de la mononucleosis infecciosa. La prova de Paul-Bunnell consisteix en un immunoassatge de tipus AGLUTINACIÓ INDIRECTE, basada amb la reacció dels Ac heteròfils del sèrum del pacient amb les hematies de cavall sensibilitzades amb Ag específics per aquest Ac. S'ha de tenir en compte que el reactiu (hematies sensibilitzades) no reaccionarà amb els Ac de Forsmann que es desenvolupen durant el transcurs de l'enfermetat. Un possitiu en la tècnica ha d'anar acompanyada de l'historial clínic del pacient per poder diagnosticar mononucleosis infecciosa.

La mostra ha de ser obtinguda de sèrum i per la prova no pot haver passat més de 48 h.

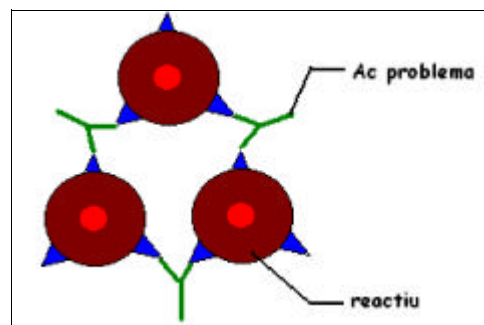
TÈCNICA:

A. Técnica Cualitativa			
Antes de comenzar la prueba llevar reactivos y muestras séricas a temperatura ambiente. Agitar la suspensión de eritrocitos fuertemente hasta conseguir una total homogeneización de la misma.			
Técnica	En tres círculos de reacción		
Suero	50 μ l	—	—
Control positivo	—	1 gota (50 μ l)	—
Control negativo	—	—	1 gota (50 μ l)
Reactivo	1 gota (50 μ l)	1 gota (50 μ l)	1 gota (50 μ l)

Mezclar bien con los palillos agitadores, y agitar suavemente, imprimiendo un movimiento de balanceo a la placa de reacción. Observar la presencia o ausencia de aglutinación a los 2 min.

Interpretación de la prueba
Una aglutinación visible antes de los 2 minutos debe interpretarse como un resultado positivo. En caso de no aglutinación, resultado negativo.

Per aquesta tècnica el kit disposa de tot el material necessari. Palets dosificador-agitador, plaques de reacció, reactius, control possitiu i negatiu. El possitiu ha de donar una aglutinació clara mentre que el negatiu donarà una dissolució uniforme sense aglutinació.



En cas de positiu i amb l'historial clínic es donarà com a mononucleosi infecciosa. En cas de negatiu s'haurà de fer immunoassatg més específics pel tipus d'Ac de cada fase propis del VEB.

EXAMENS DE LABORATORI	ETAPA AGUDA	CONVALESCÈNCIA
Ac heteròfils	+	+
Ac IgM anti-VCA	+	-
Ac IgG anti-VCA	+	+
Ac anti-EA	+	-
Ac anti-EBNA	-	+
DNA VEB(PCR) en suero	+	-
Ag VEB en cèl. B i teixits (Immunofluorescència)	+	-

En la primoinfecció es produeixen Ac anti-VCA de tipus IgM i IgG (que presistiran tota la vida).

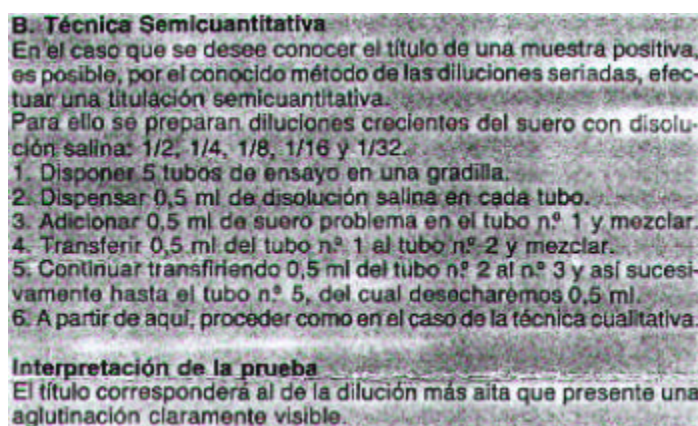
IgG anti-VCA=> Determinen previa infecció o estat de latència però no determina infecció activa. Aquests perduren durant tota la vida.

IgM anti-VCA=> Determinen infecció aguda.

Anti-EBNA=> Apareixen temps després que IgG anti-VCA però no en l'etapa aguda, així són un bon indicador per saber que el pacient ha estat en contacte.

DNA VEB (PCR)=> Es busca si hi ha present l'ADN del VEB. Es fa a partir de probes PCR (polimerasa) en que si dona positiva sabem que està en un procés agut i si és negativa ens indica la no existència del virus a l'organisme.

En resultats QUALITATIUS POSSITIUS és passarà a fer la titulació del anticossos heteròfils segons la següent tècnica:



El material essencial per la tècnica QUALITATIVA serà:

- Una targeta de reacció.
- Estatula-aplicador.
- Mostra del pacient (suero)
- Reactius de la reacció (hematies de caball tractades)
- Control positiu (suero d'origen humà).
- Control negatiu (suero d'origen humà).
- Pipeta automàtica de 50 microlitres (en cas de no fer servir l'aplicador).

El material essencial per la tècnica SEMIQUANTITATIVA serà:

- Microtiter
- Micropipeta de 50 microlitres + puntes recambiables
- Suero problema
- Suero fisiològic
- Reactius (hematies de caball tractades)
- Controls positiu i negatiu (d'origen humà)

Per a la prova semiquantitativa s'han de fer dilucions de 1/2,1/4,1/8,... (factor de dilució 1/2), que per estalviar reactiu no farem servir 0,5 ml de S.F. ni de suero problema sinó 50 microlitres en els dos casos i també ens permetrà treballar amb microtiter.

DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL:

En el cas d'una mononucleosis infecciosa però negatiu en la prova de Paul-Bunnell es sospitarà d'un CITOMEGALOVIRUS, el qual no dóna una linfoцитosi atípica clara (linfoцитosis absoluta) i curs amb astenia, febre, mal de coll lleu i mialgia. De vegades s'observa esplenomegalia però no hepatomegalia. S'adquireix per mononucleosis posttransfusional o en pacients sans de forma espontànea.

Per diagnosticar-la s'intenta aïllar a l'orina o per immunoassatg de tipus Hemoglutinació indirecta. En altres proves no dóna augment dels enzims hepàtics ni presència dels Ac ni Ag típics dels VEB (per tant Test de Paul-Bunnell negatiu).

També trobem que el virus de la Hepatitis A pot donar una linfoproliferació atípica, però es diferenciarà per l'augment de les transaminases molt per sobre del que les eleva la mononucleosis.

La Toxoplasmosis cursa de igual forma que la mononucleosis però dóna una linfoцитosis atípica molt lleu (<30%) o no la dóna.

Per altra banda el Hèrpesvirus tipus 6 té igual simptomatologia amb adenopaties submaxilars i es poden confondre amb una amigdalitis estreptococa.

PRONÒSTIC

La mononucleosis infecciosa és de bon pronòstic. S'han relacionat tumors y leucèmies però només en M.I. cròniques i sota factors mediambientals capaços de desenvolupar-los. De totes maneres la seva cronificació en pacients sans és inferior al 2%. No és habitual la seva cronificació.

Les seves complicacions només es dona en una incidència del 5%, osia quasi mai i mai en adolescents que representa la població més afectada. En casos extremats i extraordinaris és capaç de desenvolupar: PURPURES TROBOCITOPÈNIQUES y ANEMIES HEMOLÍTIQUES.

<p><u>Complicaciones neurológicas</u> Encefalitis Meningitis Mielitis Síndrome de Guillain Barré Neuritis òptica Neuritis retrobulbar Parálisis de los nervios craneanos Mononeuritis múltiple Neuropatía del plexo braquial Convulsiones Panencefalitis esclerosante subaguda Mielitis transversa Psicosis Desmielinización Hemiplejia</p>	<p><u>Complicaciones respiratorias</u> Obstrucción de vías altas Neumonias Pleuritis Adenopatías hiliares Neumonitis intersticial</p>	<p><u>Complicaciones esplénicas</u> Rotura</p>
<p><u>Complicaciones hematológicas</u> Anemia hemolítica Anemia aplásica Trombopenia Agranulocitos</p>	<p><u>Complicaciones cardíacas</u> Miocarditis Pericarditis</p>	<p><u>Complicaciones dermatológicas</u> Rash inducido por aminopenicilinas. Vasculitis Acrocianosis Urticaria a frigore</p>
	<p><u>Complicaciones hepáticas</u> Hepatitis Necrosis hepática masiva</p>	

TRACTAMENT

Es dona un tractament sintomàtic constituït per Àcid Acetilsalicílic i Paracetamol. tots dos són receptats per combatre la febre i l'inflamació de la faringe. Es poden receptar glucocorticoids en casos greus que cursin amb: anemíahemolítica, trombocitopènia intensa o casos greus amb obstrucció de les vies respiratòries altes; però són desaconsellables degut al risc de complicacions que els glucocorticoids poden donar com efecte secundari.

Altres farmacs útils eren l'Ampicilina i la Monoxicilina però avui dia s'ha demostrat que donen reaccions tipus alèrgiques provocant ereccions en la pell. Així no es recepten.



Els anti-herpesvirus no són útils ja que no són capaços de revertir la fase de latència ni la linfoproliferació però són útils per casos amb S.I.D.A.

Avui en dia no es coneix vacuna i no té gaire importància ja que en general és una malaltia de bon pronòstic.

ANALÍTICA SOBRE EL CAS PRÀCTIC

PROBES HEMATOLÒGIQUES RUTINARIES:

VSG 1ª HORA 3.00 - 10.00 mm

HEMOGRAMA AUTOMÀTIC:

LEUCOCITS **4.00 - 11.00 x 10³/UL**
CAIATS NEUTROFILS (%) 0.00 - 2.00 %
 NEUTROFILS (%) **< 50.00 %**
 LINFOCITS (%) **< 15.00 - 25.00 %**
 ATÍPICS LINFOCITS (%) **30.00 - 90.00 %**
 MONOCITS (%) 2.00 - 14.00 %
 EOSINOFILOS (%) 0.00 - 4.00 %
 BASOFILOS (%) 0.00 - 2.00 %

○ Aquestes dades han de ser repasades a través de observació al microscopi ja que l'auto analitzador no distingirà les poblacions de limfocits atípics. També s'ha d'observar la morfologia d'aquestes cèl·lules atípiques.

HEMATIES 3.90 - 6.00 10⁶/mm³
HEMOGLOBINA 12.00 - 18.00 g/dl
HEMATOCRIT 37.00 - 54.00 %
VOLUM CORPUSCULAR MIG 82.00 - 98.00 fL
 M.C.H. 27.00 - 33.00 pg
 M.C.H.C. 27.00 - 33.00 g/dl
 R.D.W. 11.60 - 14.80 %
 PLAQUETES **<150.00 10³/mm³**
VOLUM PLAQUETARI MIG 7.40 - 10.40 fL

PROBES BIOQUÍMIQUES DE SANG GENERALS:

GLUCÈMIA BASAL 60.00 - 110.00 mg/dl
UREA SERUM 15.00 - 50.00 mg/dl
CREATININA 0.50 - 1.30 mg/dl
ÀCID ÚRIC 2.40 - 7.00 mg/dl
BILIRRUBINA TOTAL < 1.0 mg/dl
COLESTEROL TOTAL 150.00 - 250.00 mg/dl
TRIGLICÈRIDS 36.00 - 165.00 mg/dl

TÉCNiques ESPECIALS: (PER AA DETERMINAR VEB)

PAUL- BUNNELL POSITIVA
Titulació VEB DEPENDRÀ DEL CAS
EN CUESTIÓ (> 1:46)

* Les proves en negreta són aquelles que surten alterades i són d'importància per a la mononucleosis infecciosa.

COMENTARI SOBRE EL CAS PRÀCTIC

Així doncs, trobem que el nen de 13 any va al metge per tenir mal de coll intens, febre i mal de cap i després d'una palpació el metge se li revela unes amigdalítis, adenopaties darrere de les orelles i esplenomegalia. Per poder fer un diagnòstic acurat demana proves complementàries d'analítica.

Una vegada al laboratori les mostres (després d'una extracció adequada) l'autoanalitzador no es capaç de fer una bona lectura de les diferents poblacions de la serie blanca i dona una leucocitosis alta. Es farà un frotis sanguini i la seva observació revela cèl.lules hiperreactives amb el citoplasma basòfil i amb vacuoles, un nucli de cromatina densa i possibles formes de nucli lobulat (linfos atípics). S'observa que els altres resultats són normals excepte per: un trombocitopènia, les transaminases una mica elevades (en cas de afectar una mica al fetge) i a la fórmula leucocitària ens dona una desviació a l'esquerra amb un 30-90% de linfos atípics.

Es decideix fer la prova de Paul-Bunnell ja que amb les proves i al demanar l'història clínica i ser estudiada, es sospita de una mononucleosis infecciosa. La prova donarà positiva i si cal es farà una titulació per saber el nivell d'afectació.

S'enviaran els resultats al receptor que indiqui a la petició (metge). El metge haurà d'interpretar els resultats i pensar el nen en tractament. normalment aquest serà un tractament sintomàtic per alleugerir l'enfermetat i es farà un seguiment de l'evolució de la malaltia.

ATENCIÓ!, després de l'observació del metge, abans de les proves analítiques, aquest pot creure que es tracti d'una infecció bacteriana i li receptarà antibiòtics. Si el nen no té millora en 3 dies el metge haurà de demanar les proves complementàries analítiques pertinents.

ATENCIÓ!, sin l'enfermetat es troba en fase de primo infecció en un frotis és possible no observar les formes atípiques dels linfos, llavors s'ha de fer una altra analítica 3-4 dies després.