

Mononucleosis infecciosa asociada a infección pulmonar

Lucas Degano y Fernando Frangi

En pediatría, es común pensar que los problemas de los pacientes responden a un solo factor causal. El avance de la medicina nos muestra que la superposición etiológica es cada vez más frecuente en nuestra práctica y nos permite entender evoluciones atípicas de enfermedades que creíamos conocer acabadamente. A continuación presentamos el caso de una paciente que, cursando una mononucleosis, hace una evolución tórpida.

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Paciente de 14 años de edad, de sexo femenino, que ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos tras ser derivada por presentar un cuadro de hipotensión y de dificultad respiratoria. Como antecedente, se encontraba cursando un cuadro de mononucleosis infecciosa por virus Epstein Barr, de 14 días de evolución, con serología VCA (anti cápside viral) IgM e IgG positivas y el siguiente laboratorio: hematocrito 35%, glóbulos blancos $5.000 \times \text{mm}^3$, GOT 68 U/L, GPT 47 U/L y VSR 31 mm/1ra. hora. En otra institución, donde la paciente había consultado inicialmente por empeoramiento de la curva térmica y estado general, se constató que estaba en mal estado general, febril, hipotensa, pálida y que tenía dolor abdominal difuso con hepatoesplenomegalia y adenopatías cervicales y submaxilares. En esa institución se le colocaron dos accesos venosos periféricos, se realizó laboratorio, dos hemocultivos y urocultivo, medicándose con ceftriaxona 2 g y dipirone endovenosa; asimismo, recibió tres expansiones con solución fisiológica a 20 mL/kg, se le transfundieron dos unidades de glóbulos rojos y se le realizó una ecografía abdominal, que informó únicamente hepatoesplenomegalia. Se solicitó la derivación a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Italiano de Buenos Aires. Al ingreso, la paciente se encontraba en mal estado general, afebril, e inestable hemodinámicamente. Los signos vitales eran: frecuencia cardíaca, 122 por minuto; frecuencia respiratoria, 22 por minuto; presión arterial, 95/55 mmHg; y saturación de oxígeno, 95% con cánula nasal a 1 litro/minuto. Al examen físico presentaba palidez de piel y de mucosas, mucosas semihúmedas, adenopatías latero-cervicales múltiples, móviles, elásticas de 2 x 2 cm, taquipnea, buena entrada de aire bilateral, ruidos cardíacos normales, soplo sistólico 3/6 en foco mitral, pulsos periféricos presentes, relleno capilar menor de dos segundos, abdomen doloroso a la palpación

profunda, blando, depresible sin signos de reacción peritoneal y hepatoesplenomegalia. No presentaba signos de foco motor ni signos meníngeos y las pupilas eran isocóricas y reactivas. El laboratorio de ingreso mostró: hematocrito 13.4%, hemoglobina 4,5 g/L, plaquetas $96.900 \times \text{mm}^3$ y glóbulos blancos $1.310 \times \text{mm}^3$. Por presentar hipotensión se expande con solución fisiológica a 40 mL/kg y se transfunden dos unidades de glóbulos rojos. Se efectúa intubación electiva, colocándose en asistencia respiratoria mecánica. Como persiste hipotensa, se inicia tratamiento con dopamina a $8 \mu\text{g/kg/min}$, durante 24 horas.

Aspecto respiratorio: permanece 48 h en asistencia respiratoria mecánica, lográndose la extubación electiva, sin complicaciones. Posteriormente se observa neumonía de base derecha y derrame pleural bilateral. Se toma conducta expectante, con buena evolución clínica.

Aspecto nefrológico: presenta oliguria al ingreso, que revierte con aporte de fluidos y furosemda.

Aspecto infectológico: al sexto día de internación presenta hipoventilación en base derecha, constatándose radiológicamente una neumonía de base derecha y ensanchamiento mediastinal. Se realizan las siguientes serologías: parvovirus IgM negativa; adenovirus IgM negativa; HIV negativo; EB IgG reactivo 1/320 e IgM reactivo, micoplasma IgM reactivo e IgG reactivo 1/128. Debido al resultado de la serología positiva para micoplasma, cumple seis días de ceftriaxone endovenosa, la que se suspende cuando los resultados de los cultivos son negativos y se decide pasar a azitromicina por vía oral durante cinco días.

Aspecto oncohematológico: inicialmente presenta pancitopenia y, por el antecedente de haber recibido corticoides durante cuatro días previos a la internación, se decide no efectuar una punción de médula ósea.

Se realiza tomografía de tórax por presentar ensanchamiento de mediastino, que informa derrame pleural bilateral a predominio izquierdo, con infiltrado parenquimatoso y broncograma aéreo en ambos lóbulos pulmonares inferiores; ganglios pequeños en el lado izquierdo del mediastino, con adenomegalias axilares bilaterales. Al séptimo día de internación la paciente pasa al piso de internación general, continúa febril, con transaminasas elevadas pero estables. Al decimocuarto día es dada de alta, con recuperación de las tres series hematológicas, con dos picos febriles por día y derrame pleural en mejoría. La evolución en el domicilio

fue favorable, permaneciendo febril durante un mes y con franca mejoría del estado general. Las transaminasas se normalizaron en su totalidad al cabo de tres meses y la paciente se recuperó tanto en el aspecto nutricional como anímico. En el control a los seis meses la paciente llevaba una vida normal, con restitución de la actividad física.

DISCUSIÓN:

Se trata de una paciente con mononucleosis clásica, que presenta en el curso de la misma un cambio abrupto en su evolución, transformándose en una enfermedad severa en una paciente sin antecedentes de enfermedades que pudieran deprimir su inmunidad. En este sentido, se han informado diferentes respuestas inmunes en base al huésped (respuesta genética) y al efecto de los virus capaces de invadir las células responsables de la respuesta inmune. Hoy es bien conocida la asociación del EBV con los síndromes linfoproliferativos en los pacientes inmunocomprometidos. Por otro lado, se está conociendo el efecto que tienen ciertos tipos de micoplasmas en las células mononucleares (*Mycoplasma fermentans*) capaces de "inmortalizar" líneas celulares en pacientes inmunocomprometidos. En 1975 se describió un caso con ambos diagnósticos, con evolución similar a nuestra paciente. Si uno se basa en la anemia, ambas etiologías (EBV y micoplasma) están asociadas por diferentes mecanismos; en este caso, al ser hiporregenerativa la hemólisis está descartada y si uno valora el resto del hemograma, la causa más posible es el freno medular. Analizados por separado, hay reportes para ambos virus como causa de freno medular severo. En una serie de 200 trasplantes hepáticos realizados en Bélgica en 1994, se observaron tres casos de aplasia medular en infecciones tempranas por EBV. En todos los casos, los pacientes se recuperaron con la disminución de la inmunosupresión. En 1978, en una autopsia realizada en Japón se observa una aplasia medular por micoplasma. Si analizamos la enfermedad pulmonar,

parece que fue ésta la detonante de la mala evolución de la paciente y está muy bien estudiada la relación entre el micoplasma y la enfermedad pulmonar. Existen descripciones de diagnósticos diferenciales muy dificultosos entre enfermedad por micoplasma y síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en donde la diferencia la marcaría la evolución más benigna del micoplasma. Creemos que la enfermedad pulmonar de nuestra paciente fue producida por el micoplasma y la respuesta a los macrólidos fue adecuada. El derrame pleural también está descrito en neumonías por micoplasmas y la evolución fue la esperada para esta patología.

La hepatitis se ve en el 90% de los pacientes con mononucleosis y la persistencia de enzimas hepáticas elevadas hasta seis meses no es un hallazgo infrecuente. Existen descripciones de formas fulminantes de hepatitis por EBV, aunque la mayoría de los casos es de muy buen pronóstico. Hoy podríamos especular que sobre una condición inmunológica modificada por el EBV la infección por el micoplasma podría explicar el efecto que esta última tuvo sobre el freno medular y la respuesta inmune. Se han realizado estudios que muestran que la infección por micoplasmas en diferentes cultivos celulares es capaz de generar inestabilidad cromosómica con deleción y traslocación. También se han hecho pruebas de infección con *Mycoplasma fermentans* en ratones, causando cambios linfoproliferativos. Creemos que nuestra paciente es un buen ejemplo de una coinfección de EBV y micoplasma con una evolución muy favorable en el largo plazo, pero que requirió medidas terapéuticas de rescate en la fase aguda y un período de recuperación prolongado, que afectó severamente la calidad de vida de la paciente. Si bien los estudios de inmunidad de la paciente y los antecedentes son normales, queda la duda de si la evolución fue solamente secundaria a la coinfección o a algún defecto no reconocido en su inmunidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Balbo M, Barel M, Lottin-Divoux S, Jean D, Frade R. Infection of human B lymphoma cells by *Mycoplasma fermentans* induces interaction of its elongation factor with the intracytoplasmic domain of Epstein-Barr virus receptor (gp140, EBV/C3dR, CR2, CD21). *FEMS Microbiol Lett* 2005;249(2):359-66.
- Chen SN, Xue YQ, Zhang XG, Wu YF, Pan JL, Wang Y, et al. [Establishment and characterization of a human acute monocytic leukemic cell line, SHI-1, carrying t(6;11)(q27;23) and p53 gene alteration]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2005;26(2):94-9.
- Crum NF. Epstein Barr virus hepatitis: case series and review. *South Med J* 2006;99(5):544-7.
- Fabisiak JP, Gao F, Thomson RG, Strieter RM,

Watkins SC, Dauber JH. *Mycoplasma fermentans* and TNF-beta interact to amplify immune-modulating cytokines in human lung fibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;291(4):L781-93.
- Hirasawa Y, Kuto F, Tokuhira H, Kikawada R. [An autopsy case of cold agglutinin hemolytic anemia associated with *Mycoplasma pneumoniae*, terminating in bone marrow aplasia (author's transl)] *Rinsho Ketsueki* 1978;19(3):280-9.
- Randhawa PS. EBER-1 gene expression in posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation* 1994;57(12):1825.
- Sokal EM, Caragiozoglou T, Lamy M, Reding R, Otte JB. Epstein-Barr virus serology and

Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders in pediatric liver transplant recipients. *Transplantation* 1993;56(6):1394-8.

- Wang JY, Lee CH, Cheng SL, Chang HT, Hsu YL, Wang HC, et al. Comparison of the clinical manifestations of severe acute respiratory syndrome and *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *J Formos Med Assoc* 2004;103(12):894-9.

- Zhang S, Tsai S, Wu TT, Li B, Shih JW, Lo SC. *Mycoplasma fermentans* infection promotes immortalization of human peripheral blood mononuclear cells in culture. *Blood* 2004;104(13):4252-9.