

## Revisión clínica de 121 casos de mononucleosis infecciosa por virus de Epstein-Barr en soldados, diagnosticados por determinación de anticuerpos heterófilos

J. Losada Viñau<sup>1</sup>, A. Escorihuela Alegre<sup>2</sup>, L. Torres Palazón<sup>1</sup>,  
P. Priego Montiano<sup>2</sup>, E. Mendoza Sierra<sup>3</sup>

### RESUMEN

Se realiza un estudio retrospectivo en pacientes con infección por virus de Epstein-Barr, valorando las formas de presentación clínica, datos de laboratorio y evolución de la mononucleosis infecciosa por virus de Epstein-Barr. Se revisaron las historias clínicas de 121 soldados, con edades comprendidas entre 19 y 24 años, diagnosticados de mononucleosis infecciosa por virus de Epstein-Barr, desde enero de 1987 a diciembre de 1995. La detección de anticuerpos heterófilos se realizó mediante la técnica de Monophile, test rápido que emplea una tarjeta cubierta con riñón de cobaya y eritrocitos de caballo especialmente tratados. Se obtuvieron los siguientes resultados: 1º sólo 12 casos (9,9%) ingresaron con el diagnóstico correcto, 2º las adenopatías (88,4%) y la fiebre (74,3%) fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes, 3º la linfomonocitosis apareció en un 48,7% de los casos pero sólo el 29,7% tuvieron linfocitos atípicos, y 4º en 6 pacientes (4,9%) se presentaron complicaciones importantes, 3 fueron de tipo neurológico y 3 de tipo hematológico. Por todo ello, se estableció como conclusiones la gran variabilidad en la presentación clínica de la enfermedad, así como la no existencia de marcadores clínicos o analíticos que permitan predecir su evolución.

**PALABRAS CLAVE:** mononucleosis por virus de Epstein-Barr - anticuerpos heterófilos.

*Med Mil (Esp) 1997;53 (2): 117-121*

### INTRODUCCIÓN

La incidencia de mononucleosis infecciosa por virus de Epstein-Barr (MEB) en la población general es de 45,2/10.000 habitantes y año (1), con picos de infección en dos períodos de la vida bien definidos: infancia y primeros años de la edad adulta. Cuanto más bajo es el nivel socio-económico de un país antes se va a tener contacto con el virus, adquiriendo una tasa de anticuerpos que va a producir habitualmente inmunidad (2-4). Éstos están presentes en el 100% de los reclutas argentinos y sólo en el 60% de los cadetes de la Academia Militar de West Point (5).

El contagio por virus de Epstein-Barr (VEB) se realiza habitualmente a través de la saliva, incrustándose su genoma en las células nasofaríngeas del huésped. Posteriormente se fija a receptores específicos de linfocitos B, los cuales se estimulan policlonalmente y van a fabricar una serie de anticuerpos: 1. Anticuerpos específicos, no investigados habitualmente para el diagnóstico,

pero sí útiles para asegurar la presencia del VEB en éste y otros procesos (6-12); a este grupo pertenecen los anticuerpos contra la cápsula vírica (VCA), anti-antígeno precoz (anti-EA) y anti-antígeno nuclear del virus (anti-ANE). 2. Anticuerpos contra antígenos del propio individuo, pero inespecíficos para el virus (13), que pueden llevar a confusiones y que a su vez se han señalado como posible causa de una serie de complicaciones: hemolisinas, antinucleares, antimitocondriales, factor reumatoide, etc. 3. Anticuerpos heterófilos (AH) que son los usados habitualmente como prueba diagnóstica: aglutininas de hematíes de carnero, hemolisinas de hematíes de buey, anti-antígeno de Forssmann, etc (14-18). La determinación de AH por aglutinación de hematíes de caballo es más sensible que la de hematíes de oveja o buey, alcanzando una especificidad del 93,3%.

Paralelamente a esta inmunidad humoral, la presencia de los linfocitos B parasitados por el VEB, va a determinar una respuesta cuya expresión en sangre periférica va a ser la aparición de linfocitos T citotóxicos-supresores activados (linfocitos atípicos, virocitos o células de Dowley), capaces de destruir los linfocitos B infectados en los individuos inmunológicamente normales determinando habitualmente la curación de la enfermedad. Estas células son las responsables de la presencia de adenomegalias, esplenomegalia e infiltración perivasculares en diversos órganos (19-22). Cada vez se va relacionando más la presencia de este virus con la aparición de diversos procesos: carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt, linfoma inmunoblástico, linfoma histiocítico, artritis reumatoide, enfermedad de Hodgkin, anemia aplásica, etc. (23-30).

<sup>1</sup> Médico civil

<sup>2</sup> Cte.San.Med.

<sup>3</sup> Tte.San.Med.

Servicio de Medicina Interna del Hospital Militar "Vigil de Quiñones". Sevilla

**Dirección para la correspondencia:** Dr. Agustín Escorihuela Alegre. Servicio de Medicina Interna. Hospital Militar "Vigil de Quiñones". Carretera de Cádiz s/n. 41013 Sevilla.

Fecha de recepción del manuscrito: 20 de mayo de 1996

Fecha de aceptación del manuscrito en su forma definitiva: 26 de junio de 1997

Nuestro objetivo es realizar una revisión clínica de los casos de MEB en soldados, valorando las manifestaciones clínicas y los datos que puedan ayudarnos a predecir la evolución de la enfermedad.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron 121 historias clínicas de soldados, con edades comprendidas entre 19 y 24 años, diagnosticados de MEB e ingresados en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Militar de Sevilla, desde enero de 1987 a diciembre de 1995. A su ingreso se realizó en todos ellos historia clínica, exploración y análisis de sangre (para determinación de hemograma, VSG, GOT, GPT, bilirrubinas fraccionadas) y de orina. En los casos con elevación de transaminasas se investigó la presencia de virus de hepatitis A, B y C por enzimo-inmunoanálisis. El método diagnóstico empleado fue la determinación de AH mediante la técnica de Mono-phile, test rápido que emplea una tarjeta cubierta con riñón de cobaya, para absorber los anticuerpos de Forssmann, y eritrocitos de caballo especialmente tratados. El diagnóstico de MEB se estableció en base a una sospecha clínica (fiebre, adenomegalias o alteraciones hematológicas) y determinación positiva de AH en la sangre.

Excepcionalmente, se investigó la existencia de anticuerpos específicos del VEB en líquido cefalorraquídeo (LCR), o se practicó biopsia ganglionar o medular.

### RESULTADOS

Todos los pacientes fueron varones con edades comprendidas entre 19 y 24 años. Un importante número de enfermos ingresaron con diagnósticos muy variados, e incluso a servicios no dependientes de Medicina Interna, como tumoración de cue-

llo (14%), hepatitis (9%), fiebre tifoidea (4,9%), fiebre prolongada (4,9%), dolor abdominal (4,9%), depresión medular (3,3%), síndrome meníngeo (2,4%) y síndrome asténico (2,4%). Tan solo un 9,9% ingresó con el diagnóstico de mononucleosis infecciosa. El resto de los diagnósticos de ingreso fueron muy inespecíficos (faringitis, proceso febril...).

Los resultados clínicos, de laboratorio y las complicaciones y enfermedades asociadas se recogen en las tablas 1 a 3. La cifra más alta de leucocitos que encontramos fue de 18.290/mm<sup>3</sup>, sin que en ningún caso aparecieran formas leucemoides, llamándonos también la atención el bajo porcentaje de enfermos que presentaron linfocitos atípicos por encima del 10% (29,7%). La VSG apareció elevada por encima de 30 mm a la primera hora en un número considerable de casos (38%), llegando a 78 mm en una ocasión, sin que se demostrara enfermedad asociada.

Un número importante de enfermos ingresó con tratamiento antibiótico previo (60,3%), la mayor parte derivados ampilínicos, sorprendiendo el escaso número que tuvieron exantemas (11,5%).

De los 2 casos con deplección medular, uno estaba tomando cloranfenicol por títulos elevados de aglutinación al bacilo tífico (anti-O 1/120 y anti-H 1/320) y a los paratíficos A y B (1/80) y otro tomaba paracetamol frecuentemente por el dolor producido por un osteoma osteoide en el fémur derecho.

Además de las hematológicas, las complicaciones más importantes que presentaron nuestros enfermos fueron las de tipo neurológico, necesitando en un caso respiración asistida y nutrición parenteral durante varios días. Este paciente fue remitido a nuestro hospital desde su domicilio con cuadro de fiebre de 39°C de dos semanas de duración, cefalea y quebrantamiento general. Aportaba un análisis con aglutinaciones anti-O de 1/80 y anti-H de 1/160. Dos días antes del ingreso comenzó con vómitos y cefaleas intensas y en la historia refería diplopía, falta de fuerzas y parestesias en extremidades inferiores. A la exploración presentaba fiebre de 39°C, síndrome meníngeo, estrabismo, paraparesia, hipoestesia e hiporreflexia de miembros inferiores, adenomegalias, esplenomegalia y globo vesical que precisó sondaje urinario. Posteriormente hizo una paraplejía flácida con paresia de extremidades superiores, músculos respiratorios y pares craneales y anestesia hasta nivel mamilar. El LCR tenía 70 células por mm<sup>3</sup>, 76 mg/dl de glucosa y 5

Tabla 1. Datos clínicos

n = 121	
<b>SÍNTOMAS</b>	
Molestias faríngeas	54 (44,6%)
Malestar general	46 (38,0%)
Artromialgias	26 (21,4%)
Cefaleas	28 (23,1%)
Dolor abdominal	11 (9,0%)
Astenia	22 (18,1%)
<b>SIGNOS</b>	
Fiebre	90 (74,3%)
Adenomegalias	107 (88,4%)
Esplenomegalia	43 (35,5%)
Hepatomegalia	28 (23,1%)
Faringe enrojecida	64 (52,8%)
Amigdalitis exudativa	5 (4,1%)
Rash	14 (11,5%)
Ictericia	5 (4,1%)
Paresia/Parálisis	4 (3,3%)
Púrpura	1 (0,8%)

Tabla 2. Datos de laboratorio

n = 121	
Leucocitos	
>10.000 /mm <sup>3</sup>	43 (35,5%)
<4.000 /mm <sup>3</sup>	12 (9,9%)
Neutrofilia >80%	14 (11,5%)
Linfocitosis >50%	51 (42,1%)
Linfocitos atípicos >10%	36 (29,7%)
Monocitos >12%	59 (48,7%)
Trombopenia <140.000 /mm <sup>3</sup>	5 (4,1%)
Aumento de GOT/GPT	80 (66,1%)
Aumento de GGT	34 (28,0%)
Aumento de fosfatasa alcalina	16 (13,2%)
VSG 1.ª hora >30 mm	46 (38,0%)

## Mononucleosis infecciosa en varones jóvenes

**Tabla 3.** Complicaciones y enfermedades asociadas

<b>COMPLICACIONES</b>	
Radiculitis	2
Meningo-radiculo-mielitis	1
Depresión medular	2
Púrpura trombocitopénica	1
<b>ENFERMEDAD ASOCIADA</b>	
Pleuropulmonía	2
Tuberculosis	1

mg/dl de proteínas. El hecho de que posteriormente, en su recuperación, apareciera un reflejo de Babinski nos llevó al diagnóstico de meningo-radiculo-mielitis. Se investigaron en el LCR AH y anticuerpos específicos para el VEB y resultaron positivos. En otro caso la complicación neurológica apareció varios días después de estar el enfermo de alta en su domicilio y la clínica fue una radiculitis que afectó a extremidades inferiores. El tercer caso también fue una radiculitis que apareció a los 4 días del comienzo de la enfermedad. En ambos casos el análisis del LCR fue normal.

Entre las enfermedades asociadas a MEB destacaron dos casos de pleuroneumonía y uno de tuberculosis. En este último caso, el paciente ingresó con cuadro de fiebre de dos semanas de evolución acompañado de cefaleas y estado confusional, en el que se confirmó una meningitis tuberculosa, lesiones pulmonares cavitadas y positividad de AH y anticuerpos específicos para VEB en sangre.

### DISCUSIÓN

La determinación de AH mediante un test rápido que emplea una tarjeta cubierta con riñón de cobaya, y eritrocitos de caballo, como el empleado en nuestros casos, hace que la técnica alcance una sensibilidad del 90% y su especificidad se encuentre en torno al 93,3% (3). Además, los casos de falsos positivos aparecen fundamentalmente en linfomas o hepatitis cuya patología se descartó en nuestros pacientes.

Los pacientes acudieron al hospital con clínicas muy variadas, aunque la forma clásica con molestias faríngeas, fiebre y adenopatías fue la más frecuente.

La cifra de leucocitos osciló entre valores de 18.290 /mm<sup>3</sup> y 2.100 /mm<sup>3</sup>, con un bajo porcentaje de enfermos que presentaban linfocitos atípicos por encima del 10%. Posiblemente la variabilidad que los hemogramas pueden presentar en días sucesivos y la automatización de la lectura de los mismos puedan justificarlo y hagan aconsejable, en algunos casos, el examen del frotis por el hematólogo en fechas sucesivas. La elevación de las transaminasas fue un hecho usual. En un caso que aparecieron cifras de GPT de 738 UI e hiperbilirrubinemia, y en los otros cuatro casos con ictericia, el diagnóstico de entrada fue de hepatitis aguda, pero en todos ellos la detección por enzimo-inmunoanálisis de marcadores de virus de hepatitis A, B y C resultó negativa, hecho de gran importancia por el buen pronóstico que habitualmente tiene la hepatopatía cuando el agente etiológico es el VEB (31,32). En nuestros casos desapareció la

ictericia en una semana y las transaminasas se normalizaron antes de 21 días.

La VSG elevada no se acompañó de evolución más tórpida de la enfermedad, aparición de complicaciones o enfermedades asociadas. Tampoco encontramos datos clínicos ni analíticos que pudieran correlacionarse con la evolución y pronóstico de la MEB.

Aunque las alteraciones del hemograma son frecuentes, no ocurre así con la deplección medular (33). Por ello, la coincidencia de las dos deplecciones medulares en los dos enfermos que habían estado sometidos a tratamiento con cloranfenicol en un caso y paracetamol en el otro, nos hace pensar en la especial sensibilidad que podrían tener estos enfermos para medicamentos potencialmente tóxicos. Al suprimir la medicación se normalizó el cuadro hematológico. La trombopenia estuvo presente sólo en 5 casos de los cuales uno hizo un cuadro de púrpura trombopénica, cosa excepcional en la MEB, y de mecanismo de producción desconocido. El hecho de que en la punción de médula ósea que se le practicó se observaran abundantes megacariocitos, y no existiera esplenomegalia, nos hace sospechar que la trombopenia fuera por destrucción periférica de plaquetas de origen autoinmune debido a la existencia de anticuerpos antiplaquetas, ya que están presentes en los casos de púrpura trombopénica recogidos en la literatura en los que se determinó dichos anticuerpos (34-38).

Al igual que ocurre en la literatura consultada, las complicaciones más importantes que presentaron nuestros pacientes, además de las hematológicas fueron las de tipo neurológico (18, 39-47), que pueden aparecer en cualquier estadio evolutivo de la enfermedad y que suelen darse en menos del 1% de los casos. Si bien son la causa más frecuente de mortalidad en la mononucleosis infecciosa, un 85% se recupera totalmente (5). Los casos de encefalitis con MEB generalmente tienen un comienzo agudo y son de curso rápidamente progresivo y severo. Los cambios en el LCR suelen ser leves, pudiendo aparecer en el mismo linfocitos atípicos, y es la determinación de anticuerpos específicos en LCR la que nos ayuda a establecer el diagnóstico, como ocurrió en nuestro caso de meningo-radiculo-mielitis.

Las funciones inmunes mediadas por células no específicas para VEB están deprimidas en el curso de la enfermedad (48-51) y por ello, es sugerente pensar que el trastorno inmunitario originado por la presencia de VEB pudiera desempeñar algún papel en la diseminación hematogena necesaria para la aparición de una meningitis tuberculosa en nuestro caso.

No hemos tenido ningún caso de evolución fatal. Quizás el hecho de que esto ocurra fundamentalmente en enfermos portadores de trastornos inmunológicos (52-55), haya favorecido el buen curso de nuestros enfermos que, por su procedencia, es de suponer no lo padecieran, puesto que habían sido seleccionados desde el punto de vista sanitario en su acceso al ejército.

El VEB pertenece a la familia de los herpesvirus y va a permanecer alojado indefinidamente en las células del huésped eliminándose habitualmente en la saliva de un 15% de individuos sanos, que se eleva a un 50% en los inmunodeprimidos (2, 22). Esto determina que pueda transmitirse por transfusiones de sangre y con la saliva de portadores sanos, haciendo innecesario el aislamiento de los enfermos.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Heath CW, Brodsky AL, Potolsky AI. Infectious mononucleosis in a general population. *Am J Epidemiol* 1972;95:46-52.
2. Epstein MA, Achong BG. Pathogenesis of infectious mononucleosis. *Lancet* 1977;2:1270-1271.
3. Evans AS, Niederman JC, Cenabre LC, West B, Richards VA. A prospective evaluation of heterophile and Epstein-Barr virus-specific IgM antibody test in clinical and subclinical infectious mononucleosis: Specificity and sensitivity of the test and persistence of antibody. *J Infect Dis* 1975;132:546-554.
4. Niederman JC, Evans AS, Subrahmanyam L, McCoilum RW. Prevalence, incidence and persistence of EB virus antibody in young adults. *N Engl J Med* 1970;282:361-365.
5. Schooley RT, Dolin R. Virus de Epstein-Barr (Mononucleosis infecciosa). En: Mandell GL, Douglas Jr RG, Bennett JE (eds.). *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 3ª ed. Buenos Aires: Editorial médica Panamericana, 1991:1236-1249.
6. Gutiérrez J, Piédrola G, Maroto MC. Infección aguda por virus de Epstein-Barr. Estudio comparativo entre diversos métodos de diagnóstico. *Rev Clin Esp* 1992;191:305-307.
7. Martínez Zapico R, Sobejano L, Llamazares I, Ladrón de Guevara C. Estudio y valoración de anticuerpos IgM-IgG frente al antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr (EBNA-1) mediante ELISA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992;10:281-283.
8. van Grunsven WM, Nabbe A, Middeldorp JM. Identification and molecular characterization of two diagnostically relevant marker proteins of the Epstein-Barr virus capsid antigen complex. *J Med Virol* 1993;40:161-169.
9. Wiedbrauk DL, Bassin S. Evaluation of five enzyme immunoassays for detection of immunoglobulin M antibodies to Epstein-Barr virus viral capsid antigens. *J Clin Microbiol* 1993;31:1339-1341.
10. Andersson A, Vetter V, Kreutzer L, Bauer G. Avidities of IgG directed against viral capsid antigen or early antigen: useful markers for significant Epstein-Barr virus serology. *J Med Virol* 1994;43:238-244.
11. Geertsen R, Espander Jansson A, Dobec M, Price P, Wunderli W, Rymo L. Development of a recombinant enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibodies against Epstein-Barr virus nuclear antigens 2A and 2B. *J Clin Microbiol* 1994;32:112-120.
12. Ritter K, Kuhl RJ, Semrau F, Eißert H, Kratzin HD, Thomssen R. Manganese superoxide dismutase as a target of autoantibodies in acute Epstein-Barr virus infection. *J Exp Med* 1994;180:1995-1998.
13. Marchini B, Dolcher MP, Sabbatini A, Klein G, Migliorini P. Immune response to different sequences of the EBNA I molecule in Epstein-Barr virus-related disorders and in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 1994;7:179-191.
14. Gray JJ, Caldwell J, Sillis M. The rapid serological diagnosis of infectious mononucleosis. *J Infect* 1992;25:39-46.
15. Farhat SE, Finn S, Chua R, Smith B, Simor AE, George P, et al. Rapid detection of infectious mononucleosis-associated heterophile antibodies by a novel immunochromatographic assay and a latex agglutination test. *J Clin Microbiol* 1993;31:1597-1600.
16. Gan YJ, Sullivan JL, Sixbey JW. Detection of cell-free Epstein-Barr virus DNA in serum during acute infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 1994;170:436-439.
17. Linderholm M, Boman J, Juto P, Linde A. Comparative evaluation of nine kits for rapid diagnosis of infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus-specific serology. *J Clin Microbiol* 1994;32:259-261.
18. Bailey RE. Diagnosis and treatment of infectious mononucleosis. *Am Fam Physician* 1994;49:879-888.
19. De Ory F, Echevarría JM. Valoración de los criterios serológicos para el diagnóstico de mononucleosis infecciosa. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1989;7:485-488.
20. Mendoza Montero J. Virus de Epstein-Barr. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1990;8:397-401.
21. Nájera R, Echevarría JM. Herpesvirus: Simple, Zoster, Citomegalovirus y Epstein-Barr. En: Perea EJ (ed.). *Enfermedades infecciosas: patogénesis y diagnóstico*. 1ª ed. Barcelona: Salvat, 1983:935-963.
22. Niederman JC, Miller G, Pearson HA, Pagano JS, Dowaliby JM. Infectious mononucleosis. Epstein-Barr virus shedding in saliva and the oropharynx. *N Engl J Med* 1976;294:1355-1359.
23. Klein G. The Epstein-Barr virus and neoplasia. *N Engl J Med* 1976;293:1353-1357.
24. Gerber P, Levine PH. Epstein-Barr virus and human malignancy. *Ann Intern Med* 1977;86:323-336.
25. de-The G. Role of Epstein-Barr virus in human disease: infectious mononucleosis, Burkitt's Lymphoma and nasopharyngeal carcinoma. En: Klein G (ed.). *Viral Oncology*. New York: Raven Press, 1980:769-798.
26. Ziegler JL. Burkitt's Lymphoma. *N Engl J Med* 1981;305:735-740.
27. Taneichi K, Nagashima M, Shibaki H. A patient with rheumatoid arthritis complicated by Sjögren's syndrome that was possibly caused by reactivation of Epstein-Barr virus. *Intern Med* 1993;32:77-79.
28. Martyn CN, Cruddas M, Compston DA. Syntomatic Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:167-168.
29. Gratama JW, Oosterveer MA, Weimar W, Sintnicilaas K, Sizoo W, Bolhuis RL, et al. Detection of multiple 'Ebnotypes' in individual Epstein-Barr virus carriers following lymphocyte transformation by virus derived from peripheral blood and oropharynx. *J Gen Virol* 1994;75:85-94.
30. Buisson M, Berthelot JM, Le Goff P, Chastel C, Lamour A, Seigneurin JM, et al. Lack of relationship between the Epstein-Barr virus and the antiperinuclear factor/'perinuclear antigen' system in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 1994; 7:485-495.
31. Pujol Martínez R, Santafé Soler P, Montanuy Baró MT, Granollers Sardá R. Hepatitis aguda icterica por mononucleosis infecciosa. *Aten Primaria* 1992;10:575-576.
32. Markin RS. Manifestations of Epstein-Barr virus-associated disorders in liver. *Liver* 1994;14:1-13.
33. Wong KF, Chan JK, Ha SY, Wong HW. Reactive hemophagocytic syndrome in childhood-frequent occurrence of atypical mononuclear cells. *Hematol Oncol* 1994;12:67-74.
34. Aloy Duch A, Hernández Hernández JA, Mu\_jz Díaz E, Hernández Regi M, Llibre Codina JM, González Moreno Portugal M. Leucopenia y trombocitopenia intensas e hipogammaglobulinemia adquirida transitoria en un paciente con mononucleosis infecciosa. *Med Clin (Barc)* 1992;98:260-262.
35. Levy M, Kelly JP, Kaufman DW, Shapiro S. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to history of infectious mononucleosis: a report from the international agranulocytosis and aplastic anemia study. *Ann Hematol* 1993;67:187-190.
36. Uzokwe CO, Gwynn AM, Gorst DW, Adamson AR. Infectious mononucleosis complicated by haemolytic anaemia due to the Donath Landsteiner antibody and by severe neutropenia. *Clin Lab Haematol* 1993;15:137-140.
37. Kanegane H, Miyawaki T, Iwai K, Tsuji T, Taniguchi N. Acute thrombocytopenic purpura associated with primary Epstein-Barr virus infection. *Acta Paediatr Jpn* 1994;36:423-426.
38. Cataldo F, Varrica D, Mele A, Oddo S, Varvara MG, Albeggiani A. Anemia emolitica autoimmune da anticorpi freddi con emoglobinuria secondaria ad infezione da EBV. *Minerva Pediatr* 1994;46:401-405.
39. Bray PF, Culp KW, McFarlin DE, Panitch HS, Torkelson RD, Schlight JP. Demyelinating disease after neurologically complicated primary Epstein-Barr virus infection. *Neurology* 1992;42:278-282.
40. López Expósito F, Gardella A. Parálisis facial periférica como complicación de una mononucleosis infecciosa. *Aten Primaria* 1992;9:121.
41. Sharma KR, Sriram S, Fries T, Bevan HJ, Bradley WG. Lumbosacral radiculoplexopathy as a manifestation of Epstein-Barr virus infection. *Neurology* 1993;43:2550-2554.
42. Imai S, Usui N, Sugiura M, Osato T, Sato T, Tsutsumi H, et al. Epstein-Barr virus genomic sequences and specific antibodies in cerebrospinal fluid in children with neurologic complications of acute and reactivated EBV infections. *J Med Virol* 1993;40:278-284.
43. Trefouret S, Donnet A, Zambotti C, Graziani N, Grisoli F. Encephalite au cours de la mononucleose infectieuse. *Presse Med* 1993; 22:598.
44. Anderson MD, Kennedy CA, Lewis AW, Christensen GR. Retrobulbar neuritis complicating acute Epstein-Barr virus infection. *Clin Infect Dis* 1994;18:799-801.
45. Connelly KP, DeWitt LD. Neurologic complications of infectious mononucleosis. *Pediatr Neurol* 1994;10:181-184.
46. Tsutsumi H, Kamazaki H, Nakata S, Nagao K, Chiba S, Imai S, et al. Sequential development of acute meningoencephalitis and transverse myelitis caused by Epstein-Barr virus during infectious mononucleosis. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:665-667.

## Mononucleosis infecciosa en varones jóvenes

47. Connolly M, Junker AK, Chan KW, Farrell K. Cranial neuropathy, polyneuropathy and thrombocytopenia with Epstein-Barr virus infection. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:1010-1015.
48. Monso Puigcercos G, Pou Fernández J, Trujillo Isern G, Juncosa Morros T, Cambra Lasasa FJ. Mononucleosis infecciosa en el ni\_o. *An Esp Pediatr* 1992;36:219-222.
49. Straus SE, Cohen JI, Tosato G, Meier J. NIH conference. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management. *Ann Intern Med* 1993;118:45-58.
50. Baumgarten E, Herbst H, Schmitt M, Seeger KH, Schulte Overberg U, Henze G. Life-threatening infectious mononucleosis: is it correlated with virus-induced T cell proliferation?. *Clin Infect Dis* 1994;19:152-156.
51. Mangi RJ, Niederman JC, Kelleher JE, Dwyer JM, Evans AS, Kantor FS. Depression of cell-mediated immunity during acute infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 1974;291:1149-1153.
52. Purtilo DT. Epstein-Barr virus induced oncogenesis in immunodeficient individuals. *Lancet* 1980;1:300-303.
53. Dagan R, Powell KR. Postanginal sepsis following infectious mononucleosis. *Arch Intern Med* 1987;147:1581-1583.
54. Tazawa Y, Nishinomiya F, Noguchi H, Takada G, Tsuchiya S, Sumazaki R, et al. A case of fatal infectious mononucleosis presenting with fulminant hepatic failure associated with an extensive CD8- positive lymphocyte infiltration in the liver. *Hum Pathol* 1993;24:1135-1139.
55. Inoue H, Shinohara K, Nomiyama J, Oeda E. Fatal aplastic anemia caused by Epstein-Barr virus infection after autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin malignant lymphoma. *Intern Med* 1994;35:303-307.