

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO XLVIII

15 DE ENERO DE 1953

NUMERO 1

REVISIONES DE CONJUNTO

MONONUCLEOSIS INFECCIOSA

R. FRANCO MANERA, S. ALONSO JIMENO y A. GONZÁLEZ MARTÍNEZ.

Clinica Médica Universitaria, Hospital Provincial.
Profesor JIMÉNEZ DÍAZ.

Pocas enfermedades han sido objeto en los últimos tiempos de más publicaciones que la mononucleosis infecciosa, a pesar de lo cual muchos casos, por la evolución en general benigna de la enfermedad, quedan sin diagnóstico en la práctica clínica. Si la evolución fuera siempre benigna, esto no tendría consecuencias; pero si bien es verdad que casi siempre lo es, no es menos cierto que no siempre ocurre así y que existen casos, sobre todo aquellos en los que hay participación hepática o tienen un cuadro más atípico, en los cuales la evolución no puede considerarse como benigna, ni mucho menos, y en especial en los primeros, una conducta terapéutica bien orientada puede evitar el curso hacia una hepatopatía crónica irreversible. Esta circunstancia nos ha hecho revisar la literatura sobre dicha enfermedad y ello nos ha dado pábulo para hacer una revisión de conjunto de la misma.

La mononucleosis infecciosa es una infección aguda, de cuadro bastante polimorfo, y cuyos síntomas más constantes son: adenopatías, hepato-esplenomegalia, amigdalitis, presencia de células mononucleares anormales en la sangre circulante y existencia de anticuerpos heterófilos en el suero de los enfermos que la padecen, que dan lugar a la aglutinación de los hematíes de carnero a títulos altos, anticuerpos que no son fijados por los tejidos del cobaya.

Parece que fué PFEIFFER¹, en 1889, el primero que la describió llamándola fiebre glandular (Drüsenfieber), describiéndola como una afección caracterizada por la aparición de infartos ganglionares en el cuello, que no evolucionaban a la supuración y que se acompañaban de aumento del hígado y del bazo y que aparecía en forma epidémica y evolucionaba favorablemente.

WEST, en 1896², la describió por vez primera en Norteamérica, y desde entonces, si bien la literatura ha seguido aportando publicaciones de vez en cuando, hasta un tiempo relativamente reciente, no se ha prestado la suficiente atención a esta enfermedad, lo cual ha dado origen a que clínicos bien experimentados como CABOT³ y MARCHAND⁴ publicasen casos indudables de mononucleosis infecciosa como leucemias agudas curadas.

BURNS⁵ en 1909, por vez primera, llama la atención sobre el aumento de mononucleares en la sangre de los enfermos de la entonces llamada fiebre glandular.

SPRUNT y EVANS⁶ la describen por vez primera con el nombre de Mononucleosis infecciosa, hoy universalmente aceptado, y TIDY y MORLEY⁷, revisando los casos, identifican la fiebre glandular de Pfeiffer con la citada mononucleosis infecciosa. En 1922, LONGCOPE⁸ describe las alteraciones histológicas de los ganglios en la mononucleosis infecciosa y estudia las células sanguíneas anormales, estudio éste que completan DOWNEY y MCKINLAY⁹ en 1923. Una gran confusión de nombres viene a continuación para designar a esta enfermedad, proponiendo cada autor el que consideraba más significativo y publicándose casos en todas partes, pero sin aportar nada nuevo a la misma hasta que PAUL y BUNNELL¹⁰, en 1932, descubren los anticuerpos heterófilos para los hematíes de carnero a título superior al normal, lo que confirmó NOLAN¹¹ en 1935 con una amplia experiencia sobre la reacción de los citados autores.

Recientemente, WINTROBE¹² ha recopilado magistralmente lo conocido hasta 1948 sobre la afección, y con posterioridad LITWINS y LEIBOWITZ¹³, KAUFMAN¹⁴, EVANS¹⁵ y HOAGLAND¹⁶, etc., han aportado nuevos conocimientos sobre la enfermedad.

La sintomatología de la mononucleosis infecciosa fué perfectamente recogida por TIDY¹⁷ en 1934 y BERNSTEIN¹⁸ en 1940 publicó una magnífica revisión con aportación de estudio detallado de numerosos casos propios.

Dicha sintomatología es la siguiente: tras un período de incubación que WINTROBE¹² cifra como término medio de once días y que PAUL¹⁰ y HOA-

GLAND¹⁶ consideran más largo (hasta seis semanas), que a veces es asintomático, pero que con frecuencia se acompaña de astenia, malestar y, sobre todo en los niños, de desgana, apatía y cansancio, brota el cuadro con malestar general, variable desde muy ligero a una grave afectación del estado general (BERNSTEIN¹⁸), fiebre poco característica, a veces ligera, a veces, sobre todo en los adultos, precedida de escalofríos y alta (TIDY¹⁷), en general irregular y con pequeña remisión matutina, y con frecuencia manifestaciones articulares consistentes en dolores, en especial en las grandes articulaciones, dolores que no se acompañan de calor ni tumefacción articular, pero que en casos, por su intensidad, pueden dar lugar a un diagnóstico erróneo de fiebre reumática. Tras dos-cuatro días en los que el diagnóstico de presunción es muy difícil, a no ser que exista un brote epidémico, aparecen los signos que nos pueden orientar y que son fundamentalmente:

1.º *Adenopatías*.—Suelen percibirse al tercero o cuarto días de enfermedad. El sitio de elección es la cadena externocleidomastoidea, si bien pueden aparecer en cualquier grupo ganglionar; los ganglios son de tamaño que oscilan entre una alubia y un huevo de paloma, de consistencia media y algo dolorosos; raramente forman masa con otros ganglios vecinos y son poco desplazables, pero nunca se adhieren a la piel y a los tejidos superficiales; la piel que los cubre tiene coloración y temperatura normales y curiosamente las adenopatías son, con gran frecuencia, simétricas. Su aparición y desaparición puede ser muy rápida y este dato es de interés clínico, pues siempre que la familia del enfermo acuse la existencia de una clara adenopatía que luego nosotros no comprobemos en la exploración, debemos pensar en esta enfermedad. Como se ha dicho, los ganglios cervicales están selectivamente afectados, pero pueden estarlo también los axilares, inguinales, toraco-mediastínicos y abdominales y NOLAN²⁰ ha llamado la atención sobre la frecuencia con que aparece un infarto ganglionar en la cara interna de la rodilla.

Muchas veces, junto a los síntomas generales, solamente aparecen las adenopatías como síntomas cardinales (*Forma ganglionar de TIDY¹⁷*), y en estos casos el diagnóstico diferencial hay que hacerlo con todos los procesos ganglionares, lo que trataremos más adelante.

2.º *Amigdalitis*.—Otras veces, entre el segundo y quinto días, el enfermo se queja de dolor de garganta, y al ser explorado se aprecia una faringe enrojecida y unas amígdalas hipertróficas con folículos infectados o bien una amigdalitis membranosa imposible de diferenciar con la difteria, si bien las membranas son más firmes que en ésta. Puede existir edema de los pilares y del velo, pero éste nunca produce signos de obstrucción laríngea; este cuadro, ya por sí de difícil diagnóstico, puede desvirtuarse aún más si se tiene en cuenta que la amigdalitis de la mononucleosis infecciosa puede infectarse secundariamente por el bacilo de Vincent originándose entonces una angina flegmonosa con estomatitis que cambia el cuadro general. Esta angina puede muchas veces ser el principal síntoma de la mononucleosis infecciosa, no yendo acompañado de adenopatías, que, por otra parte, si no son muy llamativas, son equivocadamente interpretadas como secundarias a la infección faringo-amigdalina; es la *forma amigdalina de TIDY¹⁷* que hay que di-

ferenciar lógicamente de todos los tipos de faringitis y anginas.

En otras ocasiones las adenopatías o son muy fugaces o no aparecen, o no son asequibles clínicamente, y entonces es sólo la fiebre la que preside el cuadro de la enfermedad, constituyendo la llamada por TIDY¹⁷ *forma febril*.

3.º Dicha *fiebre*, como hemos dicho, varía mucho. Según BERNSTEIN¹⁸, en un tercio de los casos es alta desde el comienzo (39-40°) y no es raro que sea en éstos en los que la sintomatología queda casi reducida a ella misma. En la forma ganglionar, al aparecer las adenopatías la fiebre suele ascender, y en un 11 por 100 de los casos, según CONTRATTO (entre 196 enfermos suyos), la afección es afebril. En uno u otro tipo, y en las formas mixtas, que como es lógico pueden presentarse, el estudio del enfermo cuyo cuadro persiste nos hacen descubrir la

4.º *Hepatoesplenomegalia*, que más o menos acusada aparece en el 90 por 100 de los casos de mononucleosis infecciosa, especialmente el aumento en el tamaño del bazo; para el ya citado TIDY hay una clara esplenomegalia en más del 50 por 100 de los casos y BERNSTEIN la encontró bien acusada en el 64 por 100; CONTRATTO, en más del 75 por 100, y prácticamente aparece en todos los casos menos, claro es, en aquellos en que no se busca.

Varía desde un pequeño aumento percutorio a un caso de BERNSTEIN en el cual el bazo llegaba a la fosa iliaca izquierda; el bazo es más bien blando, regular y ligeramente sensible, y DARLEY, BLACK, SMITH y GOOD²² y ZIEGLER²³ han publicado cuatro casos de rotura espontánea del bazo.

Esta esplenomegalia en la forma febril simple obliga a hacer múltiples diagnósticos diferenciales como se comprende fácilmente.

El hígado está ligeramente aumentado en la mayoría de los casos, pero en un 12 por 100 para BERNSTEIN la hepatomegalia es franca; esto ocurre sobre todo en los casos que se acompañan a veces casi sin otra sintomatología o con pequeñas adenopatías que pasan inadvertidas si no se buscan de:

5.º *Ictericia*; es la forma icterica bien estudiada por DE VRIES²⁴ en 1938 y sobre la que han insistido diversos autores y en la cual la afectación hepática es acusada. Efectivamente, si bien el hígado está afecto siempre prácticamente en la mononucleosis, sobre lo cual han llamado la atención COHN y LIDMAN²⁶, hay veces en que su lesión preside el cuadro clínico que cursa como una hepatitis generalmente icterica, pero otras veces anictérica; como es lógico, en el primer caso habrá hipercolemia que puede ser muy alta, coluria, y son positivas las pruebas de afectación funcional del hígado. Si no fijamos la atención sobre los signos diferenciales (ganglios, mononucleosis hemática, r. de PAUL-BUNNELL, etc.), esta ictericia con ligera esplenomegalia será considerada como ictericia catarral simple, más si se tiene en cuenta que el tiempo de evolución no difiere sensiblemente del de esta última enfermedad; esta confusión será más probable si se unen signos vasculares y manifestaciones dérmicas y articulares que luego citaremos y que tan frecuentemente acompañan a la ictericia catarral y si, como no es raro en estas formas hepáticas de la mononucleosis infecciosa, existen pródromos digestivos, como es la regla en aquella.

Junto a estos síntomas predominantes, en casos

clínicamente aislados, otras veces imbricados entre sí, en la mononucleosis infecciosa pueden aparecer otros signos colaterales que se deben conocer para no perder los datos fundamentales del diagnóstico los cuales nos han de llevar a la confirmación analítica del mismo.

Efectivamente, por parte de la piel pueden aparecer erupciones muy diversas; puede brotar una erupción maculosa o máculopapulosa; otras veces es una erupción morbiliforme que unida a adenopatías hacen muy difícil el diagnóstico con la rubeola; en otros casos es un rash escarlatiniforme, que con la angina puede hacer pensar en la escarlatina; a veces son erupciones petequiales o placas rojas induradas que plantean el diagnóstico con el eritema nodoso o con el eritema polimorfo y, por fin, en algunos casos es una urticaria lo que acompaña a la enfermedad. Si alguna de éstas se une a la ictericia el error es fácil, como ya señalamos, y es justo consignar que estas manifestaciones cutáneas no son raras (18,3 por 100 para TEMPLETON y SUTHERLAND²⁷); lo interesante es saber que existen para no abandonar con un falso y fácil diagnóstico el problema planteado.

Tampoco son raras las manifestaciones vasculares. La epixtasis no es infrecuente (TIDY) y tampoco son excepcionales la aparición de petequias y aun púrpura (DE VRIES²⁴, LLOYD²⁸ y ANGLE y ALT²⁹).

PAUL³⁰ dió valor a la existencia de edema palpebral con dolor ocular y HOAGLAND¹⁶ insiste sobre este signo, al que da gran valor cuando aparece y que describe como edema de párpado superior con disminución de la hendidura palpebral.

En la orina puede haber hematuria (6 por 100, BERNSTEIN¹⁸, TIDY y MORLEY⁷) y ligera albuminuria. La función renal no se altera.

Por parte del aparato respiratorio puede existir raramente tos ligera, y esto no deja de tener interés, pues puede llevar a una exploración radiológica previa y entonces aparecer adenopatías hilio-mediastínicas, refuerzo de la trama pulmonar y de los hilos e incluso aspectos radiológicos muy semejantes a los de una reacción perifocal como han estudiado ARENOT³¹ y MC CORT³², lo que es conveniente saber para no desorientarnos.

Las manifestaciones cardíacas son muy raras; un caso de WINTROBE¹² presentó intensa taquicardia y cianosis; EVANS y GRAYBIEL³³ han encontrado en algunos casos inversión de la onda T, con trazado sospechoso de afectación pericárdica.

Los síntomas neurológicos, aparte de los que clásicamente acompañan a la fiebre, son raros; ZOHMAN y SILVERMAN³⁴ y BERNSTEIN¹⁸ citan casos de cuadro meningoencefalítico y ZIEGLER²³ otro, mortal, con parálisis de nervios craneales, y PIEL, THELANDER y SHAW³⁵ otro con manifestaciones centrales y edema papilar bilateral; en el caso de ZIEGLER²³ el líquido cefalorraquídeo era hipertenso y existía marcada pleocitosis con hiperalbuminorraquia y reacciones de globulinas positivas; HOAGLAND¹⁶ confirma en algún caso estas alteraciones del líquido cefalorraquídeo. La glucosa no aumenta nunca.

Todos estos síntomas tan variados, repetimos, no deben hacernos perder el valor de los datos fundamentales de modo que podamos pensar en la enfermedad que nos ocupa; por otra parte, no es lo habitual que el cuadro clínico sea atípico. Efectivamente, HOAGLAND¹⁶ entre 56 enfermos encontró 44 con forma faríngea y ganglionar, 11 de forma febril

(tifoide) y uno de forma gastrointestinal. Esta estadística, sin embargo, no es la regla, pues como decimos las formas hepáticas no son tan raras como parecería por ella.

De todos modos, pensada la posibilidad de la mononucleosis infecciosa, procederemos a dos exploraciones fundamentales:

A) El estudio de la sangre.

B) La reacción de Paul-Bunnell.

A) En el análisis de la sangre, es característico el aumento de las células mononucleares; HOAGLAND¹⁶ dice que en principio es preciso que dicho aumento sea mayor del 50 por 100 de las células blancas para sentar el diagnóstico de mononucleosis infecciosa. Este aumento de mononucleosis se hace (WINTROBE¹²) merced a tres tipos de células:

1.º Pequeños linfocitos normales aumentados sobre lo normal.

2.º Monocitos normales aumentados.

3.º Aparición de grandes mononucleares anormales, que se han considerado típicos de la enfermedad, si bien hoy en día no todos tengan este concepto, como veremos más adelante.

Son células en general grandes, pero de tamaño variable; su forma también varía de unas células a otras, así como su protoplasma, que puede aparecer granulado o con vacuolas y en algún caso de aspecto espumoso; su núcleo es oval, arriñonado y aun lobulado. Por el método de la peroxidasa no presentan gránulos y la cromatina nuclear aparece en forma de criba; presentan 1 ó 2 nucleolos. Para DOWNEY y MCKINLAY⁹ serían linfocitos maduros muy diferenciados, y se diferencian dentro de estos mononucleares anormales, característicos de la enfermedad, tres tipos de células:

a) Las más numerosas, que se ajustan a lo descrito.

b) Otras más grandes y más uniformes.

c) Células que se asemejan a los linfoblastos.

LITWINS y LEIBOWITZ¹³ han encontrado estas células de la mononucleosis infecciosa en algunos casos de hepatitis por virus, de neumonitis, de rubeola, de herpes zona y de herpes simple y también en casos de gripe B y las consideran como células de reacción frente a las infecciones por virus, proponiendo para ellas el nombre de *virocitos*.

Aparte de la aparición de estas células mononucleadas, la sangre puede aportar también otros datos que si no son característicos nos pueden servir para un diagnóstico diferencial con otras hemopatías con las que pudiera confundirse esta enfermedad.

El número de leucocitos suele estar aumentado, pero si bien esto ocurre en la mayoría de los casos, en otros no sólo es anormal, sino que incluso existe leucopenia marcada. Para BERNSTEIN¹⁸, el 39 por 100 de los casos presenta una leucocitosis entre 10 y 15.000 leucocitos; un 22 por 100, más de 15.000; un 33 por 100, entre 4 y 10.000, y un 1 por 100, menos de 4.000. El 50 por 100 de los casos de PAUL¹⁹ tenían leucopenia. FOORD y BUTT³⁶ dan cifras análogas a las de BERNSTEIN. WINTROBE¹² resalta que en la primera semana puede haber con frecuencia leucopenia marcada y, lo que es más importante, incluso polinucleosis, para luego ir aumentando el número de mononucleares por encima del 60 por 100 de las formas blancas en general y en algunos casos hasta el 97 por 100.

Comúnmente este aumento empieza en el cuarto o quinto día, y alrededor del octavo llega a su acmé.

En algunos casos la granulopenia es tan acusada que hace pensar en una agranulocitosis, como señaló TIDY¹⁷. Los eosinófilos están disminuidos para BERNSTEIN, TIDY y WINTROBE; pero, por el contrario, KAUFFMAN¹⁸ resalta entre sus casos la frecuencia con que en la fase aguda de la mononucleosis infecciosa aparece eosinofilia hasta el extremo que en el 68 por 100 de sus enfermos encontró más de cuatro eosinófilos, dando por tanto valor diagnóstico al aumento de estos polinucleares.

Bowcock³⁷ ha señalado, en algunos casos, la existencia de mitosis en la sangre periférica, lo que como se comprende puede dar lugar a confusiones diagnósticas. GALL³⁸, en preparaciones teñidas por método supravital, demuestra una disminución de los linfocitos con granulaciones refractarias. Tiene valor la rareza extraordinaria con que existe anemia, dato de gran interés para el diagnóstico diferencial con otras hemopatías. Entre 300 casos recogidos por READ y HELWIG³⁹, sólo seis presentaban una anemia discreta; asimismo el número de plaquetas suele ser normal, si bien BERNSTEIN¹⁸ y MINOT⁴⁰ han citado casos con acusada trombocitopenia y LLOYD⁴¹ publicó dos casos muy parecidos a púrpura trombopénica. PANIAGUA⁴² da valor para el diagnóstico diferencial al contraste de las anomalías de la serie blanca y la falta de hallazgos patológicos en la serie roja y en las plaquetas.

Los tiempos de hemorragia y de coagulación suelen ser normales, si bien el primero puede estar aumentado en relación con una disminución en el número de plaquetas.

Otros datos analíticos que podemos obtener en lo que se refiere a la sangre tienen un interés secundario: la velocidad de sedimentación está siempre aumentada de modo moderado en general. Si hay ictericia, encontraremos hipercolelémia. Las reacciones de sífilis son, con frecuencia, positivas, y BERNSTEIN¹⁸ las ha encontrado en el 18 por 100 de sus enfermos y KHAN⁴³ ha visto persistir esta positividad hasta seis meses después de haber padecido la enfermedad. Asimismo ANDERSON y COX⁴⁴ han encontrado falsas reacciones de Widal. Las reacciones de floculación suelen ser positivas.

Así orientado ya el diagnóstico por los datos hematológicos, confirmaremos el mismo por medio de la reacción de Paul-Bunnell. Sabemos, desde la publicación de estos autores, que el suero de los enfermos de mononucleosis infecciosa aglutina los hematies de carnero a títulos más altos de los que encuentra en los individuos normales. Esta aglutinación es debida a la existencia de un anticuerpo heterófilo (ya que los hematies de carnero que con él reaccionan no parecen tener nada que ver con su producción) que se produce por un mecanismo desconocido en tales enfermos. Que no es un anticuerpo tipo Forssman, como lo es el causante de la aglutinación de los hematies de carnero en el ser humano normal, lo demostraron DAVISOHN⁴⁵ y STUART, FULTON y GREGORY⁴⁶, ya que no es absorbido por los tejidos del cobaya, como ocurre con los citados.

La especificidad de la reacción de Paul-Bunnell es evidente y se ha probado en gran número de enfermedades siendo siempre prácticamente negativa (KAUFFMAN¹⁸, KENT⁴⁷, DE VRIES²⁴, HOAGLAND¹⁶, BENDER⁴⁸ y LEIBOWITZ⁴⁹).

Esta reacción, sin embargo, puede ser muy tardía, de donde se deduce que sólo se la debe dar valor definitivo en los casos en que sea positiva. Su título no va paralelo a la gravedad del curso clí-

nico. Sólo aparece en la sangre, y LYONS y HARRISON⁵⁰ la han investigado en el líquido cefalorraquídeo de 20 enfermos que la presentaban positiva a título alto en la sangre, siendo sistemáticamente negativa. El título mínimo al que se puede dar valor es de 1/38 para PAUL y BUNNELL y de 1/56 para DAVISOHN.

Hecha la reacción de Paul-Bunnell, si es positiva, el diagnóstico estará hecho, pero si no lo es, en muchos casos nos quedará aún la duda, sobre todo si son casos que cursan con afectación del estado general, de la posibilidad de que se trate de una leucemia aguda, en especial si existe leucopenia marcada y en estos casos es fundamental el estudio de la médula ósea.

El mielograma de la mononucleosis infecciosa demuestra un aumento de las formas linfoides, pero sin la aparición de células atípicas, aumento que, por otra parte, no es de gran intensidad, y en algunos casos, desviación a la izquierda en la serie mieloide. Pero lo característico, frente a lo que ocurre en las leucemias, es la existencia de pocas alteraciones en el mielograma, como señaló FREEMAN⁵¹ en un detallado trabajo en 1936.

Así, de un modo o de otro, se puede llegar al diagnóstico de esta enfermedad que nos ocupa, cuyo diagnóstico diferencial tenemos que hacer con las siguientes:

1.ª Forma ganglionar.

El diagnóstico diferencial debe hacerse fundamentalmente:

a) Con las adenopatías bacilares de la infancia, lo que se consigue por la evolución clínica de los ganglios, por el curso de la enfermedad, por las reacciones de tuberculina, por el hemograma y, en fin, por la reacción de Paul-Bunnell. Sin embargo, se debe hacer constar aquí que de modo ligero y ante unas adenopatías cervicales con febrícula y una mal interpretada linfocitosis, se tiende a resolver el problema con un examen radiológico, y ARENOT⁵² y MC CORT⁵² han demostrado que en la mononucleosis infecciosa, aparte de poderse encontrar, como es lógico, adenopatías hiliares, pueden verse reacciones perifocales y tramitis análogas a las que aparecen en las neumonitis por virus y que son debidas anatomopatológicamente a la existencia de focos de infiltración intersticial, perivascular e incluso intraalveolar, formados por mononucleares atípicos, lo cual puede llevarnos a un diagnóstico erróneo si no se completa el estudio del enfermo.

b) Con la leucemia aguda de monocitos, de la que podemos distinguirla por la típica infiltración peridientaria que aparece en esta enfermedad y por el mielograma y la reacción de Paul-Bunnell.

c) Otras hemopatías agudas, de más difícil confusión, pueden también diferenciarse con los mismos métodos.

2.ª Forma faringo-amigdalina.

Puede confundirse con cualquier tipo de angina. En las formas de angina membranosa el diagnóstico diferencial con la difteria es muy difícil, ya que como sabemos en esta enfermedad la aparición de adenopatías no es rara. El cultivo del exudado faríngeo, el hemograma y la ya citada reacción de Paul-Bunnell, unido a la falta de esplenomegalia en la difteria, nos darán el diagnóstico.

En la escarlatina existe angina con el rash característico, que como hemos dicho puede presentarse también en algunos casos de mononucleosis. Sin embargo, esta eventualidad es rara y por ello no insistimos en la misma.

3.ª Formas febriles.

No insistimos en este diagnóstico diferencial, ya que puede prestarse a confusión con cualquier infección aguda, y será por eliminación y por la aparición de los síntomas hemáticos como llegaremos al buen camino.

4.ª Forma icterica.

Sólo si pensamos en la posibilidad de que pueda ser debida a una mononucleosis podemos hacer el diagnóstico, y a él llegaremos o por la investigación sistemática de los datos valorables, en cualquier ictericia esporádica o epidémica, o por el hallazgo de adenopatías en cualquier territorio, y que si bien pueden también aparecer en la hepatitis simple, deben hacernos pensar en esta eventualidad.

Ahora bien, en la clínica las formas recortadas son en realidad raras, y lo común es que se asocien síntomas de dos o más de ellas, y esta asociación lógicamente es la que nos puede guiar al diagnóstico, que por otra parte, y si exceptuamos las formas atípicas o graves de la enfermedad, muchas veces se hace sólo simplemente con seguir la evolución del enfermo.

El pronóstico de esta enfermedad es, en general, bueno. Sin embargo, LASSEN y THOMSEN⁵³, en un hospital danés, han atendido un brote epidémico con un 2 por 100 de mortalidad en 500 casos, y en el que no fueron raras las formas graves. DARLEY, BLACK, SMITH y GOOD²² y ZIEGLER²³ han publicado cuatro casos con rotura espontánea del bazo, de los cuales, el de ZIEGLER, se acompañó de un cuadro meningoencefálico grave y acabó con éxitus, siendo una de las pocas autopsias bien estudiadas que hay de mononucleosis infecciosa.

ANATOMÍA PATOLÓGICA.

Los conocimientos anatomo-patológicos que se tienen de la mononucleosis infecciosa se deben precisamente al estudio biopsico de los ganglios, ya que como se ha dicho el estudio de autopsias es muy escaso. Los cortes de ganglios de los enfermos afectados de mononucleosis infecciosa demuestran una gran hiperplasia linfoide y retículoendotelial con conservación de la arquitectura glandular (DOWNEY y STASNEY⁵⁴, LONGCOPE⁵⁵ y GALL y STOUT⁵⁶). GALL y STOUT⁵⁶ y MOESCHEIN⁵⁷ han citado casos, sin embargo, en los cuales existía afectación estructural del ganglio, con intensa infiltración en los senos y en la periferia de los centros germinativos de los mononucleares anormales.

El bazo presenta cambios análogos a los que se encuentran en los ganglios linfáticos y en la cuidadosa autopsia del caso ya referido de DOWNEY y colaboradores se encontró una infiltración focal de células mononucleares en riñones y pulmón, y muy intensa en hígado y en bazo, apareciendo en el hígado alrededor de los lobulillos y especialmente en los espacios porta.

* * *

Dos apartados son poco conocidos en lo que se refiere a esta enfermedad: su etiología y su terapéutica. En relación a su etiología, vamos a analizar someramente los datos etiológicos principales para resumir así el estado de los conocimientos. Ha sido descrita en todos los países y en todas las razas. BLAIN⁵⁸, en América, ha estudiado una epidemia en la raza negra, y autores japoneses han descrito casos en la metrópoli y en colonias del Imperio nipón. Asimismo se presenta en todas las clases sociales.

En lo que se refiere a la edad, primeramente se describió como una enfermedad exclusivamente infantil, y efectivamente es en los niños en los que se presenta con más frecuencia.

TIDY y MORLEY⁷, en su revisión hasta 1920 encuentran un 80 por 100 de casos infantiles; entre los 220 casos de NOLAN²⁰, sólo cinco eran adultos, y en la epidemia de las islas Falkland, según MOIR⁵⁹, sólo encontró un 10 por 100 de adultos. Sin embargo, en la última guerra mundial MITCHELL y ZETZEL⁶⁰ y READ y HELWIG³⁹ han descrito numerosos casos entre individuos en edad militar, y en la citada epidemia de las Falkland hubo un caso de mononucleosis infecciosa en un anciano de setenta años.

Las epidemias suelen ser más frecuentes en la primavera (BERNSTEIN¹⁸), si bien existen casos en todas las épocas del año. La contagiosidad es baja, ya que es rara la presentación en miembros de una misma familia (CONTRATTO²¹ y TIDY y MORLEY⁷).

La inyección al mono de ganglios linfáticos emulsionados de enfermos de mononucleosis infecciosa produce una enfermedad febril ligera, análoga a la humana, infección que se transmitió de mono a mono en cuatro fases sucesivas; en estos trabajos de WISING⁶¹ y ⁶², un ayudante de laboratorio que se pinchó accidentalmente con material infectado presentó una mononucleosis típica. VAN DER BERGHE y LIESSEN⁶³ inocularon al mono con sangre de un enfermo, desarrollándose en el animal un cuadro clínico y serológico sospechoso de mononucleosis. Sin embargo, otros numerosos autores que han tratado de repetir estos trabajos, no han conseguido reproducir los significativos resultados anteriormente descritos.

JULIANELLE, BIERBUM y MOORE⁶⁴ han pulverizado a voluntarios la laringe con extractos de ganglios linfáticos de enfermos con mononucleosis infecciosa bien comprobada, inyectando a otros con los mismos por vía intramuscular, siempre con resultados negativos, y EVANS¹⁵ tampoco consiguió la transmisión experimental en 16 jóvenes voluntarios de edad puberal, usando exudado faringeo y pulverizado sanguíneo de enfermos con reacción de Paul-Bunnell a títulos muy elevados, aun a pesar de usar técnicas muy depuradas.

A pesar de estos resultados negativos, la naturaleza infecciosa de la enfermedad es bien evidente; al primer germen al que se culpó de la misma fué al *Histerella monocitogenes*, aislado por NYFELDT⁶⁵ y ⁶⁶ en 1932 y comprobado más tarde por este mismo autor con SCHMIDT⁶⁷ en 1938, estudio que por desgracia nadie ha podido repetir posteriormente (JANEWAY y DAMMIN⁶⁸ y JULIANELLE y colaboradores⁶⁴). El autor inglés BLAND⁶⁹ produjo en los conejos una enfermedad febril inyectándoles sangre de enfermos de mononucleosis infecciosa; en una segunda fase inyectó la sangre de dichos conejos enfermos a monos, apareciendo un cuadro febril

con anemia, esplenomegalia y adenopatias, aislando en la sangre de dichos conejos un protozoo del grupo toxoplasma al que atribuyó la enfermedad. Dicho agente no se encontró, sin embargo, en la sangre de los monos y BENNIKE⁷⁰, en 1935, repitió poco a poco los trabajos del autor inglés sin conseguir ninguno de sus resultados. BERNSTEIN¹⁸ sugiere la posibilidad de que no sea sino una forma infantil y ganglionar de la gripe, pero todos estos trabajos están caídos en el descrédito y lo único que podemos decir en firme sobre la etiología de la mononucleosis infecciosa es que se trata de una enfermedad infecciosa, en casos epidémica, más frecuente en la infancia y al parecer producida por un virus cuyo cultivo y características no conocemos.

Con relación al tratamiento, es puramente sintomático. BENNIKE⁷¹ trató 166 enfermos de mononucleosis infecciosa, divididos en dos lotes, uno de 99, a los que se aplicó penicilina, y otro de 67, a los que no se les aplicó ninguna medicación, siendo el curso de la enfermedad idéntico en ambos. HOAGLAND¹⁶ ha aplicado diversos antibióticos siempre sin ningún resultado; SEIFERT, CHANDLER y VAN WINKE⁷² han empleado la aureomicina en esta enfermedad también sin resultado. Nosotros hemos usado de la terramicina en tres casos personales sin modificarse el curso de la afección comparativamente con otro enfermo, hermano de uno de los citados, y que por su corta edad no recibió el medicamento; el curso fué idéntico, lo mismo en los tratados que en el no tratado con el antibiótico.

KASS⁷³ ha usado extractos corticosuprarrenales, cortisona y ACTH en la mononucleosis infecciosa con resultados también negativos.

En resumen, no existe tratamiento etiológico para esta enfermedad, cosa lógica ya que desconocemos su etiología.

Su curso, habitualmente benigno, en general no precisa de grandes remedios terapéuticos; pero, sin embargo, su diagnóstico es interesante, porque conociéndolo, podemos vigilar su evolución y tratar las complicaciones que puedan aparecer.

Del mismo modo que el tratamiento de una hepatitis viral puede evitar una evolución maligna de la misma, aun cuando tampoco contamos en este caso con un tratamiento etiológico, podemos influir, con una terapéutica adecuada, en la evolución de las formas de mononucleosis en las cuales exista afectación hepática marcada, evitando de este modo su marcha hacia una hepatitis crónica y, en consecuencia, a la cirrosis.

BIBLIOGRAFIA

1. PFEIFFER.—Jahrb. f. Knndderh., 29, 527, 1889.
2. WEST.—Arch. Ped., 13, 889, 1896.

3. CABOT.—Am. J. Med. Sci., 145, 335, 1913.
4. MARCHAND.—Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 110, 359, 1913.
5. BURNS.—Arch. Int. Med., 4, 118, 1909.
6. SPRUNT y EVANS.—Bull. J. Hopk. Hos., 31, 410, 1920.
7. TIDY y MORLEY.—Brit. Med. J., 1, 472, 1921.
8. LONGCOPE.—Am. J. Med. Sci., 164, 781, 1922.
9. DOWNEY y MCKINLAY.—Arch. Int. Med., 32, 82, 1923.
10. PAUL y BUNNELL.—Am. J. Med. Sci., 183, 90, 1932.
11. NOLAN.—U. S. Navy Med. Bull., 33, 479, 1935.
12. WINTROBE.—Hem. Clin. México, 745, 1948.
13. LITWINS y LEIBOWITZ.—Act. Hemat., 5, 223, 1951.
14. KAUFMAN.—Am. J. Med. Sci., 219, 2, 1970.
15. EVANS.—J. Clin. Invest., 29, 5, 1970.
16. HOAGLAND.—Am. J. Med., 13, 158, 1952.
17. TIDY.—Lancet, 2, 180 y 236, 1934.
18. BERNSTEIN.—Medicine, 19, 85, 1940.
19. PAUL.—U. S. Navy Med. Bull., 44, 614, 1945.
20. NOLAN.—Lancet, 55, 757, 1937.
21. CONTRATTO.—Arch. Int. Med., 73, 449, 1944.
22. DARLEY, BLACK, SMITH y GOOD.—Am. J. Med. Sci., 208, 381, 1944.
23. ZIEGLER.—Arch. Path., 37, 196, 1944.
24. DE VRIES.—Act. Med. Scand., 95, 552, 1938.
25. COHN y LIDMAN.—J. Clin. Invest., 25, 143, 1946.
26. TEMPLETON y SUTHERLAND.—J. A. M. A., 113, 1,215, 1939.
27. LLOYD.—Am. J. Med. Sci., 207, 620, 1944.
28. ANGLE y A.T.—Bull. New York Ac., 5, 5, 1952.
29. PAUL.—Bull. New York Acad., 15, 43, 1939.
30. ARENOT.—Am. J. Roentg. Radium Ther., 64, 6, 1970.
31. MC CORT.—Am. J. Roentg. and Radiumtherapy, 62, 5, 1949.
32. EVANS y GAYBRIEL.—Am. J. Med. Sci., 211, 220, 1946.
33. ZOHMAN y SILVERMAN.—Ann. Int. Med., 16, 1,233, 1942.
34. PIEL, THELANDER y SHAW.—J. of Pediat., 37, 4, 1950.
35. FOORD y BUTT.—Am. J. Clin. Path., 9, 448, 1939.
36. BOWCOCK.—Am. J. Med. Sci., 198, 384, 1939.
37. GALL.—Am. J. Med. Sci., 194, 546, 1937.
38. READ y HELWIG.—Arch. Int. Med., 25, 377, 1945.
39. MINOT.—Am. J. Med. Sci., 192, 445, 1946.
40. LLOYD.—Am. J. Med. Sci., 75, 377, 1945.
41. PANIAGUA.—Conf. IV Curso Patol. Digest., 1952.
42. KAHN.—Arch. Derm. Syph., 39, 92, 1939.
43. ANDERSON y COX.—Arch. Int. Med., 22, 118, 1945.
44. DAVISSON.—Am. J. Clin. Path., 8, 6, 1938.
45. STUART, FULTON y GREORY.—J. Infect. Dis., 59, 61, 1936.
46. KENT.—Am. J. Clin. Path., 10, 775, 1940.
47. BENDER.—J. A. M. A., 149, 7, 1972.
48. LEIBOWITZ.—Am. J. Med., 13, 172, 1952.
49. LYONS y HARRISON.—Blood, 4, 6, 1949.
50. FREEMAN.—Am. J. Clin. Path., 6, 185, 1936.
51. McCORT.—Am. J. Roentg. and Radiumtherapy, 62, 5, 1949.
52. LASSEN y THOMSEN.—Act. Med. Scand., 104, 427, 1940.
53. DOWNEY y STASNEY.—Fol. Hemat., 54, 417, 1936.
54. LONGCOPE.—Am. J. Med. Sci., 164, 781, 1922.
55. GALL y STOUT.—Am. J. Path., 16, 546, 1937.
56. MOESCHEIN.—Deut. Arch. f. Klin. Med., 187, 249, 1941.
57. BLAIN.—Am. J. Med. Sci., 209, 187, 1945.
58. MOIR.—Brit. Med. J., 2, 822, 1930.
59. MITCHELL y ZEIZEL.—War. Med., 5, 376, 1944.
60. WISING.—Act. Med. Scand., 98, 328, 1939.
61. WISING.—Act. Med. Scand., 109, 507, 1942.
62. VAN DEN BERGHE y LIESSEN.—C. R. Soc. Biol., 131, 156, 1936.
63. JULIANELLE, BIERBUM y MOORE.—An. Int. Med., 20, 281, 1944.
64. NYFELDT.—Fol. Haem., 47, 1, 1932.
65. NYFELDT.—Fol. Haem., 13, 1, 1938.
66. SCHMIDT y NYFELDT.—Ref. J. A. M. A., 110, 9,884, 1938.
67. JANEWAY y DAMMIN.—J. Clin. Invest., 20, 233, 1941.
68. BLAND.—Brit. J. Exp. Path., 12, 311, 1931.
69. MINKENHOF.—Sang., 9, 87, 1935.
70. BENNIKE.—Arch. Int. Med., 87, 2, 1951.
71. SEIFERT, CHANDLER y VAN WINKE.—J. A. M. A., 142, 15, 4, 1970.
72. KASS.—An. New York Ac. Scien., 53, 412, 1950.