

## Síndrome mononucleósico con síndrome nefrítico agudo asociado en paciente pediátrica

### *Mononucleosis syndrome with associated acute nephritic syndrome in a pediatric patient*

Claudia Marcela Gallo <sup>1</sup>✉, Santiago Moreno-Ramírez <sup>2</sup>✉, Eduar Valencia <sup>3</sup>✉, Lina Uribe <sup>4</sup>✉, Pahola Atehortúa <sup>5</sup>✉, Mónica D'Amato-Gutiérrez <sup>6</sup>✉

<sup>1</sup> Pediatra, Docente Medicina, Clínica Universitaria Bolivariana, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Estudiante de Medicina Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Pediatra, Docente Medicina y posgrado de Pediatría. Clínica Universitaria Bolivariana, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Pediatra, Docente Medicina. Clínica Universitaria Bolivariana, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

<sup>5</sup> Nefróloga Pediatra, Docente Medicina. Clínica Universitaria Bolivariana, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

<sup>6</sup> Médica Pediatra, Docente Medicina y posgrado de Pediatría. Clínica Universitaria Bolivariana, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

#### Fecha correspondencia:

Recibido: noviembre 25 de 2020.

Revisado: agosto 21 de 2021.

Aceptado: enero 13 de 2022.

#### Forma de citar:

Gallo CM, Moreno-Ramírez S, Valencia E, Uribe L, Atehortúa P, D'Amato-Gutiérrez M. Síndrome mononucleósico con síndrome nefrítico agudo asociado en paciente pediátrica. Rev CES Med. 2022; 36(1): 59-67. <https://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.5995>

#### Open access

© Derecho de autor

Licencia creative commons

Ética de publicaciones

Revisión por pares

Gestión por Open Journal System

DOI: 10.21615/cesmedicina.5995

## Resumen

La mononucleosis infecciosa es un síndrome clínico de causa viral que generalmente tiene un curso benigno y autolimitado, caracterizado por fiebre, faringoamigdalitis y adenomegalias generalizadas, siendo la afectación de órganos o sistemas algo inusual. Se presenta el caso de una niña de ocho años con un síndrome mononucleósico por virus de Epstein-Barr y Citomegalovirus, con un síndrome nefrítico agudo hipocomplementémico secundario, sin deterioro de la función renal y evolución clínica favorable. La ausencia de un período de latencia entre el proceso infeccioso y la aparición de los síntomas de síndrome nefrítico, es un elemento clave en el diagnóstico diferencial con el síndrome nefrítico agudo postestreptocócico, que es la causa más común en niños.

**Palabras clave:** mononucleosis infecciosa; glomerulonefritis; infecciones por virus *de Epstein-Barr*.

ISSNe: 2215-9177

ISSN: 0120-8705

[Publica con nosotros](#)

## Abstract

Infectious mononucleosis is a clinical syndrome of viral cause that generally has a benign clinical picture, characterized by fever, pharyngotonsillitis, and generalized lymphadenopathy, being the affectation of organ or systems something unusual.

We present the case of an eight-year-old girl with a mononucleosis syndrome due to Epstein-Barr virus and Cytomegalovirus, with a secondary hypocomplementemia acute nephritic syndrome, without deterioration of renal function and favorable clinical evolution. The absence of a latency period between the infectious process and the appearance of nephritic syndrome symptoms are a key element in the differential diagnosis with post-streptococcal acute nephritic syndrome, which is the most common cause in children.

**Keywords:** infectious mononucleosis; glomerulonephritis; Epstein-Barr virus infections.

## Introducción

La mononucleosis infecciosa es una enfermedad sistémica producida en un 90 % de los casos por el virus de Epstein-Barr y en menor porcentaje por Citomegalovirus, virus de inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B, virus del dengue y el *Toxoplasma gondii*. En algunas ocasiones puede existir coinfección viral <sup>(1, 2, 3)</sup>.

El virus de Epstein-Barr es un herpes humano tipo cuatro con principal tropismo por los linfocitos B, ampliamente distribuido en el mundo, con una prevalencia de infección mayor al 95 % <sup>(4)</sup>. La mayoría de las manifestaciones clínicas ocurren con la primoinfección, pero en niños pequeños a menudo la infección es asintomática, pues poseen anticuerpos protectores maternos <sup>(4, 5)</sup>.

Clínicamente, la infección se manifiesta como un síndrome mononucleósico, caracterizado por fiebre, adenomegalias, faringoamigdalitis y, ocasionalmente, esplenomegalia y exantema, especialmente tras la toma de ampicilina <sup>(4, 5)</sup>. Generalmente, es una enfermedad benigna y autolimitada en el que la respuesta inmunitaria del huésped desempeña un papel fundamental, siendo esta la responsable de las manifestaciones clínicas; sin embargo, hay casos con manifestaciones graves neurológicas, hepáticas, hematológicas y aún ruptura del bazo <sup>(4, 6)</sup>. Se puede corroborar el diagnóstico con pruebas serológicas como detección de anticuerpos y de ácido desoxirribonucleico (DNA) viral <sup>(2, 7, 8)</sup>.

En la infección por virus de Epstein-Barr es rara la afectación renal, con pocos casos reportados, por lo que no se tiene una prevalencia estimada; además, puede pasar desapercibida (14 % al 17 % de los casos). Generalmente, se manifiesta con alteraciones urinarias asintomáticas, tales como hematuria microscópica o proteinuria leve <sup>(7, 8)</sup>.

Generalmente, la afectación renal por virus de Epstein-Barr es tubulointersticial y la glomerulonefritis aguda por formación de inmunocomplejos es poco común y clínicamente se expresaría como un síndrome nefrítico agudo, con hematuria, oliguria, hipertensión y edemas<sup>(7, 9, 10)</sup>.

Se reporta el caso de una niña con síndrome mononucleósico y una inusual asociación de un síndrome nefrítico agudo con características clínicas diferentes a un síndrome nefrítico agudo postestreptocócico. El principal objetivo de este reporte es dar a conocer una manifestación renal atípica de una infección por virus de Epstein-Barr en niños quienes, aunque en la mayoría de los casos tienen resolución espontánea, pueden surgir complicaciones que requieran seguimiento médico para evitar progresión a enfermedad renal crónica.

## Presentación del caso

Una niña de ocho años residente en zona rural de Antioquia, previamente sana, presentó edema facial, orina espumosa y de color café de dos días de evolución; adicionalmente, experimentó fiebre objetiva de 39°C e hiporexia. Negaba síntomas respiratorios, gastrointestinales o infecciones en piel o garganta en las últimas tres semanas. Refería antecedente de un episodio de infección urinaria febril a los cinco años con estudio imagenológico negativo para reflujo vesicoureteral o malformación renal. No había otros antecedentes personales o familiares de relevancia.

Consultó inicialmente a centro de baja complejidad donde se le realizó uroanálisis que mostró hematuria y trazas de proteínas, por lo que se trasladó a centro de mayor complejidad. Allí ingresó en buenas condiciones generales, sin aspecto tóxico, con cifras tensionales en límite para hipertensión arterial, además de febrícula, edema bipalpebral bilateral, mucosa oral hidratada, amígdalas hipertróficas grado II sin lesiones y sin eritema. Se le encontraron múltiples adenomegalias pequeñas en cuello, regulares, blandas, no dolorosas, móviles, no adheridas a planos profundos, de localización en cadenas cervicales laterales y anteriores; además con adenomegalias axilares bilaterales, pequeñas, indoloras, regulares y no adheridas a planos profundos. Sin edemas en abdomen ni extremidades, resto sin alteraciones.

Por sospecha de síndrome nefrítico versus síndrome nefrótico, se hospitalizó para estudio. Como hallazgos significativos en los exámenes paraclínicos se obtuvo piuria, hematuria, bajo nivel de complemento C3 con C4 normal y función renal conservada (Cuadro 1). La ausencia de proteinuria masiva, hipoalbuminemia y dislipidemia excluye el diagnóstico de síndrome nefrótico.

**Cuadro 1.** Resultados de laboratorio.

Parámetros	Ingreso (día tres desde inicio de síntomas)	Seguimiento ambulatorio (un mes luego de iniciado los síntomas)
Proteína c reactiva	0,9	...
<b>Hemoleucograma</b>		
Leucocitos ( $10^3/\text{ul}$ ) <sup>a</sup>	8 130	...
Neutrófilos (%) <sup>b</sup>	23,3	...
Linfocitos (%) <sup>b</sup>	66,4	...
Monocitos (%) <sup>b</sup>	9,1	...
Eosinófilos (%) <sup>b</sup>	0,5	...
Hemoglobina (gr/dl) <sup>c</sup>	13,6	...
Hematocrito (%) <sup>b</sup>	38,3	...
Plaquetas ( $10^3/\text{ul}$ ) <sup>a</sup>	180 000	...
Sedimentación globular (mm/h) <sup>d</sup>	9	...
<b>Uroanálisis</b>		
Densidad urinaria	1 020	1 020
pH	5,0	7,0
Estearasas leucocitarias (leuc/ul) <sup>e</sup>	25	negativo
Nitritos		Negativo
Proteínas		Negativo
Sangre (ery/ul) <sup>e</sup>	250	Negativo
Sedimento		
Eritrocitos (por campo de alto poder)	5 (<3)	2-4 (<3)
Leucocitos (por campo de alto poder)	7	1-3
<b>Función hepática</b>		
Aspartato aminotransferasa (U/l) <sup>f</sup>	101 (0-40)	...
Alanino aminotransferasa (U/l) <sup>f</sup>	158 (1-30)	...
<b>Función renal</b>		
Creatinina (mg/dl) <sup>g</sup>	0,5	...
Nitrógeno ureico (mg/dl) <sup>g</sup>	10,8	...
Creatinina en orina (mg/dl) <sup>h</sup>	82,6	...
Relación proteína/creatinina <sup>h</sup>	0,1	...
Sodio (mmol/l) <sup>i</sup>	137	...
Potasio (mmol/l) <sup>i</sup>	3,9	...
Cloro (mmol/l) <sup>i</sup>	100,2	...
Calcio (mmol/l) <sup>i</sup>	9,8	...
Magnesio (mmol/l) <sup>i</sup>	2,2	...
Fosforo (mg/dl) <sup>g</sup>	5,1	...
Albúmina (g/dl) <sup>c</sup>	4,3	...

<sup>a</sup> $10^3/\text{ul} = 10^3/\text{ul}$ : valor por  $10^3$ , por microlitro; <sup>b</sup>%=porcentaje; <sup>c</sup>gr/dl= gramos/decilitro; <sup>d</sup>Mm/h= milímetros/hora; <sup>e</sup>Leuc o ery/ul= leucocitos o eritrocitos/microlitro; <sup>f</sup>u/l= unidades/litro; <sup>g</sup>mg/dl= miligramos/decilitro; <sup>h</sup>en orina ocasional; <sup>i</sup>mmol/l= milimoles/litro.

Durante la hospitalización la paciente aumentó 2 Kg de peso, presentó oliguria y cifras tensionales levemente elevadas. Con estos hallazgos y los resultados de laboratorio se hizo el diagnóstico de síndrome nefrítico. Se manejó con restricción hídrica y diurético, con recuperación del peso seco rápidamente, mejoría de la diuresis y retorno a cifras tensionales normales. A pesar de lo anterior, presentó fiebre persistente, malestar general y aumento en la cantidad de adenomegalias en cuello y axilas, por lo que se sospechó un síndrome mononucleósico, y se indicó manejo antipirético y se solicitaron paraclínicos de extensión. Se descartó infección por *Streptococcus del grupo A*, sífilis, VIH, hepatitis C, hepatitis B y toxoplasma. Los resultados de serologías para virus de Epstein-Barr y Citomegalovirus fueron positivos, confirmando así un síndrome mononucleósico con un síndrome nefrítico agudo secundario. La paciente tuvo ecografía renal y de vías urinarias normal (Cuadro 2).

**Cuadro 2.** Perfil infeccioso e inmunológico.

Parámetros	Interpretación	Resultado	Valor referencia laboratorio institucional
Anticuerpos antinucleares	-	Negativo	Negativo
Complemento C3 (mg/dl) <sup>a</sup>	-	74,9	...
Complemento C4 (mg/dl) <sup>a</sup>	-	40,4	...
Toxoplasma IgG <sup>d</sup> (ui/ml) <sup>b</sup>	-	0,1	<1,6
Toxoplasma IgM <sup>d</sup> (ui/ml) <sup>b</sup>	-	0,3	<0,5
Citomegalovirus IgG <sup>d</sup> (au/ml) <sup>c</sup>	+	140,2	< 6
Citomegalovirus IgM <sup>d</sup> (au/ml) <sup>c</sup>	+	1,2 (reactivo >1)	< 0,85
Virus Epstein Barr IgM (ui/ml) <sup>b</sup>	+	>200,00	negativo
Ac <sup>f</sup> anti VIH	-	0,1	< 0.5
Ac <sup>f</sup> hepatitis C	-	0,2	< 0.5
Antígeno de superficie hepatitis B	-	0,3	< 0.5
Serología para sífilis	-	No reactiva	No reactiva
Ac <sup>f</sup> Antiestreptolisina	+	594	negativo
Cultivo hisopado faríngeo para SGA <sup>g</sup>	-	Negativo	negativo
Prueba rápida de SGA <sup>g</sup>	-	Negativo	negativo

<sup>a</sup>mg/dl= miligramos/decilitro; <sup>b</sup>ui/ml= unidades internacionales/mililitro; <sup>c</sup>au/ml= unidades A/ mililitro;

<sup>d</sup>Ig= inmunoglobulina; <sup>f</sup>Ac= anticuerpo; <sup>g</sup>SGA= estreptococo del grupo A.

No se realizó biopsia renal ya que tuvo buena evolución clínica desde el principio, sin deterioro de la función renal ni proteinuria patológica. Remitió la fiebre, con diuresis adecuada, normotensa, solo evidencia de hematuria microscópica, sin proteinuria patológica y con función renal conservada, por lo que fue dada de alta una semana después de haber ingresado. Al mes del egreso, buena evolución clínica, sin nuevos episodios de hematuria macro, ni edemas, normotensa, con uroanálisis con eritrocitos en recuento límite para hematuria.

## Discusión

Se presenta el caso de una paciente en edad escolar con cuadro clínico compatible con un síndrome mononucleósico, asociado a hematuria de características glomerulares, edema facial, hipertensión arterial, proteinuria leve, sin deterioro de la función renal y con C3 disminuido, lo que corresponde a un síndrome nefrítico agudo hipocomplementémico.

Generalmente, los pacientes con mononucleosis infecciosa tienen un cuadro clínico autolimitado, con fiebre, faringoamigdalitis y adenomegalias generalizadas como síntomas cardinales, siendo inusual que otros órganos o sistemas se vean afectados<sup>(2)</sup>. La afectación renal generalmente es leve y se manifiesta como hematuria microscópica o proteinuria leve; con menos frecuencia puede ocurrir hematuria macroscópica, síndrome nefrítico o síndrome nefrítico agudo como en el caso reportado. La ocurrencia de lesión renal aguda se ha reportado entre 1,6 a 4,8 % de los casos<sup>(7, 8, 11)</sup>.

Clínicamente, la glomerulonefritis por virus de Epstein-Barr se manifiesta como un síndrome nefrítico agudo<sup>(12, 13)</sup> y ocurre de manera simultánea a la replicación activa del virus, por lo que la afectación renal ocurre sin período latencia<sup>(14)</sup> o periodo libre de síntomas desde la infección hasta la ocurrencia de la enfermedad renal. Este es un elemento clave que permitió hacer el diagnóstico diferencial con la principal causa de síndrome nefrítico agudo en niños que es la glomerulonefritis aguda postestreptocócica que, por definición, tiene generalmente un período de latencia de una a tres semanas.

En el caso descrito los síntomas de glomerulonefritis eran concomitantes con un cuadro clínico febril, cuyo origen viral se comprobó por hallazgos clínicos y de laboratorio y simultáneamente se descartó infección reciente por estreptococo del grupo A (tuvo AELÓ's positivos, pero hisopado de nasofaringe y cultivo negativo para estreptococo del grupo A y no tenía antecedente en las últimas semanas de infección faríngea o cutánea).

En cuanto a la patogénesis de la glomerulonefritis por virus de Epstein-Barr se han propuesto mecanismos no excluyentes como inmunocomplejos o daño tóxico-citopático directo por el virus<sup>(7, 8)</sup>. Los casos con estudio histológico son aislados y hacen referencia principalmente a afectación túbulo intersticial y a glomerulopatía mediada o no por inmunocomplejos<sup>(14, 15)</sup>.

La presencia de un síndrome nefrítico que curse concomitantemente o que se presente inmediatamente después de una infección viral, especialmente del tracto respiratorio superior, obliga a hacer el diagnóstico diferencial con nefropatía IgA, siendo esta la glomerulonefritis primaria más frecuente en todas las edades, pero aquí el hallazgo diferenciador es el complemento sérico, que en esta enfermedad generalmente es normal<sup>(16)</sup> y en la paciente estaba disminuido. Adicionalmente, los estudios de autoinmunidad y de otras infecciones fueron negativos.

No se encontraron reportes de caso similares en el país y a nivel internacional muy pocos reportes de casos en pacientes pediátricos o con cuadros clínicos compatibles con mononucleosis infecciosa por virus de Epstein-Barr y afectación renal, sin infección previa por estreptococo del grupo A<sup>(7, 8)</sup>. Aunque raro, también hay reportes de síndrome nefrítico agudo por virus, incluyendo el virus de Epstein-Barr en coinfección con estreptococo del grupo A sin período de latencia, pero aproximadamente el 5 % pueden estar colonizados por SGA sin tener una infección estreptocócica<sup>(8, 9, 17)</sup>.

Otro hallazgo importante del caso descrito es que al solicitar las serologías para aclarar la etiología del síndrome mononucleósico no solo la IgM para virus de Epstein-Barr fue positiva, sino también la de Citomegalovirus. Aunque el virus de Epstein-Barr es el principal agente infeccioso de la mononucleosis, 10 % de los casos se deben a Citomegalovirus y otros agentes ya mencionados<sup>(2, 14)</sup>.

El aumento de los títulos de anticuerpos IgM no necesariamente implica infecciones agudas duales, también pueden indicar infecciones secuenciales que pueden ocurrir temporalmente alejadas una de la otra. La infección aguda por Citomegalovirus puede causar inmunoreactivación del virus de Epstein-Barr, pero no hay reportes de que pueda suceder al contrario. Es poco probable, pero pueden existir infecciones simultáneas en pacientes pediátricos; sin embargo, no se contaba con pruebas serológicas previas o historia de infección que pudieran explicar si el episodio infeccioso fue una reactivación o una infección aguda simultánea por virus de Epstein-Barr y Citomegalovirus<sup>(3)</sup>.

No hay un tratamiento específico para la infección por virus de Epstein-Barr, el cual se basa en soporte con analgésicos y antiinflamatorios. Se han reportado algunos casos en adultos a quienes se les ha suministrado tratamiento inmunosupresor o antivirales como aciclovir en infecciones graves y en otros casos manejo con esteroides, pero hasta el momento no hay una recomendación en el síndrome nefrítico agudo de este origen<sup>(4, 5)</sup>.

Tanto la paciente descrita, como los casos similares encontrados, tuvieron una evolución clínica favorable sin deterioro de la función renal y resolución de la hipertensión, por lo que no hubo necesidad de realizar biopsia renal en la fase aguda de la enfermedad; sin embargo, la paciente debe continuar en seguimiento de la función renal<sup>(16)</sup>.

## Conclusión

Generalmente, la mononucleosis infecciosa tiene un cuadro clínico benigno con fiebre, adenomegalias, disfagia y adinamia, y en pocos casos puede existir compromiso de órganos o sistemas. Característicamente, el síndrome nefrítico agudo hipocomplementémico asociado a la infección por virus de Epstein-Barr no tiene un período de latencia, como si lo tiene el síndrome nefrítico agudo postestreptocócico, su principal diagnóstico diferencial. La

glomerulonefritis asociada a virus de Epstein-Barr, usualmente tiene evolución clínica favorable, con resolución de los síntomas al resolverse la infección.

### **Agradecimientos**

Agradecimientos a la Clínica Universitaria Bolivariana, al comité de ética institucional por dar el aval para la publicación del caso clínico y a los padres por dar su consentimiento.

### **Conflicto de interés**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses, no se obtuvo ningún tipo de financiamiento relacionado con la publicación de este informe del caso.

Los autores solicitaron consentimiento informado al paciente del presente artículo para su publicación.

### **Bibliografía**

1. Welch TR. An Approach to the Child with Acute Glomerulonephritis. *Int J Pediatr.* 2012;2012:1–3.
2. Fica A. Síndrome de mononucleosis infecciosa en pacientes adolescentes y adultos. *Rev Chil infect.* 2003;20 (4):235–42.
3. Olson D, Huntington M. Co-infection with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in mononucleosis: case report and review of literature. *SDJ Med.* 2009;62 (9):349–51.
4. Ruano JM, Ramos JL. Mononucleosis infecciosa en la infancia. *Pediatr Integr.* 2014;18 (3):141–152.
5. Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Falagas ME. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis. *Curr Opin Hematol.* 2012;19 (1):14–20.
6. Nadasdy T, Park C-S, Peiper SC, Wenzl JE, Oates J, Silva FG, *et al.* Epstein-Barr Virus infection-associated renal disease: diagnostic use of molecular hybridization technology in patients with negative serology 1. *J Am Soc Nephrol.* 1992;2 (12):1734–42.
7. Hernandez-Gallego R, Cerezo I, Barroso S, Azevedo L, Lopez M, Robles NR, *et al.* Glomerulonefritis aguda por inmunocomplejos en mononucleosis infecciosa. *Nefrología.* 2017;37 (4):429–449.
8. Lande MB, Mowry JA, Houghton DC, White CR BM. Immune complex disease associated with Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Pediatr Nephrol.* 1998;12 (8):651–653.

9. Subat-Dezulovic M, Dessardo NS, Dezulovic M, Dessardo S, Hadzisejdic I, *et al.* Postinfectious glomerulonephritis and Epstein-Barr virus co-infection. *Coll Antropol.* 2010;34 (Supl. 2):229–232.
10. Lee S, Kjellstrand CM. Renal disease in infectious mononucleosis. *Clin Nephrol.* 1978;9 (6):236–240.
11. Lei PS, Lowichik U, Allen W, Mauch TJ. Acute renal failure: unusual complication of Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis. *Clin Infect Dis.* 2000;31 (6): 1519–1524.
12. Fernández Maseda M, Romero F. Glomerulonefritis aguda postinfecciosa. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014;1:303–317.
13. Baquero R. Enfoque diagnóstico de la enfermedad glomerular en pediatría. *Precop, SCP.* 2016;14 (4):45–54.
14. Kupin WL. Viral-associated GN hepatitis B and other viral infections. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12 (9):1529–33.
15. Wender SE. Viral-associated glomerulopathies in children. *Pediatr Nephrol.* 2015;30 (11):1929–38.
16. Mastrangelo A, Serafinelli J, Giani M, Montini G. Clinical and pathophysiological insights into immunological mediated glomerular diseases in childhood. *Front Pediatr.* 2020;12 (8):205.
17. Watanabe T, Sugawara H, Tamura H, Ishii A, Matsubayashi H, Kakei M *et al.* Co-infection with group A streptococci and Epstein-Barr virus presenting with acute glomerulonephritis and acute left ventricular dysfunction. *Intern Med.* 2012;51 (18):2639–2643.