

Alteraciones inmunológicas en mononucleosis infecciosa por virus de Epstein Barr, causante de manifestaciones neurológicas en una mujer de 23 años

Carlos Hernán Quintero B., M. D.¹ y Liliana Valderrama de Velasco, Biol.²

RESUMEN

Se estudió un caso de mononucleosis infecciosa (MI) desde el punto de vista clínico e inmunológico en una mujer de 23 años con antecedentes de prostitución, quien presentó manifestaciones neurológicas como papiledema bilateral, cuadro meníngeo, signo de Babinski y clonus bilateral. Estas manifestaciones fueron asociadas con infección por el virus de Epstein Barr (VEB) diagnosticado por el hallazgo de títulos crecientes de anticuerpos acompañados por alteraciones en la respuesta inmune.

Es el primer caso de este tipo de asociación que se informa en la literatura local.

El virus de Epstein Barr (VEB), miembro de la familia de los Herpesvirus, uno de los más comunes y ampliamente diseminados, es una de las mayores causas de mononucleosis infecciosa (MI). Los anticuerpos contra este virus se han descubierto en todo el mundo, hasta en las más remotas e inaccesibles regiones.

Los estudios seroepidemiológicos han demostrado que la infección tiene lugar antes de los 3 años de edad en sociedades primitivas o bajo condiciones de hacinamiento, mientras que en poblaciones más prósperas la adquisición de anticuerpos se desarrolla en la adolescencia o más tarde¹⁻⁴.

Algunos estudios epidemiológicos han revelado la necesidad de un contacto directo con las secreciones salivales para una transmisión de MI.⁴

1. Asociado de Investigación en Entrenamiento, Centro Internacional de Investigaciones Médicas (CIDEIM). Apartado Aéreo 5390, Cali.
2. Asistente de Investigación, Centro Internacional de Investigaciones Médicas (CIDEIM). Apartado Aéreo 5390, Cali.

La MI es una enfermedad linfoproliferativa autolimitada que se presenta en personas que carecen de anticuerpos contra este virus; los hallazgos serológicos durante la enfermedad aguda proveen evidencia para la asociación etiológica.

Después de un período de incubación aproximado de 30 a 50 días, se observa una fase prodrómica que clínicamente se caracteriza por cefalea, astenia, adinamia, náuseas y vómito, así como mialgas y fotofobia, con relativa frecuencia. A esta sintomatología se asocian fiebre de predominio nocturno, dolor faríngeo y aparición de linfadenopatías, sobre todo en la región cervical y menos frecuentemente de carácter generalizado. En una tercera parte de los casos se pueden encontrar hepatoesplenomegalia moderada con alteración en las pruebas de función hepática y edema periorbitario y facial transitorios. Otras manifestaciones consisten en exantema como erupción maculopapular en el tronco y partes proximales de las extremidades⁵.

Hematológicamente se observa un incremento en el recuento periférico de leucocitos con relativa o absoluta linfocitosis que incluye 10% o más de linfocitos atípicos⁶; serológicamente, la mayoría de los enfermos muestra picos de anticuerpos IgM del tipo Paul Bunnell que aglutinan eritrocitos de caballo o carnero y provocan lisis en presencia del complemento⁷.

Las complicaciones asociadas con la infección primaria por VEB, pueden comprometer cualquier sistema. Se han observado con cuadros clínicos diversos como síndrome de Guillain-Barré, parálisis de Bell, mielitis transversa, meningoencefalitis, ataxia cerebelar, pneumonitis, hepatitis, pericarditis o miocarditis, falla renal, anemia hemolítica adquirida, agranulocitosis y púrpura trombocitopénica⁵.

El serodiagnóstico de la infección primaria por VEB se realiza a través de pruebas de inmunofluorescencia que utilizan antígenos provenientes del virus en cultivos celulares. Hay varios antígenos de importancia en el serodiagnóstico, a saber, el antígeno de la cápside viral (ACV), el antígeno de inducción temprana (AIT) que se subdivide en un componen-

te difusible (D) y uno restringido (R) y el antígeno asociado con el núcleo (AAN)⁸.

Los perfiles serológicos tienen el siguiente comportamiento: en la fase aguda casi todos los pacientes muestran picos de anticuerpos IgM e IgG contra el ACV. Los anticuerpos IgM desaparecen entre 1 y 2 meses, mientras que los IgG declinan más lentamente y persisten en niveles basales.

En casi 80% de los casos aparecen anticuerpos contra el componente D del complejo AIT. Los anticuerpos contra el complejo AAN son los últimos en aparecer con títulos progresivos, pues faltan durante la fase aguda y persistirán en niveles bajos durante toda la vida^{9,10}.

Alrededor de 90% de los pacientes ofrecen anticuerpos heterófilos del tipo IgM en la segunda o tercera semanas. La infección común se puede identificar por el examen del suero en la fase aguda, cuando hay títulos crecientes de anticuerpos IgM e IgG anti ACV y anti D en ausencia de AAN. En caso de duda el diagnóstico se puede confirmar por el análisis de sueros posteriores, donde se observa la aparición de títulos crecientes de anticuerpos anti AAN¹⁰.

Otros hallazgos inmunológicos importantes en esta entidad se relacionan con alteraciones en la respuesta inmune, por ejemplo, depresión en la inmunidad celular, anergia cutánea, descenso de la respuesta celular *in vitro* ante mitógenos y antígenos, activación policlonal de linfocitos B con producción de hipergammaglobulinemia y reducciones en la relación de los linfocitos T4 o ayudadores y T8 o supresores con aumento de estos últimos. Estos fenómenos pueden reflejar una respuesta de inmunorregulación por parte del huésped para limitar la proliferación incontrolada del virus y pueden jugar un papel importante en raras pero significativas complicaciones durante la infección¹¹⁻¹³.

En la actualidad, a nivel mundial hay un interés creciente por establecer la relación entre el VEB y varios síndromes neurológicos de etiología desconocida. Sería importante que en Colombia se le empezara a considerar dentro del diagnóstico diferencial de estos síndromes.

PRESENTACION DEL CASO

Historia clínica 395995, mujer de 23 años, procedente de Cali. Ingresó al Hospital Universitario del Valle de Cali en octubre 1, 1984 con un cuadro clínico de 14 días de evolución que se inició con cefalea frontal progresiva, acompañada de vómitos, dolor lumbar y fiebres de predominio nocturno. Consulta a un médico que le formuló trimetoprim-sulfa, gentamicina y antiespasmódicos, sin obtener mejoría. Posteriormente aparecieron adenomegalias cervicales bilaterales dolorosas, que aumentaban rápidamente de tamaño y poliartralgias severas de grandes articulaciones que causaban incapacidad funcional. A este cuadro se asociaron mialgias proximales, se generalizaron las adenomegalias con persistencia de la fiebre y cefalea.

Entre los antecedentes personales de importancia, se encontró tuberculosis pulmonar 2 años antes, diagnosticada mediante baciloscopia y tratada con rifampicina 300 mg/día e isoniazida 150 mg/día por casi 8 meses, pero el tratamiento se suspendió voluntariamente. También hay historia de prostitución, alcoholismo y drogadicción. En la revisión de sistemas

sólo se encontraron cefaleas ocasionales y disminución de la agudeza visual.

Al examen físico de ingreso, la paciente aparentaba enfermedad aguda, con temperatura de 38°C; tensión arterial, 90/60; frecuencia cardíaca, 90/min; frecuencia respiratoria, 20/min. Datos positivos: papiledema bilateral, signo de Babinski y clonus aquiliano bilateral, hay resistencia y dolor al flexionar el cuello, caderas y rodillas. Además se palpaban adenomegalias cervicales y occipitales simétricas de aproximadamente 2x2 cm, móviles y dolorosas de consistencia blanda. Aparece dolor a la movilización de grandes articulaciones sin edema, calor o rubor.

El resto del examen físico estaba dentro de límites normales. Laboratorio: hemograma con leucocitos de 10 100; linfocitos atípicos, 11%; hemoglobina, 12 mg%; hematocrito, 37%; eritrosedimentación, 44. En parcial de orina había 25 a 30 leucocitos por campo; el coprológico era normal. En la radiografía de tórax: tractos fibrosos y retracción del hilio izquierdo hacia arriba, con engrosamiento de las paredes bronquiales; no se observaron infiltrados ni derrames.

Inicialmente por la historia y el cuadro neurológico se sugirió el diagnóstico de meningitis parcialmente tratada, meningoencefalitis o encefalitis de etiología tuberculosa, micótica (*Cryptococcus*) o viral. Por las adenomegalias y el cuadro generalizado inicial, se pensó en adenitis tuberculosa, mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis y sífilis, como diagnósticos diferenciales. Además las poliartralgias sugirieron fiebre reumática y nuevamente toxoplasmosis o mononucleosis infecciosa.

Una punción lumbar dio manometría de 158 mm de agua; la citología mostraba: polinucleares, 41; linfocitos, 31; eritrocitos, 6; proteínas, 58 mg%; glucorraquia, 39 mg%. La glicemia fue de 89 mg%. Se continuaron los estudios y se empezó a manejar con penicilina cristalina, 24 millones de UI/día. El líquido cefalorraquídeo y el jugo gástrico fueron negativos para bacilo de Koch. Gram en LCR, negativo; VDRL en LCR, no reactivo. La tomografía axial computadorizada del cerebro mostró un sistema ventricular de tamaño normal, sin signos de proceso tumoral. En una biopsia de ganglio cervical sólo se vio una linfadenitis no específica, difusa. Los cultivos bacterianos y micóticos fueron negativos. La citología de orina no registró cambios compatibles con enfermedad de inclusión citomegálica.

Los exámenes serodiagnósticos iniciales informaron positividad para mononucleosis infecciosa. Las antiestreptolisinas tenían títulos normales y la inmunofluorescencia para toxoplasma era negativa.

Con estos resultados se descartaron como agentes etiológicos TBC, toxoplasmosis, citomegalovirus e infecciones por estreptococo y el cuadro clínico se relacionó con mononucleosis infecciosa.

Al final de la primera semana de hospitalización la paciente hizo una mejoría clínica moderada pues desaparecieron la fiebre y casi por completo las artralgias. El examen neurológico continuó sin cambios.

Durante la segunda semana hubo edemas palpebral y de los miembros inferiores, con persistencia de las adenomegalias.

Las pruebas hepáticas dieron una elevación moderada de las transaminasas oxaloacéticas, 73 UI; control, 10 a 31 UI; pirúvica, 74 UI; control, 9 a 36 UI. Las bilirrubinas, las proteínas totales y la depuración de creatinina, estaban dentro de límites normales.

Un aspirado de médula ósea informó buena celularidad, maduración ordenada sin anomalías morfológicas, serie eritroide, plaquetas, megacariocitos y hemosiderina normales.

Hubo estabilidad clínica durante la tercera y cuarta semanas, sin cambios en el examen neurológico. Se encontraban papiledema estable bilateral, reflejo de Babinski y clonus aquiliano bilateral. Siguieron los edemas facial y de miembros inferiores, las cefaleas intensas y la visión borrosa.

En vista de la persistencia en el cuadro neurológico se inició manejo con prednisona, 5 mg/día; glicerol, 30 ml cada 6 horas; furosemida, 40 mg/día; e isoniazida, 300 mg/día, por el antecedente de TBC pulmonar.

Fue posible observar una mejoría progresiva en el aspecto clínico. El control hematológico mostraba una moderada leucocitosis con 6% de linfocitos atípicos, y las mismas cifras de hemoglobina y hematocrito.

Durante la quinta y sexta semanas la paciente evolucionó hacia la mejoría; se resolvió en gran parte el papiledema; desapareció el reflejo de Babinski y persistió el clonus. No tuvo más cefaleas, mialgias ni artralgias. A finales de la sexta semana de hospitalización, el papiledema entró en resolución. La enferma estaba ambulatoria y sin sintomatología. Por tanto, se decidió su salida y control en consulta externa.

CUADRO INMUNOLOGICO

El análisis de anticuerpos contra determinantes antigénicos específicos de VEB, muestra niveles basales de anticuerpos IgM e IgG contra los complejos ACV y AIT; mientras tanto los títulos de anticuerpos contra el complejo AAN presentan un aumento progresivo en sus títulos en muestras de suero tomadas secuencialmente durante la evolución de la enfermedad, lo cual hace el diagnóstico de infección primaria por VEB (Cuadro 1).

Los resultados del análisis de las subpoblaciones de linfocitos T, mediante la técnica de marcación con anticuerpos monoclonales OKT4, OKT8 y OKT3, Ortho Pharmaceutical Corporation, Raritan, New Jersey y visualización con inmunofluorescencia indirecta, según la metodología recomendada por Ortho Diagnostic System Inc., señalan que en la primera muestra tomada, el porcentaje de la subpoblación de linfocitos T supresores (T8) es más alto que el promedio normal y el porcentaje de linfocitos T ayudadores (T4), es más bajo, de donde resulta una relación T4/T8 inferior a los controles normales¹⁴ obteniéndose un valor de 0.5; control, 1.5-2.5; estos cambios se encuentran de manera característica en enfermedades por VEB, citomegalovirus y HTLV III/LAV (Cuadro 2).

En la segunda muestra tomada durante la recuperación clínica se observa que el porcentaje de linfocitos T8 ha disminuido con respecto a la muestra anterior, aunque no alcanza los

Cuadro 1
Niveles de Anticuerpos Contra Antígenos de VEB

	Título de anticuerpo		
	2a. semana	4a. semana	6a. semana
ACV IgM	1:10	1:10	1:10
ACV IgG	1:320	1:320	1:320
AAN	1:20	1:40	1:80
AT	1:40	1:40	1:40

Cuadro 2
Subpoblaciones de Linfocitos en Sangre Periférica según Tiempo de Evolución

Fecha	Subpoblaciones de linfocitos			Relación T4/T8
	T4 ayudadores	T8 supresores		
Octubre 3/84	64/217 29%	124/211 59%		0.5
Noviembre 21/84	97/203 48%	81/201 40%		1.2

Cuadro 3
Evaluación de Respuestas de Inmunidad Celular por Transformación de Linfocitos in vitro

	Indice estímulo Est./control	Cuentas por minuto
Mitógenos		
Fitoheماغlutinina (subóptima)	35.4	6 869
Fitoheماغlutinina (óptima)	85.3	16 549
Antígenos		
PPD (óptima)	6.8	8 332
PPD (subóptima)	7.3	8 842
Toxoide de tétano	6.4	7 789

niveles normales y se obtuvo un valor T4/T8 de 1.2 (Cuadro 2).

La evaluación de la inmunidad celular por la transformación blástica de linfocitos *in vitro* en presencia de mitógenos como la fitohemaglutinina (PHA) y antígenos (PPD y toxoide tetánico), según el método descrito por Oppenheim y Bilha¹⁵, muestra valores bajos tanto para PHA óptima (10 µl/ml) y subóptima (1 µl/ml), dado que los valores normales en controles sanos oscilan entre 23330 y 51782 cuentas por minuto en un contador de centelleo de rayos beta, para PHA subóptima y de 35024 a 72174 para PHA óptima.

Los valores observados para antígenos indican sensibilización previa a ambos antígenos y capacidad de responder ante éstos. Aunque los valores caen dentro del rango normal para individuos sensibilizados, se esperaría una respuesta más marcada

ante el PPD en concentración óptima en una persona con historia de tuberculosis (Cuadro 3).

DISCUSION

El presente caso es un ejemplo de historia, cuadro inmunológico y complicación neurológica, asociados con MI y VEB. Las manifestaciones neurológicas desarrolladas por la paciente, como el cuadro meníngeo, papiledema bilateral, reflejo de Babinski y clonus bilateral que se asocian con el perfil serológico característico de infección por VEB han sido ampliamente informados en la literatura.

Los síndromes neurológicos en esta entidad se pueden dividir en las siguientes principales categorías: meningitis, encefalitis, neuritis de nervios craneales, mielitis, polineuritis, mononeuritis y neuropatías autonómicas¹⁶.

Los síntomas de varias categorías se pueden presentar de manera mixta, como meningoencefalitis o encefalomielitis^{17,18}. Las encefalitis pueden incluir síndromes cerebrales, ataxia y síndromes convulsivos¹⁹⁻²¹. Las mielitis incluyen mielitis transversa ascendente con compromiso bulbar, que se puede asociar con polirradiculitis tipo Guillain-Barré²²⁻²⁴. Las mononeuritis principalmente comprometen los nervios craneales²⁵ y los derivados del plexo braquial²¹. También se han encontrado asociaciones con panencefalitis esclerosante subaguda y desórdenes psicóticos^{26,27}.

El reflejo de Babinski que acompaña las otras manifestaciones neurológicas se ha visto asociado con frecuencia²¹.

El cuadro inmunológico se relaciona con el tropismo selectivo del VEB por los linfocitos B en los cuales se incorpora en forma de provirus dentro del genoma celular y causa transformación policlonal de estas células de donde resulta el incremento de inmunoglobulinas en el plasma, que pueden representar anticuerpos específicos contra antígenos virales e inmunoglobulinas sin relación directa con el virus y que se asocian con otros estados patológicos, por ejemplo, anticuerpos antinucleares, reagentes sifilíticos, factor reumatoideo y anticuerpos antimúsculo liso²⁸.

El tropismo hacia los linfocitos B por el VEB y el trastorno en la producción de inmunoglobulinas junto con las alteraciones en el sistema T, pueden jugar un papel importante en las manifestaciones clínicas y complicaciones atípicas. Las células transformadas expresan determinantes del tipo I del complejo mayor de histocompatibilidad en conjugación con complejos antígeno-anticuerpos lo cual resulta en la activación de los linfocitos T supresores²⁸ y aparición de células citotóxicas contra linfocitos acarreadores del genoma del VEB^{29,30} como mecanismo adicional de defensa del huésped.

Se observó depresión de la inmunidad celular con anergia cutánea y disminución de la respuesta proliferativa de los linfocitos *in vitro* en presencia de mitógenos y antígenos. Esta depresión de la inmunidad se acompaña del aumento en el porcentaje de células T supresoras y linfocitos B en sangre periférica, pues ambas subpoblaciones forman parte del porcentaje de linfocitos atípicos encontrados^{31,32}.

Con base en estos datos se ha propuesto que la respuesta de tipo T ante la infección viral, resulta en una competencia

antigénica que limita la respuesta inmune y que podría en parte explicar las alteraciones inmunológicas durante la infección aguda³³ y determina susceptibilidad hacia otros agentes virales con tropismo hacia la célula nerviosa o invasión al tejido nervioso por vía de linfocitos infectados con producción de reacción inflamatoria posterior, pues no existe evidencia que el VEB invada directamente la célula nerviosa.

Estos cuadros neurológicos que constituyen aproximadamente 1% de las complicaciones, se caracterizan por cambios patológicos que incluyen cambios degenerativos en los núcleos de los nervios craneales y hemorragias localizadas en la sustancia gris de la médula espinal, congestión e inflamación en el cerebro y meninges, edema perivascular y pericelular con infiltración linfocitaria en las raíces nerviosas y meninges con cambios degenerativos de las células ganglionares¹⁸.

Aún no se encuentra dilucidado el mecanismo exacto a través del cual el VEB causa este tipo de patología, aunque no se descartan factores que determinen susceptibilidad genética especial para desarrollar las complicaciones anteriormente descritas³⁴. Todo esto es material de estudios en progreso, gracias a las nuevas técnicas de investigación inmunológica desarrolladas por diferentes grupos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Ciro Valent Sumaya del Departamento de Pediatría, Centro de Ciencias de la Salud, Universidad de Texas, en cuyo laboratorio se llevó a cabo la titulación de los anticuerpos contra los antígenos del VEB. Igualmente agradecen al Dr. César Arango, Profesor del Departamento de Medicina Interna, Universidad del Valle, quien estuvo a cargo del caso durante la hospitalización y de la revisión del presente informe, y a las Dras. Nancy Saravia, Investigadora y Coordinadora General del CIDEIM y Kristen Weigle, Investigadora Científica del mismo Centro, por cuyo interés y asesoría se pudo realizar este trabajo.

SUMMARY

A case of infectious mononucleosis was studied clinically and immunologically in a 23-year old woman with a history of prostitution who presented with the neurologic manifestations bilateral papiledema, meningismus, Babinski's reflex and bilateral clonus. These clinical manifestations were associated with serologically confirmed Epstein Barr virus (EBV) infection and alterations in cellular immune function.

REFERENCIAS

1. Evans, A. S., Niederman, J. C. y McCollum, R. W.: Seroepidemiologic studies of infectious mononucleosis with Epstein Barr virus. *N. Engl J Med*, 1968, **279**: 1121-1127.
2. Henle, G. y Henle, W.: Observations on childhood infections with the Epstein Barr virus. *J Infect Dis*, 1970, **121**: 303-310.
3. Sumaya, C. V.: Primary Epstein Barr virus infections in children. *Pediatrics*, 1977, **59**: 16-21.
4. Schlepner, C. J. y Overall, J. C.: Infectious mononucleosis and Epstein Barr virus. *Postgraduate Medicine*, 1979, **65**: 83-103.
5. Lee, C.L., Davidsohn, I. y Panczyszyn, O.: Horse agglutinins in infectious mononucleosis. The spot test. *Am J Clin Pathol*, 1968, **49**: 12-18.
6. Henle, G. y Henle, W.: Immunofluorescence in cells derived from Burkitt's lymphoma. *J Bacteriol*, 1966, **91**: 1248-1256.
7. Henle, G., Henle, W. y Klein, G.: Demonstration of two distinct components in the early antigen complex of Epstein Barr virus, infected cells. *Int J Cancer*, 1971, **8**: 272-282.

8. Reedman, B. M. y Klein, G.: Cellular localization of an Epstein Barr virus associated complement fixing antigen in producer and non-producer lymphoblastoid cell lines. **Int J Cancer**, 1973, **11**: 499-520.
9. Henle, W., Henle, G. y Horwitz, C.: Epstein Barr virus diagnostic tests in infectious mononucleosis. **Hum Pathol**, 1974, **5**: 551.
10. Henle, G., Henle, W. y Horwitz, C.: Antibodies to Epstein Barr virus associated nuclear antigen in infectious mononucleosis. **J Infect Dis**, 1974, **130**: 231-239.
11. Mangi, R., Niederman, J., Kelleher, J. et al.: Depression of cell-mediated immunity during acute infectious mononucleosis. **N Engl J Med**, 1974, **291**: 1149-1153.
12. Haynes, B., Schooley, R., Payling-Wright, C. et al.: Emergence of suppressor cells of immunoglobulin synthesis during acute Epstein Barr virus-induced infectious mononucleosis. **J Immunol**, 1979, **123**: 2095-2101.
13. Weigle, K. A., Sumaya, C. V. y Montiel, M. M.: Changes in T lymphocyte subsets during childhood Epstein Barr virus infectious mononucleosis. **J Clin Immunol**, 1983, **3**: 151-155.
14. Moretta, L., Mingari, M. C. y Moretta, A.: Human T-cell subpopulations in normal and pathological conditions. **Immunol Rev**, 1979, **45**: 163-193.
15. Oppenheim, J. y Scheffer, B.: Lymphocyte transformation. Pp. 233-245, in: **Manual of Clinical Immunology**, 2nd ed. Rose, N. R. and Friedman, H. (eds.). American Society for Microbiology, Washington, 1980.
16. Aita, J. A.: **Neurological manifestations of general diseases**. Pp. 554-555. Charles C. Thomas, Springfield, 1972.
17. Bernstein, T. y Wolff, H.: Involvement of the nervous system in infectious mononucleosis. **Ann Intern Med**, 1950, **33**: 1120-1128.
18. Ambler, M., Stoll, J., Tzamaloukas, A. y Albala, M.: Focal encephalomyelitis in infectious mononucleosis. A report with pathological description. **Ann Intern Med**, 1971, **75**: 579-583.
19. Bennett, D. y Peters, H.: Acute cerebellar syndrome secondary to infectious mononucleosis in a fifty-two year old man. **Ann Intern Med**, 1961, **55**: 147-154.
20. Dowling, M., Jr. y Van Slyck, E.: Cerebellar disease infectious mononucleosis. **Arch Neurol**, 1966, **15**: 270-274.
21. Silverstein, A., Steinberg, G. y Nathanson, M.: Nervous system involvement in infectious mononucleosis. **Arch Neurol**, 1972, **25**: 353-358.
22. Grose, C. y Feorino, P.: Epstein Barr virus and Gillain-Barré syndrome. **Lancet**, 1972, **2**: 1285-1287.
23. Grose, C. y Feorino, P.: Epstein Barr virus and transverse mielitis. **Lancet**, 1973, **1**: 892.
24. Grose, C., Henle, W., Henle, G. y Feorino, P.: Primary Epstein Barr virus infections in acute neurological diseases. **N Engl J Med**, 1975, **292**: 392-395.
25. Synder, R.: Bell's palsy and infectious mononucleosis. **Lancet**, 1973, **2**: 917-918.
26. Feorino, P., Humphrey, D., Hochberg, F. y Chilcote, R.: Mononucleosis associated subacute sclerosing panencefalitis. **Lancet**, 1975, **2**: 530-532.
27. Glotlieb-Stemantsky, T. y Azoroloff, A.: Antibodies to Epstein Barr virus in neurological diseases. **J Neurol Sci**, 1976, **28**: 115-120.
28. Byron, S. B.: Infectious mononucleosis. Pp. 268-278, in: **The biological and clinical basis of infectious diseases**. Y. Paterson y N. N. Sommers (eds.), W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1980.
29. Acuto, O. y Reinherz, E.: The human T cell receptor. **N Engl J Med**, 1985, **312**: 1100-1110.
30. Sugamura, K. y Hinuma, Y.: **In vitro** induction of cytotoxic T lymphocytes specific for Epstein Barr virus transformed cells: Kinetics of autologous restimulation. **J Immunol**, 1980, **124**: 1015-1049.
31. Haynes, B. F., Schooley, R. T., Payling-Wright, C. et al.: Emergence of suppressor cells of immunoglobulin synthesis during acute Epstein Barr virus induced infectious mononucleosis. **J Immunol**, 1979, **123**: 2095-2101.
32. Mangir, J., Niederman, J., Kelleher, J. et al.: Depression of cell-mediated immunity during acute infectious mononucleosis. **N Engl J Med**, 1974, **291**: 1149-1153.
33. Tosato, G., Magrath, I., Koski, I. et al.: Activation of suppressor T cells during Epstein Barr virus-induced infectious mononucleosis. **N Engl J Med**, 1979, **301**: 1133-1137.
34. Barr, R., Delor, C. J., Claussen, K. P. et al.: Fatal infectious mononucleosis in a family. **N Engl J Med**, 1974, **290**: 363-367.

UNIVERSIDAD DEL VALLE
DEPTO. DE BIBLIOTECAS