



Utilidad de la serie blanca en el diagnóstico diferencial de la mononucleosis infecciosa

M. F. García Díaz^a, N. Iglesias Fernández^b, R. E. Menéndez Ordás^c,
R. Pardo Vega^d, V. García González^a, M. C. Sánchez Fontecha^b

Publicado en Internet:
24-diciembre-2014

María Fernanda García Díaz:
m.f.gardi@hotmail.com

^aMIR-Pediatría. Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias, España • ^bMédico. Servicio de Urgencias. Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias, España • ^cEnfermera. Servicio de Urgencias. Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias, España • ^dServicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias, España.

Resumen

Introducción: la mononucleosis infecciosa (MI) es una enfermedad frecuente en la infancia. Nos planteamos comparar la serie blanca de niños con sospecha de MI, en función de la serología positiva/negativa para virus Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV) y Paul-Bunnell.

Material y métodos: estudio descriptivo transversal. Se revisaron niños atendidos en Urgencias en 2010-2011, con diagnóstico de síndrome mononucleósico y serología positiva para VEB o CMV e igual número de niños con serologías negativas como grupo de control. Se compararon variables epidemiológicas, clínicas y serológicas.

Resultados: se obtuvieron 50 niños con serologías positivas y 50 niños con serologías negativas (edad media de 5,81 años). Tuvieron serología positiva para VEB 44 niños, 2 para CMV y 4 para ambos. De los 48 niños con serología positiva para VEB, 26 eran Paul-Bunnell negativos y 22 positivos, siendo estos 22 niños el total de Paul-Bunnell positivos. La media de linfocitos, monocitos y basófilos fue mayor en niños con serología positiva para VEB y los neutrófilos fueron más bajos. En los dos casos con CMV positivo encontramos cifras de neutrófilos totales mayores. Ninguna edad se asoció con mayor probabilidad de VEB y Paul-Bunnell positivos.

Conclusiones: existe predominio de linfocitos, monocitos y basófilos en niños con MI por VEB. El descenso de neutrófilos es la única variación analítica en los niños con MI por CMV. Estos valores analíticos pueden orientarnos en el diagnóstico de MI. Todos los niños con Paul-Bunnell positivo tenían positividad para el VEB sin relación con la edad.

Palabras clave:

- Mononucleosis infecciosa
- Hemograma
- Serología

Utility of the white series in the differential diagnosis of infectious mononucleosis

Abstract

Introduction: the infectious mononucleosis (IM) is a common disease in childhood. Our objective was to compare the white series of children with suspected IM, based on serology positive/negative for Epstein-Barr Virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV) and Paul-Bunnell.

Material and methods: descriptive study. Children taken to hospital in 2010-2011, diagnosed with mononucleosis syndrome and positive serology for EBV or CMV were included. An equal number of children who were seronegative were used as control group. Epidemiology, clinical and serological variables were compared.

Results: there were 50 children with a positive serology and 50 with negative result (mean age 5.81 years): EBV serology in 44 children, CMV in 2 and both (EBV and CMV) in 4 children. From the 48 children with positive serology for EBV, 26 were Paul-Bunnell negative and 22 positive (these were the 22 total Paul-Bunnell positives). The average number of lymphocytes, monocytes and basophils was higher and neutrophils were lower in children with positive serology for EBV. Children CMV negatives had elevated neutrophils. No age group was associated with increased likelihood of EBV and Paul-Bunnell positive.

Conclusions: there is a predominance of lymphocytes, monocytes and basophils in children with EBV IM. The increase in neutrophils is the only analytical variation in children with CMV IM. These analytical values can guide the diagnosis of IM. All children with positive Paul-Bunnell were positive for EBV without relation to age.

Key words:

- Infectious mononucleosis
- White series
- Serology

Cómo citar este artículo: García Díaz MF, Iglesias Fernández N, Menéndez Ordás RE, Pardo Vega R, García González V, Sánchez Fontecha MC. Utilidad de la serie blanca en el diagnóstico diferencial de la mononucleosis infecciosa. Rev Pediatr Aten Primaria. 2014;16:e127-e131.

INTRODUCCIÓN

La mononucleosis infecciosa (MI) es una enfermedad sistémica, frecuente en niños y adolescentes, producida por el virus Epstein-Barr (VEB), que cursa con un cuadro clínico sugestivo y unas alteraciones características de los linfocitos a nivel de sangre periférica, junto a la presencia de unos anticuerpos en el suero capaces de aglutinar los hematíes de carnero¹.

El VEB es un virus herpes que se replica en los linfocitos B y constituye la principal causa de MI. Sin embargo, junto a la MI producida por el VEB, existen otros cuadros con una sintomatología similar a los que se denomina síndromes mononucleósicos, que tienen una etiología diferente y múltiple, ya que pueden ser secundarios a infecciones por *Toxoplasma gondii*, rubeola, citomegalovirus (CMV), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), adenovirus, etc.

El hombre es la única fuente de VEB y el contacto interpersonal (besos, saliva) permite la transmisión. El periodo de incubación oscila entre 14 y 50 días y el cuadro clínico es variable; cursa con fiebre, faringoamigdalitis, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, linfocitos atípicos en sangre periférica y presencia (no constante) de anticuerpos heterófilos. Ocasionalmente aparece un exantema, sobre todo en los pacientes que han recibido penicilina o derivados².

En la analítica sanguínea, en la sangre blanca, existe una neutropenia en el 50-80% de los pacientes, mientras que lo más característico es la presencia de linfocitos y monocitos que muestran un evidente polimorfismo. La presencia de anticuerpos heterófilos, que se demuestra mediante la prueba de Paul-Bunnell, constituye una prueba diagnóstica fundamental. No obstante, suelen ser negativos en niños menores de cinco años, por ello conviene solicitar anticuerpos anti-VEB. En los síndromes mononucleósicos, tanto la prueba de Paul-Bunnell como la determinación de anticuerpos anti-VEB, son negativas^{2,3}.

De rutina, en nuestro laboratorio, al solicitar serología de MI se incluyen anticuerpos anti-VEB, anti-

cuerpos anti-CMV y Paul-Bunnell. Así que nos planteamos valorar si la serie blanca de los niños con sospecha de MI varía en función de la serología positiva versus negativa para VEB, CMV y test de Paul-Bunnell y ver si estos valores pudieran orientarnos en el diagnóstico diferencial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio descriptivo transversal en el que se revisaron las historias de los niños atendidos en Urgencias de Pediatría del Hospital de Cabueñes (Gijón, Asturias, España) durante los años 2010 y 2011, y que fueron dados de alta con sospecha diagnóstica de MI y posterior confirmación serológica para EBV o CMV. Como grupo de control se recogieron igual número de niños con sospecha al alta de MI pero con serologías negativas.

Las variables que se compararon fueron la edad, el sexo, y los valores totales de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, basófilos y eosinófilos en ambos grupos, así como la correlación de positividad entre VEB y Paul-Bunnell.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS® 12.0. Se hizo un análisis descriptivo para la edad y el sexo, las comparaciones entre grupos se hicieron con la t de Student, así como un análisis bivariable mediante la prueba de χ^2 , considerándose una significación estadística para una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 50 niños con serologías positivas para VEB o CMV, considerando positividad para VEB la detección de inmunoglobulina M (IgM) frente al antígeno de la cápside viral (VCA) por técnica de inmunofluorescencia, la cual permite el reconocimiento de un patrón de fluorescencia característico en las células infectadas. Así mismo, se seleccionaron de forma aleatoria y por el orden cronológico de su visita a Urgencias, otros 50 niños, valorados en ese mismo periodo de tiempo, con clínica sugestiva de MI pero con serologías negativas.

Ambas muestras resultaron homogéneas en cuanto a edad. Así, la media de edad global fue de 5,81 años, siendo de 5,38 años para los niños con serologías negativas y 6,24 años para los de serologías positivas. En cuanto al sexo, de las 100 serologías obtenidas, 66 fueron varones y 34 mujeres. De las 34 mujeres, 22 eran positivas para VEB, frente a 26 de los 66 varones; por tanto hubo más niñas con VEB positivo que niños (Tabla 1). No se encontró relación entre el sexo y la positividad para el CMV y ninguna edad resultó estadísticamente significativa para la asociación con VEB y Paul-Bunnell positivos.

En cuanto a las serologías, 44 niños tuvieron serología positiva solamente para VEB, dos para CMV y cuatro para ambos. De los 48 niños con serología positiva para VEB, 26 eran Paul-Bunnell negativos y 22 positivos, teniendo todos los niños con Paul-Bunnell positivo una serología para VEB también positiva ($p=0,000$). La media de linfocitos, monocitos y basófilos resultó ser más elevada en los niños con serología positiva para VEB que aquellos en los que era negativa, mientras que los neutrófilos fueron más bajos; estos valores son estadísticamente significativos.

Los datos correspondientes a la media de los valores de la serie blanca en función de la serología para VEB se encuentran expuestos en la Tabla 2. La media de los neutrófilos resultó ser más elevada en los niños con serología negativa para CMV que en los que era positiva, lo que es estadísticamente significativo. No se encontró relación entre las cifras de linfocitos, monocitos, basófilos y eosinófilos y el resultado de la serología para CMV. Los valores de las medias de la serie blanca en función de serología positiva frente a negativa para CMV están reflejados en la Tabla 3.

Tabla 1. Relación entre el sexo y la serología para virus de Epstein-Barr

	VEB negativo	VEB positivo
Varones	40	26
Mujeres	12	22

VEB: virus de Epstein Barr.
 $p=0,016$

Tabla 2. Medias de la serie blanca en función de la serología para virus de Epstein-Barr

	VEB negativo	VEB positivo
Leucocitos	12 003,27/ μ l	13 443,54/ μ l
Neutrófilos*	7002,5/ μ l	3612,58/ μ l
Linfocitos*	3330/ μ l	7683,19/ μ l
Monocitos*	1312,31/ μ l	1651,88/ μ l
Basófilos*	70,58/ μ l	299,21/ μ l
Eosinófilos	94,96/ μ l	65/ μ l

VEB: virus de Epstein Barr.

* $p < 0,05$

DISCUSIÓN

La mejora en las condiciones económicas y sanitarias ha hecho que la infección por VEB en edades tempranas sea menos común y haya más niños susceptibles en la adolescencia. Así, la incidencia en niños de entre cinco y nueve años se ha estimado en menos de un 50% en el año 2006⁴; el pico de incidencia se encuentra entre los 15 y los 24 años. En nuestro estudio encontramos una media de edad de entre cinco y seis años, una edad ligeramente baja si tenemos en cuenta los datos anteriores. No obstante, nuestra muestra es de población pediátrica, es decir, entre 0 y 13 años, quedando pues excluida la etapa adolescente. Pese a ello, es importante conocer esta enfermedad ya que la sintomatología en los niños pequeños es bastante inespecífica⁵. Hay estudios en la literatura médica que hacen referencia a la enfermedad en niños pequeños. Así, Schaller *et al.* en el año 1995 publicaron un caso de MI en un niño de dos años⁶. Posteriormente, en el año 2010, Wan *et al.* publicaron tres casos de niños con infección por VEB a esa misma edad⁷.

Tabla 3. Medias de la serie blanca en función de la serología para citomegalovirus

	CMV negativo	CMV positivo
Leucocitos	12 848,94/ μ l	10 276,67/ μ l
Neutrófilos*	5541/ μ l	2770/ μ l
Linfocitos	5387,48/ μ l	5961,67/ μ l
Monocitos	1486,38/ μ l	1301,67/ μ l
Basófilos	180,23/ μ l	181,67/ μ l
Eosinófilos	79,13/ μ l	103,33/ μ l

CMV: citomegalovirus.

* $p < 0,05$

Ya es conocida la expresión en sangre periférica de linfocitosis con linfocitos atípicos para apoyar al diagnóstico de infección por VEB⁸. Nosotros nos planteamos ver no solamente el valor de los linfocitos sino también del resto de la serie blanca, en función de la etiología tanto del VEB como del CMV. Así, encontramos un aumento de los linfocitos, los monocitos y los basófilos, y un descenso de los neutrófilos en aquellos niños con clínica sugestiva de MI y serología positiva para VEB. En los niños con serología positiva para CMV, no encontramos alteración del número de linfocitos, monocitos o basófilos y únicamente encontramos un aumento del número de los neutrófilos.

En la bibliografía revisada no encontramos datos que relacionen ni positiva ni negativamente el sexo con la positividad para VEB o CMV. Sin embargo, en nuestro estudio observamos que el número de niñas con VEB positivo es mayor que el de niños, sin encontrar relación entre el sexo y la positividad para el CMV. Este dato puede ser tenido en cuenta de cara a otros estudios.

La mayoría de las serologías positivas lo fueron para VEB, lo cual concuerda con la bibliografía, ya que la principal causa de MI es el VEB. Así mismo, todos los niños con Paul-Bunnell positivo tenían también serología positiva para VEB^{1,2}.

Es destacable que no observamos relación entre la edad y la serología para VEB y Paul-Bunnell positivos. Sin embargo, clásicamente se describe la respuesta de los anticuerpos heterófilos y la edad; así, el Paul-Bunnell es más probable que sea positivo a mayor edad del niño⁹. Se considera que los niños

mayores de diez años con MI por VEB se detectan en un 80-90% de los casos, disminuyendo este porcentaje al 50% en los menores de esta edad¹⁰. Con los datos del estudio no podemos ofrecer una explicación para nuestro resultado, si bien lo consideramos interesante y tal vez debiera ser evaluado.

CONCLUSIONES

El predominio de linfocitos, monocitos y basófilos se encuentra con mayor frecuencia en los niños con mononucleosis por VEB. El aumento de neutrófilos es la única variación analítica que encontramos en los niños con mononucleosis por CMV. Estos valores de la serie blanca pueden orientarnos en la impresión diagnóstica ante un niño con sospecha clínica de mononucleosis infecciosa. La positividad del VEB se da más en niñas que en niños. Todos los niños con Paul-Bunnell positivo tenían positividad para el EVB, sin existir relación con la edad.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

CMV: citomegalovirus • **IgM:** inmunoglobulina M • **MI:** mononucleosis infecciosa • **VCA:** antígeno de la cápside viral • **VEB:** virus Epstein-Barr • **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado A, Madariaga L. Infección por el virus de Epstein-Barr. Mononucleosis infecciosa. En: Delgado Rubio A (ed). Enfermedades infecciosas en Pediatría. 1ª ed. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 2009. p. 397-406.
2. Jenson HB. Virus de Epstein-Barr. En: Kliegman R, Jenson H, Behrman R, Stanton B (eds.). Nelson Tratado de Pediatría. 18ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 1372-6.
3. De la Torre M. Virus de Epstein-Barr. *Pediatr Integral*. 2000;5:129-35.
4. Takeuchi K, Tana-Taya K, Kazuyama Y, Ito YM, Hashimoto S, Fukayama M, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. *Pathol Int*. 2006;56:112-6.
5. Grose C. The many faces of infectious mononucleosis: the spectrum of Epstein-Barr virus infection in children. *Pediatr Rev*. 1985;7:35-44.

6. Schaller RJ, Counselman FL. Infectious mononucleosis in young children. *Am J Emerg Med.* 1995;13:438-40.
7. Wan KS, Yu YJ, Wu WF. Primary Epstein-Barr virus infection in 2 year old children: report of 3 cases. *Turk J Pediatr.* 2010;52:655-8.
8. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med.* 2010;362:1993-2000.
9. Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. II. Heterophil antibody and viral-specific responses. *Pediatrics.* 1985;75:1011-9.
10. Lucas Sendra R, Velilla Antolín D, Mares Dago FJ, Plaza Miranda MA, Navarro Ortega D. Mononucleosis infecciosa y trombopenia grave. *An Pediatr (Barc).* 2012;77:200-2.



Usefulness of the white blood cell count in the differential diagnosis of infectious mononucleosis

M. F. García Díaz^a, N. Iglesias Fernández^b, R. E. Menéndez Ordás^c,
R. Pardo Vega^d, V. García González^a, M. C. Sánchez Fontecha^b

Published in Internet:
24-december-2014

María Fernanda García Díaz:
m.f.gardi@hotmail.com

^aMedical resident (MIR)-Paediatrics. Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias, Spain
• ^bPhysician. Servicio de Urgencias. Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias, Spain • ^cNurse. Servicio de Urgencias. Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias. Spain • ^dServicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias. Spain.

Abstract

Introduction: the infectious mononucleosis (IM) is a common disease in childhood. We propose to compare the white series of children with suspected IM, based on serology positive/negative for Epstein-Barr Virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV) and Paul-Bunnell.

Material and methods: descriptive study. Children were reviewed, taken to hospital in 2010-2011, diagnosed with mononucleosis syndrome and positive serology for EBV or CMV, and equal number of children who were seronegative control group. Epidemiology, clinical and serological variables were compared.

Results: there were 50 children with positive serology and 50 negative children (mean age 5.81 years). EBV serology were 44 children, 2 and 4 both CMV. Of the 48 children with positive serology for EBV, 26 were negative Paul-Bunnell and 22 positive, and these 22 children total positive Paul-Bunnell. The average number of lymphocytes, monocytes and basophils was higher in children with positive serology for EBV and neutrophils were lower. Children were CMV negative but elevated neutrophils. No age was associated with increased likelihood of EBV and Paul-Bunnell positive.

Conclusions: there is a predominance of lymphocytes, monocytes and basophils in children with EBV IM. The increase in neutrophils is the only analytical variation in children with CMV IM. These analytical values can guide the diagnosis of IM. All children with positive Paul-Bunnell positive for EBV had no relation with age.

Key words:

- Infectious mononucleosis
- White series
- Serology

Utilidad de la serie blanca en el diagnóstico diferencial de la mononucleosis infecciosa

Resumen

Introducción: la mononucleosis infecciosa (MI) es una enfermedad frecuente en la infancia. Nos planteamos comparar la serie blanca de niños con sospecha de MI, en función de la serología positiva/negativa para virus Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV) y Paul-Bunnell.

Material y métodos: estudio descriptivo transversal. Se revisaron niños atendidos en Urgencias en 2010-2011, con diagnóstico de síndrome mononucleósico y serología positiva para VEB o CMV e igual número de niños con serologías negativas como grupo de control. Se compararon variables epidemiológicas, clínicas y serológicas.

Resultados: se obtuvieron 50 niños con serologías positivas y 50 niños con serologías negativas (edad media de 5,81 años). Tuvieron serología positiva para VEB 44 niños, 2 para CMV y 4 para ambos. De los 48 niños con serología positiva para VEB, 26 eran Paul-Bunnell negativos y 22 positivos, siendo estos 22 niños el total de Paul-Bunnell positivos. La media de linfocitos, monocitos y basófilos fue mayor en niños con serología positiva para VEB y los neutrófilos fueron más bajos. En los dos casos con CMV positivo encontramos cifras de neutrófilos totales mayores. Ninguna edad se asoció con mayor probabilidad de VEB y Paul-Bunnell positivos.

Conclusiones: existe predominio de linfocitos, monocitos y basófilos en niños con MI por VEB. El descenso de neutrófilos es la única variación analítica en los niños con MI por CMV. Estos valores analíticos pueden orientarnos en el diagnóstico de MI. Todos los niños con Paul-Bunnell positivo tenían positividad para el VEB sin relación con la edad.

Palabras clave:

- Mononucleosis infecciosa
- Hemograma
- Serología

How to quote this article: García Díaz MF, Iglesias Fernández N, Menéndez Ordás RE, Pardo Vega R, García González V, Sánchez Fontecha MC. Utilidad de la serie blanca en el diagnóstico diferencial de la mononucleosis infecciosa. Rev Pediatr Aten Primaria. 2014;16:e127-e131.

INTRODUCTION

Infectious mononucleosis (IM) is a systemic disease common in children and adolescents that is caused by the Epstein-Barr virus (EBV) and presents with suggestive symptoms and characteristic alterations in peripheral blood lymphocyte counts along with the presence of serum antibodies that agglutinate sheep red blood cells.¹

EBV is a herpesvirus that replicates inside B lymphocytes and is the main causative agent of IM. However, besides EBV mononucleosis there are other clinical conditions with a similar presentation that are known as mononucleosis syndromes. They have a different and heterogeneous aetiology and may be secondary to infections by *Toxoplasma gondii*, rubella, cytomegalovirus (CMV), human immunodeficiency virus (HIV), adenovirus, etc.

Humans are the only reservoir for EBV and transmission occurs by interpersonal contact (kisses, saliva). The incubation period ranges between 14 to 50 days and its clinical features vary, primarily including fever, pharyngotonsillitis, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, atypical peripheral blood lymphocytes and the presence (at times) of heterophile antibodies. Exanthem develops on occasion, especially in patients that have received penicillin or any of its derivatives.²

In blood tests, white blood cell (WBC) counts reveal neutropaenia in 50% to 80% of patients, and the most characteristic feature of IM is the presence of polymorphic lymphocytes and monocytes. The presence of heterophile antibodies, detected by means of the Paul-Bunnell test, is a key diagnostic finding. However, this test tends to give negative results in children younger than five years, so an anti-EBV antibody test should be ordered in these patients. Both the Paul-Bunnell and the anti-VEB antibody test are negative in patients with mononucleosis syndromes.^{2,3}

In our laboratory, when we order serology tests for IM, anti-EBV antibody, anti-CVM antibody and heterophile antibody tests are included routinely. So we decided to assess whether the WBC count of

children with suspected IM varies with the positive or negative serology results for anti-EBV, anti-CMV and heterophile antibodies to determine whether WBC values can guide the differential diagnosis.

MATERIALS AND METHODS

We designed a descriptive cross-sectional study in which we reviewed the medical records of children that received care at the paediatric emergency department of the Hospital de Cabueñes (Gijón, Asturias, Spain) in 2010 and 2011, discharged with suspected IM and in whom serology tests subsequently confirmed the presence of EBV or CMV. The control group consisted of the same number of children with a suspected IM diagnosis at discharge but that had negative serology results.

The variables we compared between the two groups were age, sex, and the total counts of leukocytes, neutrophils, lymphocytes, monocytes, basophils and eosinophils, as well as the correlation between positive Paul-Bunnell and EBV serology test results.

We performed the statistical analysis with SPSS® 12.0. We did a descriptive analysis of age and sex, and compared both groups using Student's t test and a bivariate analysis by means of the χ^2 test, defining statistical significance as $P < .05$.

RESULTS

The study included a total of 50 children with positive serology results for EBV or CMV, defined as the detection of immunoglobulin M (IgM) against EBV viral capsid antigen (VCA) by immunofluorescence assay, which can be used to identify a characteristic fluorescence pattern in infected cells. We also made a random selection of another 50 children in the order they visited the emergency department, assessed over the same time period as the other patients, that had a presentation suggestive of IM but negative serology results.

The age distribution was homogeneous across both samples. Thus, the overall mean age was 5.81

years; and mean age was 5.38 for children with negative serology and 6.24 years for children with positive serology. As for sex, of the 100 patients who had serology tests, 66 were male and 34 female. Of the 34 female, 22 tested positive for EBV, compared to 26 of the 66 males; thus, there were more EBV-positive girls than boys (Table 1). We did not find a correlation between sex and a positive CMV result, and no age had a statistically significant association with positive EBV and Paul-Bunnell test results.

When it came to serology tests, 44 children tested positive for EBV only, 2 for CMV only, and 4 tested positive to both. Of the 48 children that tested positive to EBV, 26 had a negative Paul-Bunnell result and 22 a positive one, and all children that had a positive Paul-Bunnell result also tested positive for EBV ($P = .000$). The mean number of lymphocytes, monocytes and basophils was higher in children with a positive EBV serology result than in children with negative results, while there was a reduction in the neutrophil count, findings that were statistically significant.

Table 2 shows the mean values of the WBC count according to EBV serology test results. The mean number of neutrophils was higher in children with negative CMV serology test results than in children with positive results, a difference that was statistically significant. We did not find an association between the number of lymphocytes, monocytes, basophils and eosinophils and the results for CMV serology tests. Table 3 presents the values of the WBC counts in relation to negative and positive serology results for CMV.

Table 1. Relationship between sex and serology for Epstein-Barr virus

	Negative EBV	Positive EBV
Male	40	26
Female	12	22

EBV: Epstein-Barr virus.
 $p = .016$

Table 2. Mean white blood cell counts by result of serology for Epstein-Barr virus

	Negative EBV	Positive EBV
Leukocytes	12 003.27/ μL	13 443.54/ μL
Neutrophils*	7002.5/ μL	3612.58/ μL
Lymphocytes*	3330/ μL	7683.19/ μL
Monocytes*	1312.31/ μL	1651.88/ μL
Basophils*	70.58/ μL	299.21/ μL
Eosinophils	94.96/ μL	65/ μL

EBV: Epstein-Barr virus.

* $p < .05$

DISCUSSION

Improved economic and public health conditions have made infection by EBV less common in young children, making more adolescents susceptible. Thus, the incidence in children aged between five and nine years of age was estimated to be below 50% in 2006⁴; with incidence peaking between 15 and 24 years of age. We found a mean age of five to six years, which was slightly low considering the data we just mentioned. However, our sample comes from the paediatric population, that is, the 0-to-13 year age group, which excludes adolescence. Nevertheless, it is important for us to know this disease, as its symptoms in young children are quite nonspecific.⁵ Some studies in the medical literature addressed this disease in young children. For instance, in 1995 Schaller et al published a case of IM in a two-year-old child.⁶ Later on, in 2010, Wan et al published three cases of EBV infection children of the same age.⁷

It is known that the presence of peripheral blood lymphocytosis with atypical lymphocytes supports

Table 3. Mean white blood cell counts by result of serology for cytomegalovirus

	Negative CMV	Positive CMV
Leukocytes	12 848.94/ μL	10 276.67/ μL
Neutrophils*	5541/ μL	2770/ μL
Lymphocytes	5387.48/ μL	5961.67/ μL
Monocytes	1486.38/ μL	1301.67/ μL
Basophils	180.23/ μL	181.67/ μL
Eosinophils	79.13/ μL	103.33/ μL

CMV: cytomegalovirus.

* $p < .05$

a diagnosis of EBV infection.⁸ We set out to analyse not only the number of lymphocytes but also the values for the rest of the WBC count in relation to EVB and CMV as the aetiological agents. Thus, we found increased levels of lymphocytes, monocytes and basophils and a reduced neutrophil count in children with clinical features suggestive of IM and positive EBV serology test results. Children with positive serology tests for CMV did not have an abnormal number of lymphocytes, monocytes or basophils, and only had an elevated neutrophil count. None of the data in the reviewed literature showed a positive or negative correlation between sex and positive EBV or CMV test results. However, in our study we observed that the number of girls that tested positive for EBV was greater than the number of boys, while we found no association between sex and testing positive for CMV. This finding may be worth considering for the purposes of future research.

Most of the positive serology test results were for EBV, which is consistent with the literature, as EBV is the main causative agent of IM. In addition, all children that had a positive Paul-Bunnell test had positive serology results for EBV.^{1,2}

We ought to highlight that we did not find an association between age and positive results in Paul-Bunnell and EBV serology tests. Yet the literature traditionally describes the heterophile antigen

response in relation to age; thus, the probability of having positive results in the Paul-Bunnell test increases with the child's age.⁹ It is believed that the test detects 80% to 90% of EBV infectious mononucleosis cases in children older than 10 years, while this percentage drops to 50% in younger children.¹⁰ The data from our study does not allow us to explain this result, but we find it interesting and perhaps worth studying further.

CONCLUSIONS

Increased lymphocytes, monocytes and basophils are found more frequently in children with EBV mononucleosis. The reduction in neutrophils was the only abnormal laboratory result that we found in children with CMV mononucleosis. These WBC count values can guide our diagnostic impression in patients with clinical features suggestive of IM. A higher proportion of girls than boys tested positive for EBV. Every child that had a positive Paul-Bunnell test result also tested positive for EBV, and we found no association with age.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts to declare in relation to the preparation and publication of this article.

REFERENCES

1. Delgado A, Madariaga L. Infección por el virus de Epstein-Barr. Mononucleosis infecciosa. En: Delgado Rubio A (ed). *Enfermedades infecciosas en Pediatría*. 1ª ed. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 2009. p. 397-406.
2. Jenson HB. Virus de Epstein-Barr. En: Kliegman R, Jenson H, Behrman R, Stanton B (eds.). *Nelson Tratado de Pediatría*. 18ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 1372-6.
3. De la Torre M. Virus de Epstein-Barr. *Pediatr Integral*. 2000;5:129-35.
4. Takeuchi K, Tana-Taya K, Kazuyama Y, Ito YM, Hashimoto S, Fukayama M, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. *Pathol Int*. 2006;56:112-6.
5. Grose C. The many faces of infectious mononucleosis: the spectrum of Epstein-Barr virus infection in children. *Pediatr Rev*. 1985;7:35-44.
6. Schaller RJ, Counselman FL. Infectious mononucleosis in young children. *Am J Emerg Med*. 1995;13:438-40.
7. Wan KS, Yu YJ, Wu WF. Primary Epstein-Barr virus infection in 2 year old children: report of 3 cases. *Turk J Pediatr*. 2010;52:655-8.
8. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2010;362:1993-2000.

9. Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. II. Heterophil antibody and viral-specific responses. *Pediatrics*. 1985;75:1011-9.
10. Lucas Sendra R, Velilla Antolín D, Mares Dago FJ, Plaza Miranda MA, Navarro Ortega D. Mononucleosis infecciosa y trombopenia grave. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77:200-2.