

A propósito de un caso

Encefalitis aguda por Virus Epstein-Barr en paciente inmunocompetente

Acute encephalitis caused by Epstein-Barr Virus in an immunocompetent patient

Candela Poblete^a, Sofía Piantanida^b, Laura Capobianco^a, Bárbara Buggiano^a, Angie Ortolegui^a,
Analía Solari^b, Lucrecia Arpi^b, Guadalupe Pérez^c

Resumen

Se describe una presentación inusual de infección por virus Epstein-Barr en un paciente inmunocompetente. Niño de once años que consulta por bradipsiquia, somnolencia y vómitos de 72 horas de evolución precedido por fiebre y odinofagia. Los estudios de laboratorio informan hemograma normal, aumento de transaminasas, injuria renal aguda y deshidratación; tomografía computada y resonancia magnética de cerebro inicial sin alteraciones. Punción lumbar: 13 células/mm³ predominio linfocitario, resto normal.

El tratamiento empírico se inició con antibióticos y antivirales hasta verificar cultivos negativos. Por sospecha de encefalitis inmunomediada recibió gammaglobulina y metilprednisolona endovenosa con resolución de síntomas. Durante la internación presentó trombosis del seno venoso longitudinal que requirió anticoagulación con enoxaparina. Al constatarse anticuerpos positivos contra Epstein-Barr en sangre, se solicitó detección de ADN por reacción en cadena de polimerasa en líquido cefalorraquídeo que resultó positiva, confirmando el diagnóstico etiológico.

Palabras clave: Encefalitis aguda, Epstein Barr, niños

Abstract

An unusual presentation of Epstein-Barr virus infection in an immunocompetent patient is described. This is an eleven-year-old boy with a 72-hour history of bradypsychia, drowsiness and vomiting, preceded by fever and odynophagia. A laboratory test was performed with a preserved blood count, hypertransaminasemia, and acute kidney injury due to dehydration, initial computed tomography and magnetic resonance imaging of the brain without alterations. Lumbar puncture with 13 cells/mm³ lymphocyte predominance. Empirical treatment with antibiotics and antivirals was started empirically. Due to suspected immune-mediated encephalitis, he received intravenous gammaglobulin and methylprednisolone with resolution of symptoms. He suffered a longitudinal venous sinus thrombosis that required anticoagulation with enoxaparin. Positive antibodies against Epstein-Barr were obtained in blood. DNA detection was then requested by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid, which was positive, making the etiological diagnosis.

Key words Acute encephalitis, Epstein Barr, Children

Introducción

El virus de Epstein-Barr (EBV) infecta aproximadamente al 90% de las personas durante la primera década de la vida,¹ con alta variabilidad de presentación, pudiendo cursar de forma asintomática o generar cuadros de mononucleosis infecciosa en niños, adolescentes

a. Residente de clínica Pediátrica, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

b. Médica especialista en Pediatría, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

c. Médica especialista en infectología pediátrica, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

Correspondencia: candelapoblete@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

y adultos jóvenes. En algunos casos puede haber compromiso neurológico, siendo la manifestación más frecuente la meningitis aséptica con un cuadro clínico de fiebre, cefalea y otros signos de irritación meníngea, de carácter autolimitado.² Las encefalitis por este virus pueden ser la manifestación de una reactivación de infección persistente (85%) y menos frecuentemente una infección primaria aguda (15%).³ La misma no posee características clínicas que la diferencien de las producidas por otras infecciones virales, siendo necesario para su diagnóstico el uso de exámenes complementarios. La detección de anticuerpos heterófilos en sangre se produce únicamente en la infección aguda por EBV y se negativizan luego de cuatro semanas, mientras que los anticuerpos específicos contra la cápside viral o el antígeno nuclear pueden persistir toda la vida.² Por otro lado, la detección viral por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) confirmará el diagnóstico. Las opciones terapéuticas son limitadas y tendientes a brindar apoyo sintomático durante el cuadro.

Si bien existe experiencia en nuestro país en el abordaje de pacientes con encefalitis aguda por EBV,⁴ el compromiso del sistema nervioso central (SNC) en niños es generalmente infrecuente.⁵ Presentamos un paciente inmunocompetente con encefalitis aguda por EBV, con el propósito de alertar sobre este agente etiológico como una posible causa de esta patología.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de once años, sin antecedentes de relevancia, con vacunas completas de acuerdo con su edad (no aplicadas en el transcurso del último mes); consulta por presentar marcha inestable, vómitos, cefalea, somnolencia y bradipsiquia de 72 horas de evolución, precedido por un cuadro de rinorrea, odinofagia y fiebre la semana previa.

A su ingreso se encontraba hemodinámicamente estable, afebril, sin signos de toxiinfección sistémica, con deshidratación moderada secundaria a hipoaporte y vómitos. Presentaba hiporreactividad, escala de Glasgow 13/15. Pupilas isocóricas y reactivas, sin signos de irritación meníngea, con adenomegalias cervicales a predominio derecho, sin visceromegalias.

Los resultados del laboratorio solicitado fueron: recuento de glóbulos blancos: 9

a. Residente de clínica Pediátrica, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

b. Médica especialista en Pediatría, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

c. Médica especialista en infectología pediátrica, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

Correspondencia: candelapoblete@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

820/mm³ (Neutrófilos 52%; Linfocitos 34%; Monocitos 12%), hemoglobina: 11.4 g/dl, plaquetas: 332 000/mm³; aspartato aminotransferasa 70 UI/L, transaminasa glutámico pirúvica 113 UI/L, fosfatasa alcalina 120 UI/L, gammaglutamil transferasa 86 UI/L; creatininemia 1.57 mg/dL, uremia 65 mg/dL. La tomografía computada (TC) de cerebro para descartar masa ocupante resultó normal y el fondo de ojos sin signos de hipertensión endocraneana.

Ante la sospecha clínica de encefalitis, se realizó una punción lumbar: citoquímico de LCR con ligera leucocitosis a predominio linfocitario (13 cél /mm³ 80% linfocitos, proteínas 20 mg%, glucosa 71 mg%, lactato 14 mg/dL). Se solicitó PCR con el fin de descartar Enterovirus y Herpes Virus. La elevación de transaminasas y caída del filtrado glomerular por deshidratación se resolvió con la reposición de líquidos endovenosos. Se aplicó tratamiento antibiótico y antiviral empírico, que se suspendieron al confirmarse los resultados negativos.

Como diagnósticos diferenciales se consideraron encefalitis de causa infecciosa, inmunomediada, encefalopatías tóxicas o por lesiones ocupantes. Ante la sospecha de una causa infecciosa y la presencia de poliadenopatías se solicitaron serologías para virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus y EBV. Los hemocultivos y el estudio virológico de secreciones respiratorias los cuales fueron negativos. La detección de los siguientes tóxicos urinarios: anfetaminas, 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA o éxtasis), cocaína, cannabis, opiáceos y derivados, benzodiazepinas, barbitúricos, ketamina y antidepresivos tricíclicos resultaron negativos, descartando causas toxicológicas. La TC y la resonancia magnética (RM) de cerebro fueron normales, sin evidencia de lesión ocupante de espacio. El electroencefalograma resultó normal no coincidente con la clínica del paciente.

Se solicitaron muestras apareadas en suero y LCR para anticuerpos anti acuaporina 4, anti mielina oligodendrocito-glicoproteína (MOG), anti receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), AMPA1/2, CASPR2, LGI1, GABAB y bandas oligoclonales para descartar encefalitis inmunomediada y enfermedades desmielinizantes. La evaluación inmunológica y reumatológica mediante estudios de respuesta humoral, linfocitaria, de granulocitos y proteínas del complemento fueron normales.

Dado el compromiso clínico del paciente, a la espera de los resultados de laboratorio se indicó infusión de gammaglobulina endovenosa (EV) a 2g/kg en dos oportunidades y pulsos

a. Residente de clínica Pediátrica, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

b. Médica especialista en Pediatría, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

c. Médica especialista en infectología pediátrica, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

Correspondencia: candelapoblete@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

de metilprednisolona EV a 10 mg/kg por 7 días, con remisión completa de los síntomas.

Durante el tratamiento el paciente presentó cefalea intensa sin otros síntomas asociados, razón por la que se solicitó una nueva RM de cerebro que evidenció una trombosis venosa aguda del seno longitudinal superior, sin lesiones parenquimatosas y que no estaba presente en la RM inicial (Ver figuras 1, 2 y 3), por lo que se indicó tratamiento anticoagulante con enoxaparina.

Los anticuerpos inmunoglobulina M frente a antígeno de cápside para EBV (Anti VCA) fueron positivos y los anticuerpos para antígeno nuclear de EBV (EBNA) negativos. Ante la confirmación serológica de infección aguda por virus EBV, se solicitó de forma diferida PCR para detección de ADN de EBV en el LCR de la muestra que se obtuvo al ingreso, resultando positivo. Posteriormente se recibieron los resultados del panel de autoanticuerpos negativos, descartando el diagnóstico de encefalitis inmunomediada.

Con estos resultados se diagnosticó encefalitis por infección aguda por virus EBV. La trombosis venosa de seno longitudinal se asumió como una complicación secundaria.

Figura 1.

RM SNC: Trombosis aguda de seno longitudinal



Corte sagital de la RM de SNC, secuencia T1 con contraste en donde se observa defecto de relleno hiperintenso a nivel del seno longitudinal superior, compatible con trombosis aguda (Flecha).

a. Residente de clínica Pediátrica, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

b. Médica especialista en Pediatría, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

c. Médica especialista en infectología pediátrica, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

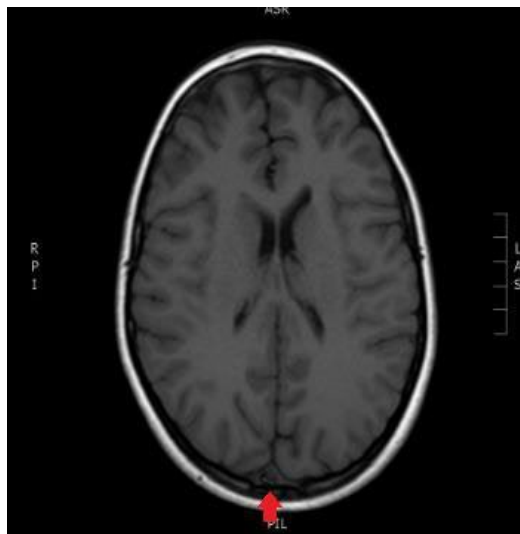
Correspondencia: candelapoblete@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Figura 2.

RM SNC: Trombosis aguda de seno longitudinal



Corte transversal de la RMN de SNC, secuencia T1 sin contraste en donde se observa defecto de relleno hiperintenso a nivel del seno longitudinal superior, compatible con trombosis aguda (Flecha).

Figura 3.

RM SNC: Trombosis aguda de seno longitudinal



Corte coronal de la RMN de SNC, secuencia T1 con contraste en donde se observa defecto de relleno hiperintenso a nivel del seno longitudinal superior, compatible con trombosis aguda (Flecha).

a. Residente de clínica Pediátrica, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

b. Médica especialista en Pediatría, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

c. Médica especialista en infectología pediátrica, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

Correspondencia: candelapoblete@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Discusión

La primoinfección por EBV se presenta típicamente con la tríada: síndrome febril, faringitis y poliadenopatías. Otras manifestaciones frecuentes son la esplenomegalia, en casi la mitad de los pacientes y el compromiso hepático.⁶

La afectación del SNC por EBV puede manifestarse durante el curso agudo de la enfermedad o en la fase de convalecencia por un mecanismo inmunomediado.² Cheng y col. describieron 89 niños con compromiso del SNC por EBV, siendo la principal forma clínica la meningoencefalitis y con menor frecuencia la mielitis aguda, la encefalomielitis diseminada aguda (ADEM) y el síndrome de Guillain Barré.⁵

El paciente descrito presentó afectación neurológica en coincidencia con la fase aguda de la infección viral, documentada con la PCR positiva en LCR y la detección de IgM positiva, marcador de infección temprana y la IgG negativa para EBV en el suero. Estos resultados, asociados a las manifestaciones clínicas de mononucleosis que había presentado las dos semanas previas al inicio de los signos neurológicos, se interpretó como un cuadro compatible con encefalitis aguda por EBV. La posibilidad de una encefalitis inmunomediada se descartó dado que las manifestaciones clínicas suelen ser posteriores a un cuadro infeccioso, el panel de anticuerpos posteriores negativo alejó la sospecha diagnóstica.

Las alteraciones bioquímicas y los hallazgos en las neuroimágenes pueden ser semejantes a los causados por otros virus: pleocitosis con predominio linfocitario, hiperproteíorraquia, lesiones desmielinizantes, hiperintensas en T2 en un mismo estadio evolutivo, con frecuencia bilaterales, más habitualmente supratentoriales y, en ocasiones, afectación de tálamos y ganglios basales.⁷⁻⁹ Si bien la distribución neuroanatómica de las hiperintensidades producidas por la infección por EBV en estudios por imágenes podrían ser marcadores pronósticos de utilidad,¹⁰ en el caso descrito no se observaron hallazgos patológicos de este tipo. Las técnicas de serología para documentar la primoinfección viral sumado a técnicas de biología molecular en el líquido cefalorraquídeo logran resultados que facilitan el diagnóstico. En consecuencia, en niños inmunocompetentes con meningoencefalitis sin identificación de agentes etiológicos frecuentes como enterovirus o Paramixovirus, es recomendable en un segundo tiempo incluir la búsqueda de otros posibles agentes etiológicos como EBV. En los pacientes con otras manifestaciones

a. Residente de clínica Pediátrica, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

b. Médica especialista en Pediatría, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

c. Médica especialista en infectología pediátrica, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

Correspondencia: candelapoblete@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

de infección por EBV como las poliadenopatías, esplenomegalia o la linfomonocitosis en LCR -como las presentadas por este paciente- deberían realizarse las pruebas serológicas.

En relación con las comorbilidades asociadas, el paciente descrito presentó un defecto de relleno a nivel del seno longitudinal en la RM de cerebro, compatible con una trombosis aguda. La misma se interpretó secundaria a la deshidratación inicial y por la infusión en altas dosis de glucocorticoides; esta actúa *per se* como un factor de riesgo protrombótico.¹¹ Así mismo la punción lumbar, genera pérdida de LCR a través del orificio meníngeo, ocasionando hipotensión intracraneal y condicionando fenómenos de tracción y dilatación de venas cerebrales.¹¹ Como consecuencia, la velocidad del flujo sanguíneo disminuye y se produce estasis venosa que contribuye al desarrollo de una trombosis.^{12,13}

No existe tratamiento antiviral específico para la encefalitis por EBV. En los casos que se sospeche compromiso inmunomediado, como el caso presentado, se indica inicialmente la administración de inmunomoduladores como gammaglobulina EV y corticosteroides.

El paciente fue asistido en un hospital de tercer nivel de atención con disponibilidad de los distintos tratamientos recibidos como antimicrobianos y antiinflamatorios que fueron indicados en forma precoz debido al severo compromiso neurológico. El hecho de haber obtenido el resultado negativo de los autoanticuerpos para encefalitis inmunomediada no descarta la posibilidad de esta entidad, dado que el panel serológico es limitado en relación con la cantidad de autoanticuerpos que pueden estar involucrados en el desarrollo de la encefalopatía. Es importante realizar el seguimiento longitudinal de estos pacientes para identificar nuevos eventos neurológicos que orienten a otros diagnósticos. Este reporte contribuye a la comprensión y mayor entendimiento de una afección poco común, demostrando cómo tras la identificación de las manifestaciones neurológicas específicas de la encefalitis por EBV en niños es posible abordar a un diagnóstico más temprano y preciso, siendo crucial para ofrecer una intervención y tratamiento oportunos, mejorando la calidad de atención del paciente.

Por otro lado, también proporciona información valiosa para quienes investigan en campos relacionados, fomenta la colaboración y estimula una mayor pesquisa en esta entidad, para el desarrollo de terapias más específicas.

La infección por EBV es una infección frecuente en pediatría, que debe ser tenida en

a. Residente de clínica Pediátrica, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

b. Médica especialista en Pediatría, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

c. Médica especialista en infectología pediátrica, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

Correspondencia: candelapoblete@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

cuenta dentro de las posibilidades diagnósticas en niños que presentan compromiso neurológico agudo y de causa incierta, cursando cuadro de vía aérea superior asociado a poliadenopatías. Si bien no existe un tratamiento específico, el conocimiento etiológico permite tener información acerca del pronóstico y seguimiento de estos pacientes, para ofrecer mejor atención y calidad de vida.

Conclusión

La encefalitis por virus Epstein-Barr emerge como una entidad clínica de relevancia en la población pediátrica. El análisis detallado de casos clínicos como el descrito en este artículo permite una comprensión más profunda de la fisiopatología y la presentación clínica de esta enfermedad en niños, de esta forma se pueden lograr mejoras significativas en la identificación temprana, el manejo terapéutico y el pronóstico de los pacientes afectados.

La resolución del caso presentado fue posible gracias al trabajo en conjunto del equipo multidisciplinario a cargo del paciente. A la vez obliga a encarar un seguimiento evolutivo con el fin de precisar el abordaje y evitar las complicaciones relacionadas. En consecuencia, se destaca la necesidad imperativa de continuar investigando con el fin de optimizar la atención médica y mitigar su impacto en la morbilidad infantil.

Bibliografía

1. Peña Castellanos IM, Santana Porras JD. Encefalitis severa por el virus de Epstein-Barr en paciente inmunocompetente: reporte de caso. *Rev Acta Neurológica Colombiana*. 2019;1(1):30–35. Doi: 10.22379/24224022230
2. Andersen O, Ernberg I, Hedström AK. Treatment Options for Epstein-Barr Virus-Related Disorders of the Central Nervous System. *Infect Drug Resist*. 2023; 16:4599-4620. doi: 10.2147/IDR.S375624.
3. Rzhewska OO, Khodak LA, Butenko AI, et al. EBV Encephalitis in children: Diagnostic criteria. *Wiad Lek*. 2023; 76 (10): 2263-2268. doi: 10.36740/WLek202310120.
4. Peskin E, Arroyo H. Encefalopatía aguda asociada con infección por virus Epstein-Barr. *Medicina infantil* 1997; IV (1): 34-36.
5. Cheng D, Chen X, Peng P, et al. Clinical characteristics of Epstein-Barr virus infection in the pediatric nervous system. *BMC Infect Dis*. 2020; 20(1):886. doi: 10.1186/s12879-020-05623-1.
6. Cancellera A. Epstein-Barr: Mononucleosis infecciosa. Libro azul de Infectología Pediátrica, Comité Nacional De Infectología. Buenos Aires: Editorial interamericana, 5º Edición, 2022: 315-319.
7. Reis-Melo A, Rosário M, Melo C, et al. Neuroimagen en la encefalitis por virus Epstein-Barr. *An Pediatr (Barc)*. 2020; 92 (1):53-54. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.09.016

a. Residente de clínica Pediátrica, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

b. Médica especialista en Pediatría, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

c. Médica especialista en infectología pediátrica, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

Correspondencia: candelapoblete@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de interés: ninguno que declarar

8. Doja A, Bitnun A, Ford Jones EL, et al. Pediatric Epstein-Barr Virus—Associated Encephalitis: 10-Year Review. *J Child Neurol.* 2006; 21(5):384-91. doi:10.1177/08830738060210051101
9. González Martín L, Gutiérrez E, Martín C, et al. Encefalomiелitis aguda diseminada por virus Epstein-Barr. *An Pediatr (Barc.).* 2009; 71(5): 472-473. doi: 10.1016/j.anpedi.2009.07.014.
10. Abul-Kasim K, Palm L, Maly P, et al. The Neuroanatomic Localization of Epstein-Barr Virus Encephalitis May be a Predictive Factor for its Clinical Outcome: A Case Report and Review of 100 Cases in 28 Reports. *J Child Neurol.* 2009; 24(6):720-6. doi:10.1177/0883073808327842
11. Sillero Sánchez M, Rodríguez Fernández N, Sánchez Vera L, et al. Cerebral venous thrombosis after lumbar puncture and treatment with high-dose corticosteroids. *Neurologia.* 2014; 29(5):315-6. doi:10.1016/j.nrl.2012.11.003
12. Miglis MG, Levine DN. Intracranial venous thrombosis after placement of a lumbar drain. *Neurocrit Care.* 2010; 12(1):83-7. doi: 10.1007/s12028-009-9278-9.
13. Städler C, Vuadens P, Dewarrat A, et al. Cerebral venous thrombosis after lumbar puncture and intravenous steroids in two patients with multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* 2000; 156(2):155-9.

Texto recibido: 13 de marzo de 2024

Aprobado: 21 de mayo de 2024

Conflicto de interés: ninguno que declarar

Forma de citar: Poblete C, Piantanida S, Capobianco L, et. al. Encefalitis aguda por Virus Epstein-Barr en paciente inmunocompetente. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires) 2024;66 (293):132-140*

-
- a. Residente de clínica Pediátrica, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan
 - b. Médica especialista en Pediatría, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan
 - c. Médica especialista en infectología pediátrica, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan

Correspondencia: candelapoblete@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de interés: ninguno que declarar