

Encefalitis severa por el virus de Epstein-Barr en paciente inmunocompetente: reporte de caso

Severe encephalitis due to Epstein-Barr virus in an immunocompetent patient: case report

Iván Mauricio Peña Castellanos (1), Julián David Santana Porras (2)

RESUMEN

El virus de Epstein Barr (VEB) infecta a cerca del 90% de las personas en la primera década de vida y, como los demás herpes virus, se mantiene en estado de latencia con riesgo de reactivaciones posteriores. La infección por VEB puede tener un curso asintomático o causar mononucleosis infecciosa (MI), especialmente en adolescentes y adultos. Rara vez, es responsable de infecciones en el sistema nervioso central como encefalitis, cerebelitis, mielitis, neuritis, encefalomielitis aguda diseminada y, más comúnmente, en relación con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), relacionado con el linfoma primario del sistema nervioso central (SNC). La encefalitis por VEB no difiere en su presentación clínica de las demás encefalitis virales. Su diagnóstico se realiza mediante detección serológica de anticuerpos de respuesta aguda contra el virus o por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquido cefalorraquídeo (LCR). Las opciones terapéuticas en el momento son limitadas y con una baja evidencia de efectividad. A continuación, se presenta el caso de una mujer adulta, inmunocompetente, con clínica de encefalitis aguda severa y marcadas anormalidades en las neuroimágenes. El diagnóstico se hizo mediante la detección de ADN viral en LCR, apoyado por la exclusión de otros agentes patógenos y otras posibles etiologías mediante estudios microbiológicos, patológicos y serológicos.

PALABRAS CLAVE: encefalitis; herpesvirus humano 4; infecciones por virus de Epstein-Barr; ganglios basales; reacción en cadena de la polimerasa (DeCS).

SUMMARY

Epstein Barr virus (EBV) infects about 90% of people in the first decade of life and, like other herpes viruses, remains dormant with risk of subsequent reactivations. EBV infection can have an asymptomatic course or cause infectious mononucleosis (IM), especially in teenagers and adults. Rarely, it can be responsible for infections in the central nervous system such as encephalitis, cerebellitis, myelitis, neuritis, acute disseminated encephalomyelitis and, more commonly, primary lymphoma of the central nervous system (PLCNS) related to infection by human immunodeficiency virus (HIV). VEB encephalitis does not differ from other viral encephalitis in its clinical presentation. Its diagnosis is performed by serological detection of acute antibody response against the virus or by polymerase chain reaction (PCR) in cerebrospinal fluid (CSF). Treatment options are limited and with a low evidence of effectiveness. We report an unusual case of an immunocompetent mid adult woman, who presented clinically severe acute encephalitis and marked abnormalities in neuroimaging. The diagnosis was made by EBV DNA detection in CSF, supported by the exclusion of the presence of other pathogens and etiologies by microbiological and pathological studies.

KEY WORDS: encephalitis; herpesvirus 4, human; Epstein Barr virus infections; basal ganglia; polymerase chain reaction (MeSH).

(1) Neurólogo clínico; coordinador de Neurología, Clínica Foscal, Floridablanca, Colombia.

(2) Médico hospitalario, Neurología, Clínica Foscal, Floridablanca, Colombia.

INTRODUCCIÓN

La infección primaria por el virus de Epstein-Barr (VEB) ocurre mediante transmisión por saliva infectada. En niños tiene un curso asintomático, sin embargo, hasta un 40% de los jóvenes y adultos pueden desarrollar un cuadro febril agudo, autolimitado, asociado a adenopatías y esplenomegalia denominado mononucleosis infecciosa (1). Posteriormente, el virus se mantiene latente en linfocitos B y se puede reactivar durante periodos de inmunosupresión, principalmente en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), donde se produce desequilibrio en la relación entre linfocitos T y B, lo cual genera proliferación policlonal y luego oligoclonal de linfocitos B. Esto último, posteriormente, favorece el desarrollo del linfoma con las formas monoclonales (2-4).

Las complicaciones neurológicas asociadas a la infección por el VEB se pueden presentar en la infección primaria o por reactivación del virus y pueden o no estar vinculadas a la MI. Los mecanismos fisiopatológicos de la infección son desconocidos, pero, apoyada por la observación del virus en técnicas de inmunohistoquímica, se plantea la hipótesis de daño directo en células nerviosas (3). También se plantea que la respuesta inmune local en tejidos infiltrados, originada por interacciones de linfocitos T y B con la consecuente secreción de citoquinas inflamatorias como linfotóxina, factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 6 (IL-6) e interleuquina 1 beta (IL-1B) estén implicadas en la destrucción tisular (4). El anterior mecanismo se expone en estudios de asociación de enfermedades neurológicas inmunológicamente mediadas en infecciones por el VEB, como la esclerosis múltiple (5).

La encefalitis producto de la infección por el VEB no difiere en su presentación clínica de las demás encefalitis virales, los pacientes pueden presentar coma, convulsiones, cambios comportamentales, parkinsonismo y signos neurológicos focales (6). En las neuroimágenes se identifican anomalías inespecíficas en resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral, como engrosamiento leptomeníngeo, edema cortical, compromiso de los núcleos basales, los tálamos, el cerebelo y la corteza límbica. Las lesiones se observan inicialmente en la secuencia de difusión ponderada (DWI) por edema citotóxico, con posterior identificación en secuencias T2 y recuperación atenuada de inversión de fluidos (FLAIR) (4,7,8). El citoquímico de LCR típicamente muestra pleocitosis linfocitaria variable, recuentos normales o moderadamente elevados de proteínas y glucosa dentro de límites normales (4). La detección de anticuerpos de fase aguda específicos y la PCR para detección del ADN del VEB son los métodos diagnósticos microbiológicos disponibles para confirmar la infección (2,9). En series de casos, se ha reportado la coinfección de hasta un 25% de pacientes con virus herpes I, II, III y VI, M, tuberculosis,

T, *Gondi*, *Aspergillus* y *C. Neoformans* (6,10). Se ha planteado la posibilidad de que cualquier proceso inflamatorio en el sistema nervioso central (SNC) tenga el potencial de atraer linfocitos B infectados por el VEB, sin embargo, rara vez se ha encontrado PCR para VEB positiva en otras infecciones del SNC (11).

A continuación se presenta un caso clínico infrecuente, de encefalitis aguda por VEB en un paciente inmunocompetente, que planteó un reto diagnóstico por su gravedad y anomalías inespecíficas en las neuroimágenes.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una mujer de 58 años, sin antecedentes patológicos relevantes. Ingresó al servicio de urgencias por episodio de pérdida del tono postural sin pérdida de la conciencia, seguido de cambios comportamentales debido a tendencia al mutismo e hipoactividad. Había presentado cefalea en los dos días previos, asociada a fiebre no cuantificada y polimialgias.

Al ingreso, los signos vitales se encontraban estables (presión arterial 145/59 mmHg, frecuencia cardíaca 75 lpm, frecuencia respiratoria 20 rpm, temperatura 36° C, saturación arterial de oxígeno 95%). El examen físico por regiones era normal. El examen neurológico mostraba una paciente alerta, sin emisión de lenguaje ni seguimiento de órdenes, interacción limitada con el examinador. No se encontraron signos neurológicos focales ni meningismo.

Durante su estancia en observación, aproximadamente ocho horas, presentó fiebre (38,7° C) asociada a deterioro progresivo del estado de conciencia hasta el coma superficial, mioclonias en miembro superior derecho, menor retiro al estímulo doloroso en hemicuerpo derecho y rigidez nuchal.

Los laboratorios iniciales reportaron anomalías en el conteo linfocitario absoluto (440 ul) y la proteína C reactiva (58,22 mg/l). Se realizó una punción lumbar con presión de apertura elevada (26 cm de H₂O), citoquímico acelular con hiperproteíorraquia de 152,2 mg/dl y glucosa normal. La PCR para VEB fue positiva mientras que la PCR para herpes simple (VHS) y citomegalovirus (CMV) fue negativa y el ELISA para VIH fue negativo (tabla 1).

La RNM cerebral simple y contrastada mostró zonas de restricción de la difusión bilaterales en los núcleos de la base y sustancia blanca paraventricular de predominio derecho, con estigmas de sangrado y correspondencia en FLAIR. No se encontró realce anómalo con el medio de contraste y, adicionalmente se identificaron signos de edema cerebral (figura 1).

Por deterioro rápido, requirió soporte ventilatorio en unidad de cuidado intensivo (UCI), se inició manejo anti-biótico empírico con ceftriaxona, ampicilina, metronidazol,

Tabla 1. Laboratorios relevantes realizados durante la hospitalización.

| | | | |
|-----------------------------|---|--|--------------------------------------|
| Hemoglobina | 13,8 gr/dl | Toxoplasma gondi IgM | |
| Leucocitos | 8510/mm ³ | Toxoplasma gondi IgG | 9,9 |
| Neutrófilos | 89,7% - 7630ul | Elisa VIH | No reactivo |
| Linfocitos | 5,2%- 440ul | Carga viral VIH | No detectado |
| Plaquetas | 238.000/mm ³ | Cultivo para micobacterias en sangre | Negativo a los 42 días de incubación |
| Proteína C reactiva | 58,22 mg/l | Hemocultivos para hongos | Negativo 28 días de incubación |
| Creatinina | 0,81mg/dl | Procalcitonina (día 4) | 0,16 |
| Nitrógeno ureico | 19,4mg/dl | IgM Epstein Barr cápsula EB-VCA LCR (día 22) | 0 |
| Alanin amino transferasa | 17UI/L | IgG Epstein Barr EB-VCA LCR (día 22) | 1,47 |
| Aspartato amino transferasa | 17UI/L | PCR VEB en sangre (día 33) | Negativa |
| Hemocultivos | Negativos 5 días de incubación | | |
| Punción lumbar | Día 1 | Día 6 | Día 13 |
| Leucocitos | 0/mm ³ | 3/mm ³ - 100% linfocitos | 0/mm ³ |
| Proteínas | 152,2mg/dl | 134,7mg/dl | 76,7mg/dl |
| Glucosa | 77mg/dl | 68mg/dl | 65mg/dl |
| GRAM | Reacción leucocitaria nula | 0-1 Leucocitos por campo | |
| | No se observan bacterias | No se observan bacterias | |
| Cultivo | Negativo a las 72 horas | Negativo 72 horas de incubación | |
| VDRL | No reactivo | | |
| Tinta china | Negativo | | |
| Latex para criptococo | Negativo | | |
| Baciloscopia | Negativa | | Negativa |
| ADA | 0,63U/L | 4,69U/L | 8,5U/L |
| PCR para micobacterias | Negativa | | Negativa |
| PCR herpes simples | No detectable | | |
| KOH | Negativo | | |
| PCR para VEB | Positiva | | |
| Bandas oligoclonales | No identificadas | | |
| Cultivo para micobacterias | Negativo a las ocho semanas de incubación | | |

Fuente de los autores.

tirnetoprim sulfá y aciclovir a dosis por infección del sistema nervioso central por 21 días.

En estudios adicionales se encontraron múltiples adenopatías en mediastino superior, paratraqueales e infracarinales, con diámetros de entre 1,5 y 2,0 cm. Se realizó

biopsia de ganglio subcarinal con reporte de patología de calcificaciones distróficas e hiperplasia sinohistiocitaria secundaria a antracosis. No se evidenciaron granulomas ni malignidad. Se realizaron punciones lumbares de control sin cambios significativos en el citoquímico (tabla 1). La

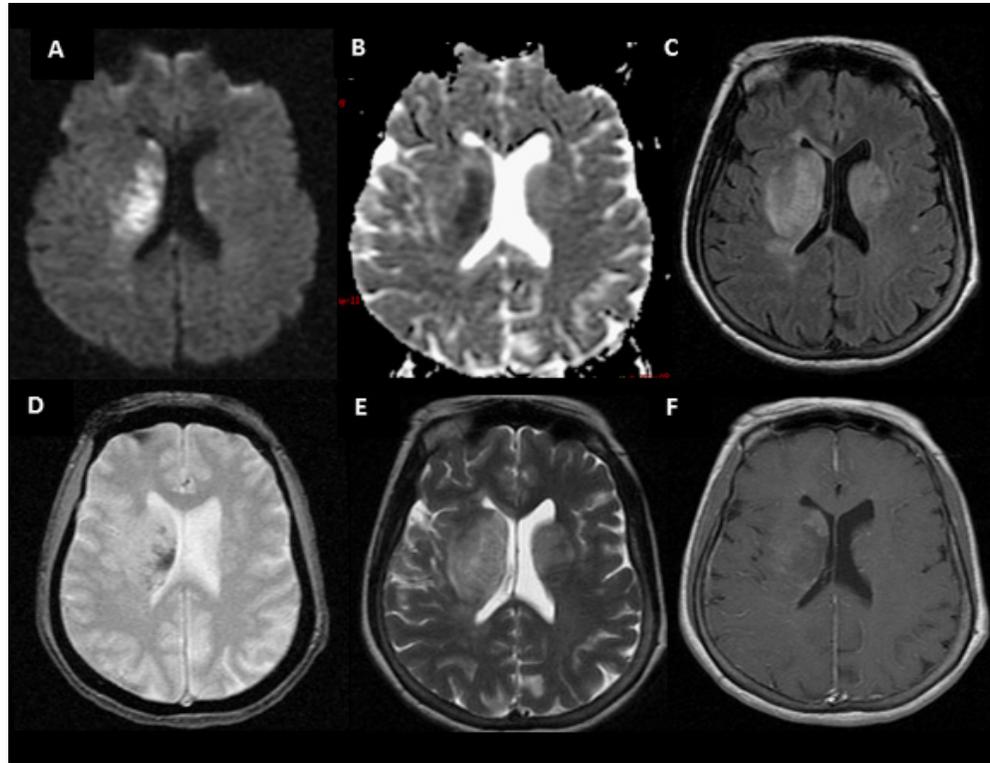


Figura 1. RNM cerebral simple y contrastada: restricción a la difusión paraventricular de predominio derecho en DWI (A), con correspondencia en MAPAADC (B), hiperintensidades paraventriculares bilaterales con parcial efecto de masa sobre el ventrículo lateral en FLAIR (C) y T2 (E), no se aprecia realce significativo al medio de contraste (F), estigmas de sangrado paraventricular derecho en gradiente de eco (GRE) (D).

Fuente de los autores.

citología y la citometría de flujo de LCR fueron negativas para malignidad.

Debido a la sospecha clínica de linfoma primario de SNC, por su conocida asociación a infección por VEB, se inició ciclo de esteroide sistémico con pulsos de metilprednisolona por cinco días. A pesar de lo anterior, la RNM cerebral de control mostró un aumento de tamaño y número de lesiones (figura 2).

Para completar el abordaje diagnóstico se realizó biopsia cerebral de la lesión córtico-subcortical frontal parasagital izquierda, la cual reportó encefalitis crónica moderada y gliosis reactiva, sin evidencia de malignidad (figura 3). La inmunohistoquímica con marcadores para VHS y CMV fue negativa. Ante la ausencia de respuesta y el grave deterioro progresivo se decidió cubrir M. tuberculosis, teniendo en cuenta la elevación tardía del adenosindeaminasa.

La paciente no presentó mejoría significativa durante su estancia hospitalaria, al egreso se encontraba en estado vegetativo.

DISCUSIÓN

La encefalitis por VEB en paciente inmunocompetente representa hasta el 16 % de todos los casos de encefalitis por VEB (6). No se dispone en la literatura mundial de estudios donde se defina con claridad su prevalencia en comparación con los demás agentes etiológicos, sin embargo, se han reportado PCR positivas para el VEB en hasta el 1,2% del total de infecciones virales en el sistema nervioso central, lo que significa que esta es una patología infrecuente (12). Por lo anterior, tampoco se tienen características clínicas ni imagenológicas definidas que faciliten el proceso diagnóstico.

Si bien la infección tiene un curso generalmente benigno, puede llegar a ser catastrófica, especialmente cuando se presenta en un paciente inmunocomprometido. En el caso expuesto, la encefalitis tuvo un curso agudo con rápido deterioro neurológico y lesiones en RNM predominantes en sustancia blanca paraventricular y núcleos de la base, ubicación topográfica en la que también se han presentado anomalías en otros reportes de caso (13, 14).

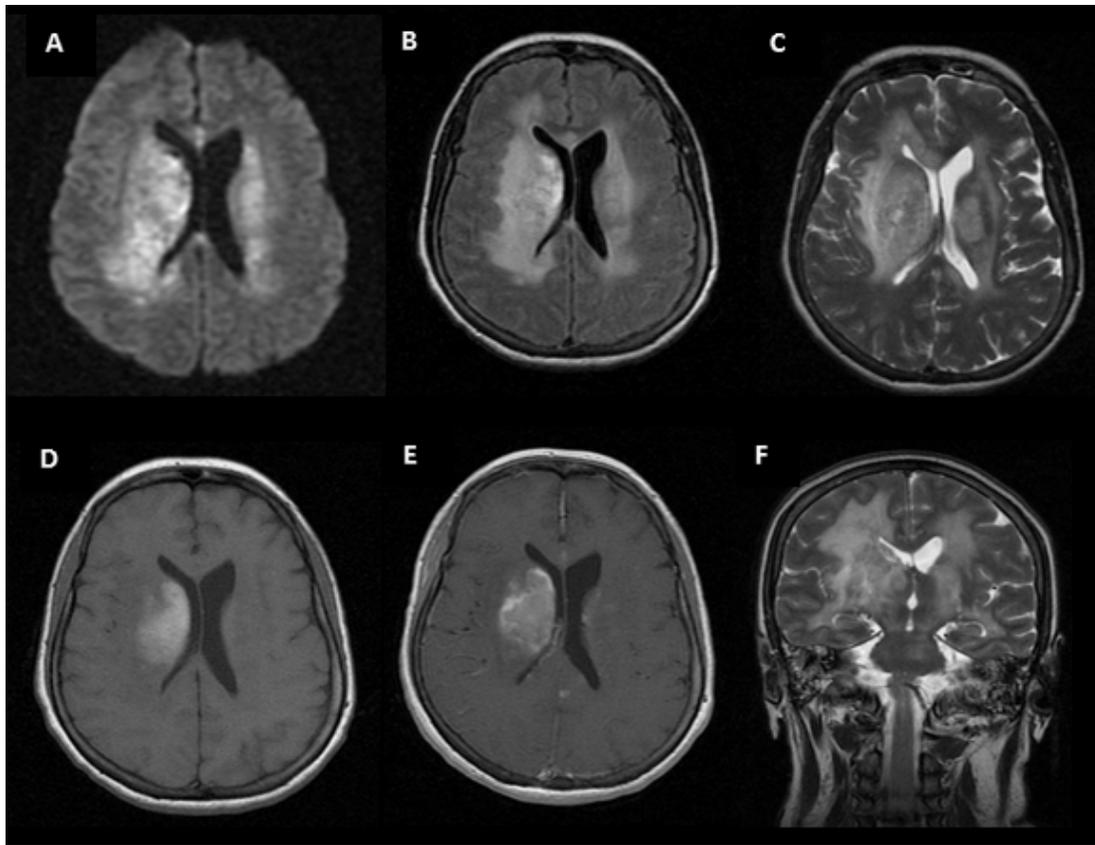


Figura 2. RNM cerebral simple y contrastada: mayor área de restricción a la difusión paraventricular de predominio derecho en DWI (A), al igual que mayor zona de hiperintensidad en FLAIR (B), T2 (C) y T1 (D), con extensión difusa en el plano coronal a sustancia blanca subcortical (F), se parecía realce periférico al medio de contraste (E).

Fuente de los autores

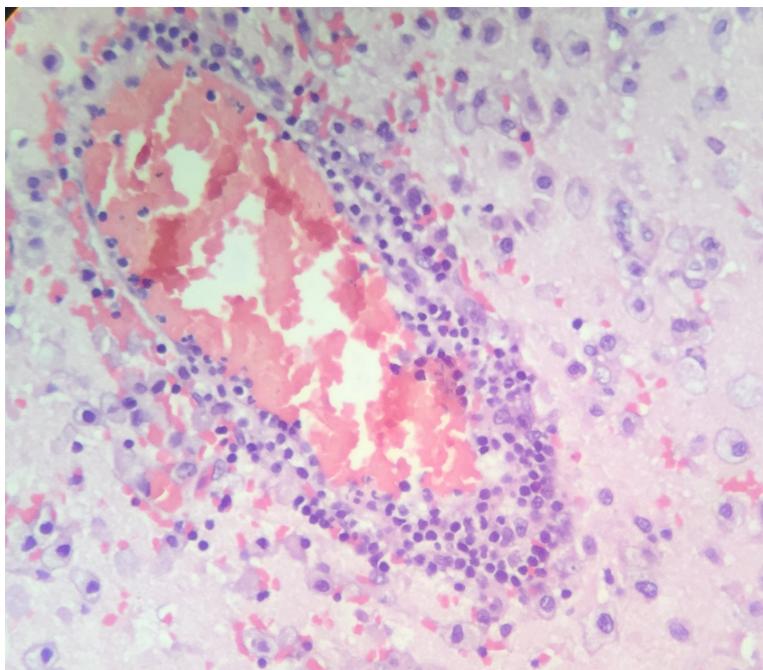


Figura 3. Coloración hematoxilina-eosina en biopsia cerebral: se aprecia infiltrado inflamatorio mononuclear compuesto por grupos de histiocitos espumosos y linfocitos pequeños y maduros, de ubicación perivascular. No se identifica atipia citológica. No se identificaron bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) con la coloración de ZN. En inmunohistoquímica Los marcadores para HSV y CMV fueron negativos.

Fuente de los autores

La serología para VEB tiene utilidad para definir si se trata de una infección primaria o reactivación del virus latente. El hallazgo de replicación viral activa en el LCR y su ausencia en suero plantea la hipótesis de que otras infecciones del sistema nervioso central están implicadas en la reactivación del virus. En la práctica clínica no hay manera de determinar si el VEB es el único causante de la enfermedad, pero la exclusión de otros agentes patógenos, la ausencia de lesiones ocupantes de espacio en neuroimágenes, los altos niveles de PCR para el VEB en plasma y el estado de inmunosupresión, especialmente por trasplante alogénico de médula ósea, soportan el rol primario del VEB en la enfermedad (6). En nuestro caso, la serología sugiere infección secundaria, sin embargo, se descartó la presencia de otros agentes patógenos e incluso formación neoplásica, mediante estudio patológico con inmunohistoquímica.

En cuanto al tratamiento, a la fecha no hay ningún estudio clínico sobre el uso de antivirales o inmunosupresores en el manejo de complicaciones neurológicas de la infección por el VEB. La efectividad de los antivirales disponibles

es incierta debido a que no se conocen a profundidad los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. El aciclovir no está recomendado en el manejo específico y el uso de esteroides puede ser conveniente solo si se sopesan los riesgos y beneficios de su uso (15). La efectividad del ganciclovir posee una evidencia aún más limitada (6).

CONCLUSIÓN

Si bien la infección por VEB no es frecuente en la práctica clínica, no se debe subestimar su potencial de causar diversas complicaciones neurológicas, entre ellas la encefalitis aguda. Aunque no se dispone en el momento de un tratamiento efectivo, se debe incluir dentro del espectro de posibilidades diagnósticas. Si se identifica la replicación del virus mediante pruebas microbiológicas, es obligatorio descartar la confección de otros agentes patógenos y complicaciones neoplásicas, en especial el linfoma.

Conflicto de intereses

Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Meyding Lamade U, Strank C. Herpesvirus infections of the central nervous system in immunocompromised patients. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5(5):279-96.
- Bathoorn E, Vlamincxx BJM, Schoondermark-Stolk S, Donders R, Van Der Meulen M, Thijsen SFT. Primary Epstein-Barr virus infection with neurological complications. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(2):136-44.
- Calore EE, Pérez NM, Martins JF, Cárdenas PG. Inmunohistoquímica en un caso de encefalitis por virus de Epstein. *Rev Chilena Infectol*. 2012;29(6):687-8.
- Tselis AC. Epstein-Barr virus infections of the nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2014;123:285-305.
- Veroni C, Marnetto F, Granieri L, Bertolotto A, Ballerini C, Repice AM, et al. Immune and Epstein-Barr virus gene expression in cerebrospinal fluid and peripheral blood mononuclear cells from patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neu-roinflammation*. 2015;12(1):1-18.
- Martelius T, Lappalainen M, Palomäki M, Anttila VJ. Clinical characteristics of patients with Epstein Barr virus in cerebrospinal fluid. *BMC Infect Dis*. 2011;11:2-6.
- Fujimoto H, Asaoka K, Imaizumi T, Ayabe M, Shoji H, Kaji M. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. *Intern Med*. 2003;42(1):33-40.
- Di Carlo P, Trizzino M, Titone L, Capra G, Colletti P, Mazzola G, et al. Unusual MRI findings in an immunocompetent patient with EBV encephalitis: A case report. *BMC Med Imaging*. 2011;11(1):6.
- Kleines M, Schiefer J, Stienen A, Blaum M, Ritter K, Häusler M. Expanding the spectrum of neurological disease associated with Epstein-Barr virus activity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(12):1561-9.
- Gaeta A, Verzaro S, Cristina LM, Mancini C, Nazzari C. Diagnosis of neurological herpesvirus infections: Real time PCR in cerebral spinal fluid analysis. *New Microbiol*. 2009;32(4):333-40.
- Hsu CC, Tokarz R, Briese T, Tsai HC, Quan PL, Ian Lipkin W. Use of staged molecular analysis to determine causes of unexplained central nervous system infections. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(9):1470-7.
- De Ory F, Avellón A, Echevarría JE, Sánchez-Seco MP, Trallero G, Cabrerizo M, et al. Viral infections of the central nervous system in Spain: A prospective study. *J Med Virol*. 2013;85(3):554-62.
- Pinto J, Carvalho S, Pereira C, Figueira C, Robalo C. A case of Epstein-Barr encephalitis with some curiosities. *Neuroradiol J*. 2015;28(6):559-61.
- Hashemian S, Ashrafzadeh F, Akhondian J, Beiraghi Toosi M. Epstein-barr virus encephalitis: A case report. *Iran J Child Neurol*. 2015;9(1):107-10.
- Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):303-27.