

Infecção por vírus de Epstein Barr y debut de lupus eritematoso sistémico (LES) en un adolescente

Epstein barr virus infection and systemic lupus erythematosus (SLE) debut in an adolescent

Infecção pelo vírus Epstein Barr e início de lúpus eritematoso sistêmico (LES) em adolescente

Marcos Delfino¹, Sofía García², Rodrigo Suárez³, Stella Gutiérrez⁴

RESUMEN

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES), prototipo de enfermedad autoinmune, cursa con empujes y remisiones. Dada la diversidad de presentaciones posibles, su diagnóstico y tratamiento son un reto para el clínico, y se requiere tener un alto índice de sospecha.

Objetivo: presentar el caso clínico de un adolescente que debuta con LES a forma de anemia hemolítica, probablemente gatillado por infección por virus de Epstein Barr.

Caso clínico: Varón de 14 años, sin antecedentes a destacar. Consulta por fiebre de 7 días de evolución de hasta 39° C, odinofagia, astenia y adinamia. Al examen físico se constata palidez cutáneo mucosa, ictericia, adenopatías cervicales y hepatoesplenomegalia. El laboratorio muestra anemia severa regenerativa con aumento de las bilirrubinas a expensas de la indirecta sin hepatitis. Prueba de Coombs positiva. Anticuerpos específicos para Epstein Barr positivos, con lo que se diagnostica anemia hemolítica secundaria a mononucleosis y se inicia tratamiento corticoideo. En la evolución agrega eritema malar y limitación en flexión de codos y rodillas. Se reciben anticuerpos antinucleares y anti ADN nativo positivos con hipocomplementemia severa. Con diagnóstico de LES se inicia hidroxycloquina y azatioprina, manteniéndose la prednisona.

Conclusiones: Muchos virus (hepatitis C, Parvovirus B19, Epstein Barr y Citomegalovirus) se han descrito como posibles inductores o simuladores de LES. Es necesario mantener un alto índice de sospecha para realizar un diagnóstico oportuno y tratamiento precoz.

Palabras clave: Medicina del adolescente, anemia hemolítica, mononucleosis infecciosa, lupus eritematoso sistémico.

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE), prototype of autoimmune disease, progresses with flares and remissions. Given the diversity of possible presentations, its diagnosis and treatment are a challenge for the clinician, and a high index of suspicion is required.

Objective: To present the clinical case of an adolescent who debuted with SLE in the form of hemolytic anemia, probably triggered by Epstein Barr virus infection.

Clinical case: 14 – year – old male, with no history to highlight. Consultation for fever of 7 days of evolution of up to 39° C, odynophagia, asthenia and adynamia. Physical examination revealed mucous skin pallor, jaundice, cervical lymphadenopathy, and hepatosplenomegaly. The laboratory shows severe regenerative anemia with increased bilirubin at the expense of indirect without hepatitis. Positive Coombs test. Specific antibodies for Epstein Barr were positive, with which hemolytic anemia secondary to mononucleosis was diagnosed and corticosteroid treatment was

started. In the evolution, it adds malar erythema and limitation in flexion of the elbows and knees. Positive antinuclear and anti-native DNA antibodies are received with severe hypocomplementemia. With a diagnosis of SLE, hydroxychloroquine and azathioprine were started, maintaining prednisone.

Conclusions: Many viruses (hepatitis C, Parvovirus B19, Epstein Barr and Cytomegalovirus) have been described as possible inducers or mimics of SLE. It is necessary to maintain a high index of suspicion for timely diagnosis and early treatment.

Keywords: Adolescent medicine, hemolytic anemia, infectious mononucleosis, systemic lupus erythematosus.

RESUMO

Introdução: O lúpus eritematoso sistémico (LES), protótipo de doença autoimune, evolui com impulsos e remissões. Dada a diversidade de apresentações possíveis, seu diagnóstico e tratamento são um desafio para o clínico, sendo necessário um alto índice de suspeição.

Objetivo: apresentar o caso clínico de uma adolescente que iniciou com LES na forma de anemia hemolítica, provavelmente desencadeada por infecção pelo vírus Epstein Barr.

Caso clínico: Homem de 14 anos, sem antecedentes a destacar. Consulta por febre de 7 dias de evolução de até 39° C, odinofagia, astenia e adinamia. O exame físico revelou palidez cutânea mucosa, icterícia, linfadenopatia cervical e hepatoesplenomegalia. O laboratório mostra anemia regenerativa grave com aumento da bilirrubina em detrimento da indireta sem hepatite. Teste de Coombs positivo. Anticorpos específicos para Epstein Barr foram positivos, com o qual foi diagnosticada anemia hemolítica secundária à mononucleose e iniciado tratamento com corticosteróides. Na evolução, acrescenta eritema malar e limitação na flexão dos cotovelos e joelhos. Anticorpos antinucleares e anti-DNA nativos positivos são recebidos com hipocomplementemia grave. Com diagnóstico de LES, iniciou-se hidroxycloquina e azatioprina, mantendo-se prednisona.

Conclusões: Muitos vírus (hepatite C, Parvovirus B19, Epstein Barr e Citomegalovirus) têm sido descritos como possíveis inductores ou mimetizadores do LES. É necessário manter um alto índice de suspeição para diagnóstico oportuno e tratamento precoce.

Palavras-chave: Medicina do adolescente, anemia hemolítica, mononucleose infecciosa, lúpus eritematoso sistémico

¹Profesor Adjunto de Clínica Pediátrica de la Universidad de la República, Uruguay. Infectología Pediátrica, Pediatra en CASMU IAMPP, Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: mebgilu@gmail.com ORCID: 0000-0003-0910-1935

²Doctora en Medicina. Ex Residente de Pediatría del CASMU IAMPP, Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0002-3402-3257

³Pediatra. Reumatología pediátrica en CASMU IAMPP, Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0003-1018-9225

⁴Ex Profesora Agregada de Clínica Pediátrica de la Universidad de la República, Uruguay. Infectología Pediátrica. Jefe del Departamento de Pediatría de CASMU IAMPP, Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0001-7529-788X

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES), prototipo de enfermedad autoinmune sistémica, cursa con recaídas y remisiones⁽¹⁾. En su patogenia intervienen diferentes factores que dan lugar a una pérdida de la tolerancia del organismo a sus propios constituyentes, con producción de autoanticuerpos, formación de complejos inmunes y, finalmente, la producción de daño tisular. El 15 – 20 % de los casos inicia en la edad pediátrica (LESp) con predominio del sexo femenino (10:1), excepto en preescolares donde predomina en el sexo masculino⁽¹⁾.

La presencia de autoanticuerpos dirigidos hacia los antígenos nucleares antinucleocitoplasmáticos (ANA) puede estar presente hasta una década antes del inicio de la enfermedad. Los estudios sugieren que la disfunción celular, la disregulación, la respuesta inflamatoria y el daño mediado por autoanticuerpos e inmunocomplejos conducen a la progresión de la autoinmunidad, enfermedad y daño de órganos⁽²⁾. Los factores subyacentes responsables de la expresión de la enfermedad probablemente implican una interacción entre factores genéticos y ambientales. Entre estos últimos, la hipótesis de que los agentes infecciosos desencadenen diversas enfermedades autoinmunes, entre ellas el LES, ha sido motivo de diferentes estudios inmunológicos y microbiológicos⁽³⁾. El virus de Epstein Barr (VEB) es uno de esos patógenos que se ha asociado repetidamente con LES desde 1971^(4, 5).

A continuación se describe el caso clínico de un adolescente con infección por VEB y LES. El objetivo es analizar un caso poco frecuente, no existiendo comunicaciones similares en nuestro país, y revisar el vínculo entre infección por VEB y LES.

Tanto el joven como sus padres dieron su consentimiento informado para la realización de la misma. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética institucional.

CASO CLÍNICO

Varón de 14 años, sano previamente, sin antecedentes familiares a destacar y bien inmunizado. Se presentó en el servicio de urgencias con una historia de fiebre de 7 días de evolución de hasta 39°, acompañada de odinofagia, astenia y adinamia.

Al examen físico se encontraba apirético, con frecuencia cardíaca de 90 cpm, soplo sistólico 2 / 6 en punta, sin irradiaciones, ictericia y palidez cutánea. Su faringe estaba congestiva con adenopatías cervicales carotídeas altas y bajas. El abdomen presentaba a la palpación una hepatomegalia a dos traveses de dedo del reborde costal, indolora y una esplenomegalia leve.

Ante esta presentación clínica como síndrome poliadenomegálico, se planteó probable mononucleosis infecciosa, solicitándose:

- Hemograma: Hb 5,7g/dl; Hto 15,8 %; VCM 100 fl; HBCM 36 pg; ADE 17 %. Reticulocitosis 221,2 / μ l (14,03 %). Plaquetas 194.000 μ l. GB 4.300 μ l (neutrófilos 49 %, linfocitos 41 %).

- Funcional hepático: bilirrubina total 2,69 mg / dl; bilirrubina indirecta 2,03 mg / dl; bilirrubina directa 0,87 mg / dl. TGO: 36 mUI / ml; TGP: 23 mUI / ml; GGT: 10 mUI / ml, colinesterasa 4,8 U/ml.

- Urea en suero: 44 mg / dl; creatinemia: 0,7 mg / dl.

- Monoslide negativo. Serología virus Epstein Barr: IgG no reactivo, IgM reactivo, EBNA no reactivo.

Con los primeros resultados de laboratorio se planteó diagnóstico de probable anemia hemolítica y se solicitó prueba de Coombs directa: positivo a IgG y C3D. Coombs indirecto: positivo a 4°, 22° y 37 °C.

Al recibir resultado de serología se confirmó diagnóstico de infección por Epstein Barr. En suma, se realizó diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune de tipo mixta secundaria a infección por virus Epstein Barr.

Al mismo tiempo y como parte del algoritmo de estudio de las anemias hemolíticas autoinmunes se solicitaron para descartar etiología infecciosa serología para Citomegalovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumomiae*, Parvovirus B19, Hepatitis B y C y VIH los cuales fueron negativos. Se solicitaron, además, para descartar patologías autoinmunes anticuerpos antinucleares, Anti ADN y complementemia.

El adolescente recibió bolos de metilprednisolona por 3 días, con buena respuesta. Se otorgó alta a los 7 días con prednisona en descenso y control en policlínica pediátrica a la semana.

En policlínica, se recibieron los resultados pendientes: anticuerpos antinúcleo citoplasmáticos (ANA) 1 / 1.280 (patrón de fluorescencia homogéneo); anticuerpos anti ADN nativo positivo 527 UI / ml. Hipocomplementemia: C₃ 24 mg / dL (valor normal: 90 – 180) y C₄ 3 mg / dl (valor normal: 10 – 40). Ante estos resultados se solicitó interconsulta con reumatólogo pediátrico con el planteo de LES, quien constató eritema malar y limitación en flexión de codos y rodillas, sin dolor (signos que no estaban presentes previamente). Con diagnóstico de LES con compromiso cutáneo, articular y hematológico probablemente gatillado por infección por virus Epstein Barr, se inicia hidroxiquina y azatioprina, manteniéndose la prednisona. Se realizaron interconsultas con oftalmólogo y cardiólogo, continuando luego los controles pediátricos y reumatológicos.

En suma, debut lúpico en adolescente a forma de anemia hemolítica, probablemente gatillado por

infección por virus de Epstein Barr.

DISCUSIÓN

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) es una entidad rara en pediatría, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana eritrocitaria que producen acortamiento de la vida media de los hematíes^(6,7). Se clasifican en AHA primarias o idiopáticas y secundarias. Las primarias (50 %) aparecen en ausencia de una enfermedad subyacente. La AHA puede ser secundaria a enfermedades autoinmunitarias (20 %), infecciones y tumores.

La AHA ocurre como complicación de la mononucleosis en el 0,5 - 3 % de los pacientes. La hemólisis es clínicamente aparente durante la segunda a tercer semana de la enfermedad y puede descender o mantenerse estable durante un período de uno a dos meses⁽⁸⁾. Existen reportes de casos de anemia hemolítica autoinmune debido a autoanticuerpos de tipo IgG exacerbados por virus de Epstein Barr que han sido fatales⁽⁹⁾. Por tanto, una infección aguda por VEB, como indicaba la IgM positiva (de elevada especificidad), era una explicación válida de todos los síntomas iniciales de este adolescente. No obstante, y a la luz del diagnóstico final, debe considerarse la posibilidad de que estos anticuerpos fueran falsamente positivos debido al LES aún no diagnosticado⁽¹⁰⁾.

La AHA es mucho más frecuente en pacientes lúpicos, presentándose aproximadamente en el 9 a 22 % de los mismos, y es el signo que pone de manifiesto la enfermedad en aproximadamente las 2/3 partes de ellos⁽¹¹⁾. En la evolución, el paciente va agregando criterios clínicos diagnósticos de LES establecidos por la EULAR / ACR: fiebre, eritema malar y artritis de codos y rodillas. De los criterios paraclínicos, presentaba anemia hemolítica severa autoinmune (que se trató con dosis elevadas de glucocorticoides, lo cual está recomendado también para LES)⁽¹²⁾ anticuerpos (Ac) antinucleares en títulos superiores (1:280), presencia de anticuerpos anti ADN nativo positivo (527 UI / ml) e hipocomplementemia⁽¹³⁾.

Las infecciones virales son las grandes simuladoras de LES. De todos los virus conocidos, el de la hepatitis C, es sin duda el que más se ha relacionado con fenómenos autoinmunes. Pero también otros virus como el Parvovirus B19, virus Epstein Barr y citomegalovirus se han descrito como posibles inductores o simuladores de LES^(14, 15). El conocimiento de la similitud entre secuencias del citomegalovirus humano y componentes del complejo mayor de histocompatibilidad (cadena beta celular HLA-DR2) ha llevado a la teoría del mimetismo molecular, reforzada por informes que muestran propagación a través de

epítomos de autoinmunidad que pueden o no estar relacionados con la secuencia original^(2,3).

Se ha encontrado una mayor prevalencia de infecciones virales en pacientes con LES; niños y adultos jóvenes con el diagnóstico de LES tienen una mayor seroprevalencia de anticuerpos a los antígenos de EBV, en comparación con controles sanos. Por el contrario, no existe una correlación entre el LES y otros herpesvirus, incluido el citomegalovirus. La asociación entre la infección por VEB y el LES es más convincente en pediatría, donde la infección es menos frecuente en los controles y da mayor significancia estadística en comparación con los adultos⁽⁴⁾.

El sistema inmunitario del huésped, en su intento por controlar el virus, podría atacar las células que expresan antígenos contra el VEB, lo que provoca la muerte de las células infectadas. Esto resulta en la liberación de antígenos. La respuesta de anticuerpos involucra tanto IgG e IgA contra VEB pero también autoantígenos (dsDNA y ribonucleoproteínas) en individuos genéticamente predispuestos, como este adolescente⁽¹⁵⁾.

CONCLUSIONES

La presentación inicial de LES puede ser muy variada por lo que su diagnóstico se vuelve difícil. En este adolescente, se presentó como una AHA probablemente gatillada por el virus de Epstein Barr (sin olvidar la posibilidad de falso positivo de la IgM específica) aunque el planteo de LES como diagnóstico diferencial y la búsqueda de autoanticuerpos condujo, finalmente, al diagnóstico y el inicio del tratamiento de esta enfermedad.

El caso de este adolescente debe recordarnos que hay evidencia científica suficiente para afirmar que la infección por VEB puede ser el desencadenante del LES y que mantener un alto índice de sospecha, permitirá un diagnóstico oportuno y tratamiento precoz para evitar complicaciones y secuelas.

REFERENCIAS

1. **Espada G, Malagón C, Rosé C.** Manual práctico de reumatología pediátrica. Buenos Aires: Nobuko, 2006. Pg: 197-212.
2. **Jog NR, James JA.** Epstein Barr Virus and Autoimmune Responses in Systemic Lupus Erythematosus. *Front. Immunol.* 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.623944>
3. **Yamazaki M, Kitamura R, Kusano S, Eda H, Sato S, Okawa-Takatsuji M, et al.** Elevated immunoglobulin G antibodies to the proline - rich amino - terminal region of Epstein - Barr virus nuclear antigen - 2 in sera from patients with systemic connective tissue diseases and from a subgroup of Sjögren's syndrome patients with pulmonary involvements. *Clin Exp Immunol.* 2005;139(3):558-68. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02704.x>
4. **Romero Cabello R, Romero Feregrino R, Romero Feregrino R.** Systemic lupus erythematosus secondary to infection

- with Epstein – Barr virus. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2015;62(4):253-255. Disponible: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2015/pt154h.pdf>
5. **Evans AS.** The spectrum of infections with Epstein-Barr virus: a hypothesis. *J. Infect. Dis.* 1971;124:330-337.
 6. **Stichweh D, Pascual V.** Lupus eritematoso sistémico pediátrico. *Anales de pediatría.* 2015;63(4):321-9
 7. **Silva CA.** Childhood onset systemic lupus erythematosus: early disease manifestations that the pediatrician must know. *Expert review of clinical immunology.* 2016;12(9):907-910.
 8. **Vera VS, Chavez N, Lizardi J, Méndez N.** Mononucleosis infecciosa. *Médica Sur.* 2003;10(2):76-88.
 9. **Fadeyi E, Simmons J, Jones M, Palavecino E, Pomper G.** Fatal autoimmune hemolytic anemia due to immunoglobulin G autoantibody exacerbated by Epstein barr virus. 2015;46:12-59
 10. **Cocho Gómez P.** Grupo de patología infecciosa AEPap. Diagnóstico de la infección por Virus de Epstein-Barr. 2014. Disponible en: <http://aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos-del-gpi>
 11. **García A, Villegas A, Gonzalez F.** Manifestaciones hematológicas del lupus eritematoso sistémico. 2002;19:534-543.
 12. **Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, et al.** Primera Guía latinoamericana de práctica clínica para el tratamiento del Lupus eritematoso sistémico: Grupo Latino-Americano de Estudio del Lupus (GLADEL)-Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología(PANLAR). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1549-1557.
 13. **Aringer M, Costenbader K, Daikh D.** 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. 2019;7(9):1400-1412.
 14. **Ramos-Casales M, Brito Zerón M.P, Gil V, et. al.** Las infecciones virales como simuladoras de un lupus eritematoso sistémico. *Med Integral.* 2003;41(1):25-33.
 15. **Draborg AH, Duus K, Houen G.** Epstein-Barr Virus and Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Dev Immunol. Clin Dev Immunol.* 2012;2012:370516..

Nota de contribución:

Señalamos a continuación nuestra contribución individual al trabajo presentado, identificando con la letra correspondiente para las siguientes categorías: a. asistencia del paciente; b. diseño del trabajo; c. obtención del consentimiento informado por parte del menor y firma del adulto responsable (madre) para su publicación; d. redacción del manuscrito; e. opinión experta como especialista; f. corrección del manuscrito.

Autor	Contribución
Marcos Delfino	a, b, c, e, f
Sofía García	a, b, c, d
Rodrigo Suárez	a, e, f
Stella Gutiérrez	a, e, f

Nota del Editor:

El editor responsable por la publicación de este trabajo fue Cecilia Guillermo.

Recibido: 07/06/2022

Aceptado: 13/10/2022