Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

RELATO DE CASO

Síndrome de mononucleosis Infecciosa con serología positiva para citomegalovirus y Epstein-Barr virus

Infectious mononucleosis syndrome with seropositivity for cytomegalovirus and Epstein-Barr virus

Emilio Eduardo Silva Brito[1], Luiza Amelia Cabus Moreira[2]

Palabras clave:
citomegalovirus, infecciones por virus Epstein-Barr, coinfección, mononucleosis infecciosa, pediatría.

Resumen

Objetivos: Relatar un caso de mononucleosis infecciosa en paciente pediátrico con serologías positivas tanto para citomegalovirus como para Epstein-barr virus, y realizar una revisión de la literatura sobre las implicaciones que esta coinfección puede traer. **Métodos:** Describir a partir de datos registrados en prontuario la evolución del caso de una paciente pediátrica con mononucleosis infecciosa y a partir de revisión de artículos disponibles en la plataforma PubMED informar posibles implicaciones que la coinfección por Citomegalovirus y Epstein-Barr virus puede traer para la evolución del cuadro. **Resultados:** La coinfección por Citomegalovirus y Epstein-Barr virus además de prolongar el curso agudo del síndrome de mononucleosis infecciosa posee diversas implicaciones para el paciente a través de la modulación de la respuesta inmune, modificando futuramente el estándar de respuesta a enfermedades infecciosas, a enfermedades autoinmunes y respuesta a alérgenos mediadas por IgE. **Conclusiones:** La coinfección por Citomegalovirus y Epstein-Barr virus tiene su papel subestimado, ya que evidencias de la literatura apuntan que las infecciones causadas por estos virus pueden tener implicaciones en el desarrollo del niño a través de la alteración del perfil de su respuesta inmune siendo necesario todavía estudios para aclarar los desenlaces posibles.

Keywords:
cytomegalovirus, Epstein-Barr virus infections, coinfection, infectious mononucleosis, pediatrics.

Abstract

Objective: To report a case of infectious mononucleosis in a child with seropositivity for both Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus, and conduct a literature review on the implications that coinfection can bring. **Methods:** We describe the developments in the case of a pediatric patient with infectious mononucleosis based on the data of medical records, and from a review of articles available on the PubMed platform, we inform the potential implications that coinfection with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus can bring to the evolution of clinical conditions form the patient. **Results:** The coinfection cytomegalovirus and Epstein-Barr virus can prolong and worsen the course of acute infectious mononucleosis syndrome and may have several implications for the patient by modulating the immune response, modifying the pattern of future response to infectious diseases, autoimmune diseases and IgE mediated response to allergens. **Conclusion:** Coinfection with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus has its role underestimated in human diseases. As evidence in literature suggests, infections caused by these viruses may have implications for the development of the child by changing the profile of your immune response. More studies are still needed to clarify the possible outcomes.

[1] Médico - Médico Residente en Pediatría, Salvador, BA, Brasil.
[2] Doctorado en Medicina y Salud (Concepto CAPES 4). Universidad Federal de Bahía, UFBA, Brasil. - Profesora de Pediatría de la UFBA y de la Escuela Bahiana de Medicina Profesora de la residencia Pediátrica y Coordinadora del Ambulatorio de trastornos alimentarios del Complejo Hospitalario Edgard Santos, Salvador, BA, Brasil.

Dirección:
Emilio Eduardo Silva Brito.
Rua Catharina Paraguassu, nº 86, Apartamento 1401, Barrio Graça, Salvador, BA, Brasil. CEP: 40150-200.

INTRODUCCIÓN

Mononucleosis infecciosa es un síndrome caracterizado por la tríade clásica de fiebre (temperatura axilar > 37,5°C), faringoamigdalitis y linfadenopatía periférica (ganglios de cualquier tamaño) o de localización cervical, mayores que un centímetro. La alteración de laboratorio más común es la linfocitosis en conteos absolutos con valores mayores que 4500 células/mm³ o 50% del total, con linfocitos atípicos generalmente arriba del 10% del conteo total[1-3]. Además de la tríade clásica y de la linfocitosis, integran los criterios diagnósticos de Sumaya (Sumaya et al., 1985) la hepatomegalia mayor que 1,5 cm en menores de 4 años o hígado palpable en niños mayores y bazo palpable (esplenomegalia) en cualquier edad[1].

A pesar de que el Virus Epstein-Barr (EBV) sea el principal agente de la Mononucleosis infecciosa, aproximadamente el 10% de los casos de mononucleosis clínica se deben a Citomegalovirus (CMV), toxoplasmosis, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), herpesvirus humano 6 (HHV-6) o virus de la hepatitis B. La mayoría de los casos de mononucleosis seronegativa (el 5% del total de los casos) se deben al CMV, que a pesar de que presente semejanza con la mononucleosis causada por el EBV, se describe como tifoidea, esto es, síntomas sistémicos predominan y adenopatía o esplenomegalia no son frecuentes[2,4,5].

Reposo y alivio de los síntomas son generalmente los tratamientos recomendados. La prescripción de corticosteroides remonta a los años 1950, cuando eran usados para alivio de los síntomas (faringitis) así como complicaciones (miocarditis, pericarditis, hepatitis y encefalitis). Actualmente, de acuerdo con la literatura, no hay evidencias suficientes para indicar el uso de esas drogas en el alivio de los síntomas de formas no complicadas de la enfermedad, dado que antitérmicos y antiinflamatorios habituales pueden ser utilizados con menores efectos colaterales[6].

RELATO DE CASO

Paciente del sexo femenino, 6 años, brasileña, mulata clara, admitida en enfermería de pediatría con historial de fiebre, cefalea, vómitos y tos hace 20 días. Después de dos días, presentó hiperemia conjuntival. Fue medicada en unidad de emergencia con dextroclorfeniramina y enviada al oftalmólogo que a su vez prescribió lubricante oftálmico. Evolucionó con mejora de la hiperemia conjuntival y término de la fiebre, persistiendo con tos. Después de quince días sin fiebre la genitora percibió aumento de linfonodos cervicales bilaterales, con dolor y calor local, odinofagia y retorno de la fiebre. Buscó nuevamente la emergencia donde inició antibiótico venoso (Oxacilina 100 mg/kg/día) tres días antes de la admisión manteniendo todavía fiebre y los demás síntomas.

Evolucionó en el hospital con picos de fiebre vespertinos en promedio de 38,5°C y con presencia de linfadenomegalia dolorosa en cadena cervical posterior bilateralmente con el aglomerado de linfonodos midiendo alrededor de 6 cm, esplenomegalia con bazo palpable a 2cm del Reborde Costal Izquierdo (RCE), hígado palpable a 2 cm del reborde costal derecho y odinofagia importante. El antibiótico fue mantenido y fueron solicitados exámenes de laboratorio y ultrasonografía de región cervical. Después de dos días, hubo mejora del cuadro general, de la odinofagia y del dolor en región cervical (lugar de linfadenodomegalias). Como persistía con picos de fiebre diarios, fue suspendida la oxacilina e introducido Amoxicilina-Clavulánico.

Resultados de exámenes leucograma de 12 020 células/mm³ con linfocitos el 48% y linfocitos atípicos el 2%, segmentados el 40%, bastones el 4%, monocitos el 6%. Proteína C reactiva negativa, Lactado deshidrogenasas - 1473 UI/L, AST 133 U/L y ALT 168 U/L. En el sexto día de internación fueron dispuestos los resultados de los hemocultivos y serologías solicitados: Hemocultivos negativos; IgG EBV 48,30 U/mL (positiva si mayor que 20 U/mL); IgM EBV positivo; IgG CMV: 120,0 UI/mL (positiva si mayor que 0,6 UI/ML); IgM CMV positivo; IgG Toxoplasmosis <3,0 UI/mL (negativa si menor que 7,2 UI/mL); IgM Toxoplasmosis: negativo. Intradermorreacción de Mantoux fue no reactiva. Ultrasonografía de Región Cervical: linfadenomegalias cervicales de aspecto reactivo.

Después de los resultados de las serologías los antibióticos fueron suspendidos, el leucograma mostró aumento de la celularidad con 12 320 células/mm³ con el porcentual de linfocitos alcanzando el 62% y los linfocitos atípicos el 8%. Persistencia de la fiebre hasta el quinto día de internamiento. Alta después de nueve días de la admisión, reducción de la linfadenomegalia para 3 cm bilateralmente, permaneciendo con bazo palpable a 0,5cm del RCE. Después de 15 días, retornó al ambulatorio sin fiebre o linfadenomegalia cervical, sin embargo con relato de fatiga diaria.

DISCUSIÓN

Mononucleosis infecciosa (MI) es una enfermedad aguda, benigna y autolimitada, cuya ocurrencia de síntomas en niños es rara, siendo más común en adultos y adolescentes. Los síntomas pueden durar desde semanas a meses, siendo la fatiga el síntoma prolongado más común[6,7]. El espectro de la enfermedad es bien variable desde formas asintomáticas hasta un cuadro denominado infección "Crónica Activa por EBV (CAEBV)", que a pesar de la denominación crónica, posee complicaciones agudas como falencia múltiple de órganos, coagulación intravascular diseminada, úlcera/perforación de trato digestivo, aneurisma de arterias coronarias, linfomas y linfohistiocitosis hemofagocítica asociada al EBV[8], y formas graves de agranulocitosis con complicaciones infecciosas derivadas del cuadro[9].

Infecciones primarias por el EBV en niños generalmente son asintomáticas. Los síntomas son más comunes en aquellos que son primariamente infectados durante o después de la segunda década de vida. EBV y CMV son virus ubicuos y

después de la infección primaria siguen como infección latente en linfocitos B y células mieloides, respectivamente. La mayoría de los pacientes con mononucleosis infecciosa evoluciona para cura sin secuelas, siendo la fatiga y la linfadenomegalia cervical los síntomas de mayor duración. Algunos pacientes persisten con relato de fatiga por hasta seis meses, sin embargo la resolución de ese síntoma ocurre habitualmente dentro de 2 a 3 meses[10,11].

Pruebas para el cápside viral del EBV tiene alta sensibilidad y especificidad (97 y 94 por ciento, respectivamente), y la detección de IgM anti-EBV es altamente sugestiva de infección aguda por el virus, a pesar de que otros herpesvirus puedan inducir a producción de IgM por linajes celulares que expresen antígenos del EBV[12]. Hay relatos de casos de Mononucleosis Infecciosa con serología positiva para EBV con IgG transitoriamente positiva para CMV y viceversa. No hay evidencias de positivación cruzada de IgM para CMV o reactivación de la infección latente de éste por el EBV. Sin embargo, en la edad pediátrica la baja edad sugiere que las infecciones son primarias y adquiridas simultáneamente o de manera sucesiva en un periodo de tiempo remoto[1,2,4].

La mayoría de las infecciones por los virus CMV y EBV ocurren en la infancia, así se sospecha que la coinfección sea más común también en esa edad. El impacto clínico de la coinfección no es todavía bien establecido y se sospecha que sea subestimado. Sin embargo, se observa que niños con serología positiva para ambos virus poseen un curso clínico de mayor morbilidad para la enfermedad primaria que la causada por cualquiera de los virus aisladamente, hay una mayor oportunidad de complicaciones y una duración más prolongada de los síntomas. Se sospecha que dicho hecho ocurra porque ambos virus desarrollaron estrategias para impedir la respuesta del huésped, trabajando sinérgicamente y empeorando la enfermedad a partir de una fuerte respuesta inmune evocada a través de las células T[12].

Otro ejemplo de interacción entre los virus también ocurre en la forma clínica de coinfección latente. Ellos pueden modular la respuesta inmune del huésped también a través de la expresión de marcadores y producción de interferón gamma por las células *natural killer* (NK). Así, es posible que ocurran alteraciones tanto en la respuesta a infecciones por otros virus y bacterias, como en la posibilidad del desarrollo de alergias causadas por la sensibilización vía IgE y enfermedades autoinmunes[11-14]. El papel de la modulación de la respuesta de las células NK por los virus ya era conocido en una de las complicaciones más temidas de la mononucleosis infecciosa causada por el EBV.

La Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), que puede tener origen genética o ser causada por infección, entre las causas infecciosas los virus son los agentes principales, particularmente el EBV. En el caso de que la infección por EBV sea la implicada en la etiología de la HLH, además de los síntomas clínicos indicando gravedad y características de la cepa, es importante pensar en coinfección, principalmente por bacterias y CMV[15].

Sin embargo, ni toda la interacción entre EBV y CMV y el sistema inmune del huésped parece ser dañosa. En niños con seropositividad para ambos herpesvirus se observa, con significancia estadística, una reducción en los monocitos que expresan el fenotipo CD14+CD16+. El EBV aisladamente produce dicha respuesta, pero la coinfección con el CMV parece impulsar dicho efecto. Como esas células son las principales inductoras de la producción de interferón gamma por las células NK, esta modulación causada por los herpesvirus llevará a una serie de eventos de modulación en el organismo del huésped que tiene como consecuencia un predominio del estándar de respuesta inmune del tipo Th2, modulando así la respuesta inmune relacionada a alergias por la atenuación de la interacción de células NK-monocitos, protegiendo contra la sensibilización precoz a alérgenos vía IgE en esos niños[3,13].

Por lo tanto, más que el curso prolongado con mayor tiempo de permanencia hospitalaria y de aumentadas las oportunidades de complicaciones en el cuadro agudo[12], la coinfección por EBV y CMV tiene su papel subestimado, ya que evidencias de la literatura apuntan que las infecciones causadas por estos virus pueden tener implicaciones en el desarrollo del niño, afectando el perfil de su respuesta inmune para futuros insultos infecciosos, autoinmunes y por alérgenos[3,5,11,13].

REFERENCIAS

1. Sánchez Echániz J, Mintegui Raso S, Benito Fernández J, Corral Carrancejo JM. Mononucleosis syndromes with serology doubly positive to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus. An Esp Pediatr. 1996;45(3):242-4.
2. Olson D, Huntington MK. Co-infection with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in mononucleosis: case report and review of literature. S D Med. 2009;62(9):351-3.
3. Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Falagas ME. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis. Curr Opin Hematol. 2012;19(1):14-20. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/MOH.0b013e32834daa08
4. Nishikawa J, Funada H, Miyazaki T, Fujinami H, Miyazono T, Murakami J, et al. Infectious mononucleosis with atypical manifestations accompanied by transient IgM antibody response for cytomegalovirus. J Infect Chemother. 2011;17(5):686-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s10156-011-0221-6
5. Wang X, Yang K, Wei C, Huang Y, Zhao D. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis. Virol J. 2010;7:247. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/1743-422X-7-247
6. Candy B, Hotopf M. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3):CD004402.
7. Taga K, Taga H, Tosato G. Diagnosis of atypical cases of infectious mononucleosis. Clin Infect Dis. 2001;33(1):83-8. PMID: 11389499 DOI: http://dx.doi.org/10.1086/320889
8. Fujiwara S, Kimura H, Imadome K, Arai A, Kodama E, Morio T, et al. Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan. Pediatr Int. 2014;56(2):159-66. PMID: 24528553 DOI: http://dx.doi.org/10.1111/ped.12314
9. Yokoyama T, Tokuhisa Y, Toga A, Fujiki T, Sakakibara Y, Mase S, Araki R, et al. Agranulocytosis after infectious mononucleosis. J Clin Virol. 2013;56(3):271-3. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2012.11.016

10. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. N Engl J Med. 2010;362(21):1993-2000. PMID: 20505178 DOI:http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1001116

11. Saghafian-Hedengren S, Sohlberg E, Theorell J, Carvalho-Queiroz C, Nagy N, Persson JO, et al. Epstein-Barr virus coinfection in children boosts cytomegalovirus-induced differentiation of natural killer cells. J Virol. 2013;87(24):13446-55. PMID: 24089567 DOI: http://dx.doi.org/10.1128/JVI.02382-13

12. Ito Y, Shibata-Watanabe Y, Kawada J, Maruyama K, Yagasaki H, Kojima S, et al. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus coinfection in three toddlers with prolonged illnesses. J Med Virol. 2009;81(8):1399-402. DOI:http://dx.doi.org/10.1002/jmv.21527

13. Saghafian-Hedengren S, Sundström Y, Sohlberg E, Nilsson C, Linde A, Troye-Blomberg M, et al. Herpesvirus seropositivity in childhood associates with decreased monocyte-induced NK cell IFN-gamma production. J Immunol. 2009;182(4):2511-7. PMID: 19201907 DOI: http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0801699

14. Sohlberg E, Saghafian-Hedengren S, Rasul E, Marchini G, Nilsson C, Klein E, et al. Cytomegalovirus-seropositive children show inhibition of in vitro EBV infection that is associated with CD8+CD57+ T cell enrichment and IFN-γ. J Immunol. 2013;191(11):5669-76. PMID: 24140645 DOI: http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1301343

15. Qiang Q, Zhengde X, Shuang Y, Kunling S. Prevalence of coinfection in children with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Pediatr Hematol Oncol. 2012;34(2):e45-8. DOI:http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e31822d4ea7