

Pancreatitis, Miocarditis y Nefritis Intersticial asociadas a infección aguda por el Virus de Epstein Barr

María Elena Teniente Urbina¹, Jorge Casas Castañeda¹, Pedro José Ortiz Saavedra¹.

RESUMEN

INTRODUCCION: El virus de Epstein-Barr (EBV) es un herpes virus ampliamente diseminado, que se transmite por el contacto entre personas susceptibles y portadores asintomáticos. Las manifestaciones clínicas varían desde mononucleosis infecciosa no complicada hasta linfoma de Burkitt. La mayoría de las infecciones primarias son subclínicas, después de un período de febrícula y malestar general, se presenta la tríada clásica de dolor de garganta, fiebre y linfadenitis. En algunos casos se presentan cuadros atípicos con complicaciones potencialmente fatales. Se presenta el caso de una mujer de 39 años que ingresa por dolor abdominal, náuseas y vómito; una semana antes del ingreso presentó odinofagia y fiebre. Durante la hospitalización presenta niveles elevados de amilasa, azoemia, y posteriormente insuficiencia respiratoria y shock distributivo asociado a injuria miocárdica. El cuadro remite con medidas de soporte de forma espontánea. Se enfoca el caso como pancreatitis, insuficiencia renal y miocarditis asociadas a infección aguda por el EBV, el diagnóstico fue confirmado por pruebas serológicas.

CONCLUSIÓN: El EBV puede afectar virtualmente cualquier sistema y puede dar en forma inusual una gran variedad de presentaciones clínicas por lo que se debe considerar en el diagnóstico diferencial en cuadros febriles sin etiología conocida y con compromiso de varios órganos.

PALABRAS CLAVE: Virus Epstein Barr, pancreatitis, miocarditis, nefritis

Rev. Gastroenterol. Perú; 2009; 29-4: 367-373

ABSTRACT

INTRODUCTION: Epstein-Barr virus (EBV) is a widely disseminated herpesvirus that is spread by intimate contact between susceptible persons and asymptomatic EBV shedders. Clinical manifestations range from uncomplicated infectious mononucleosis to Burkitt lymphoma. The majority of primary EBV infections throughout the world are subclinical, after a prodromal period of feverishness, and malaise, the disease presents with the classic triad of severe sore throat, fever and lymphadenopathy. In some cases an atypical presentation can occur that may lead to potentially fatal complication.

CASE PRESENTATION: A 39-year-old woman was admitted because of abdominal pain, nausea and vomiting; one week before admission the patient noticed sore throat and fever. During hospitalization an acute pancreatitis was documented with elevated serum amylase and Balthazar B CT, in addition to an acute renal failure; subsequently presented respiratory failure and distributive shock associated to myocardial injury. These serious complications progressively resolved with supportive measures.

The final diagnosis was pancreatitis, myocarditis and acute renal failure due to Epstein-Barr virus, confirmed by serological markers.

CONCLUSION: EBV can affect virtually any organ system and can have a variety of clinical presentations. It should be considered in the differential diagnosis of febrile processes of unknown etiology with multisystem involvement.

KEY WORDS: Epstein-Barr Virus, pancreatitis, myocarditis, nephritis.

INTRODUCCIÓN

La mononucleosis infecciosa caracterizada por la triada de faringitis, linfadenitis y fiebre; fue descrita como "drussenfieber" o fiebre glandular en 1889, el término mononucleosis infecciosa fue utilizado posteriormente en 1920 al identificarse linfocitosis con células mononucleares atípicas en el recuento leucocitario. Es producida por el virus de Epstein-Barr, aunque se observa un síndrome clínico similar producido por herpes virus humano tipo 6 y 7, VIH, Citomegalovirus, hepatitis B y en el 1% de casos por *Toxoplasma gondii* ^(1,2).

El periodo de incubación en adultos suele ser de 4 a 6 semanas. Un periodo prodrómico con fatiga, malestar general y mialgias puede preceder en una a dos semanas a la aparición de fiebre, faringitis y adenopatías. La fiebre puede durar algunos días persistiendo a veces durante más de un mes; puede haber esplenomegalia después de las dos primeras semanas, las adenopatías suelen afectar la cadena cervical posterior aunque pueden ser generalizadas, en el 5% de los casos aparece un exantema morbiliforme o papuloso ^(3,1).

En algunas ocasiones se producen cuadros atípicos con complicaciones potencialmente fatales ⁽³⁾, estos cuadros son poco frecuentes y suelen deberse a complicaciones del sistema nervioso central (meningoencefalitis, Guillain-Barré, mielitis transversa, parálisis facial, neuritis óptica, neuritis periférica) ^(4,5); ruptura esplénica, obstrucción de las vías respiratorias superiores y sobreinfección bacteriana ⁽¹⁾. Otras complicaciones raras asociadas a la infección por EBV son hepatitis, miocarditis, pericarditis, neumonía con derrame pleural, nefritis intersticial, y vasculitis. ^(1,3,6)

Este caso de presentación poco frecuente, compromete varios sistemas y por lo inusual de su presentación es importante considerar la infección por Epstein-Barr asociada a compromiso multisistémico.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 39 años de edad, natural y procedente de Chinchipe, que el 10 de Enero del 2009 es admitida por emergencia. Siete días antes del ingreso presenta dolor de garganta, odinofagia y fiebre, por lo que recibe tratamiento con Azitromicina y corticoides vía oral. Cinco días antes del ingreso presenta deposiciones líquidas en dos oportunidades, cuadro que se autolimita en forma espontánea. Dos días antes del ingreso se realiza cirugía laparoscópica programada por diagnóstico previo de Endometriosis, los hallazgos fueron focos endometriósicos en fondo de saco y ligamento ancho. Recibió ketorolaco 60 mg EV cada 8 horas para manejo de dolor durante 2 días y durante el post operatorio inmediato presenta dolor epigástrico asociado a 10 episodios de vómitos, Es dada de alta dos días después con omeprazol y antiácidos.

Por persistir con dolor abdominal intenso y vómitos acude por Emergencia.

Como antecedentes patológicos tenía el diagnóstico de Endometriosis (Noviembre 2008), en tratamiento por infertilidad, neumonía (Septiembre 2008), infección urinaria en 2 oportunidades. No antecedentes de transfusiones sanguíneas ni antecedentes familiares patológicos.

Al Examen Físico de ingreso se encontró una PA 120/85 mmHg, FC 108 /min, FR 24/min y To 37.2 °C La paciente tenía un regular estado general, buen estado de nutrición, regular estado de hidratación. No adenopatías palpables, sistema respiratorio normal, cardiovascular sin galope a la auscultación de ruidos cardiacos, abdomen: blando, depresible, dolor a la palpación en epigastrio, Murphy (-), al examen neurológico: se encontraba lúcida, orientada en tiempo, espacio y persona, y el resto del examen fue normal.

Exámenes auxiliares al ingreso:

Hb: 9.7 hemograma normal plaquetas normales

VSG 54 amilasa 195 Lipasa 212 DHL 696

Creatinina 7.26, Urea: 158

Examen de orina: leucocitos 1-3/campo hematíes 0-1/campo Cilindros hialinos 2+, Proteínas 3+

EVOLUCIÓN

11-01-09 La paciente cursa afebril, con azoemia.

12-01-09 Al segundo día del ingreso se inicia cobertura antibiótica amplia por el diagnóstico probable de Neumonía, 3 días después del inicio de antibióticos presenta fiebre.

14-01-09 Desarrolla Insuficiencia renal oligúrica complicada con edema pulmonar por lo que se inicia manejo con hemodiálisis, con lo cual disminuye el requerimiento de oxígeno al disminuir la congestión pulmonar.

15-01-09 Cursa con oligoanuria, se continúa manejo dialítico, requiriendo 8 sesiones de hemodiálisis. Se suspende cobertura antibiótica.

Radiografías de Tórax: Fig. 1 al 4



Figura 1. Rx Tórax (día de ingreso): Velamiento basal bilateral que comprende los 2/3 de hemitórax izquierdo, con obturación de senos costofrénicos.



Figura 2. Rx Tórax (2do día de ingreso): Velamiento difuso de ambos campos pulmonares, que respeta la región apical derecha con obturación de los senos costofrénicos, sugerente de edema pulmonar

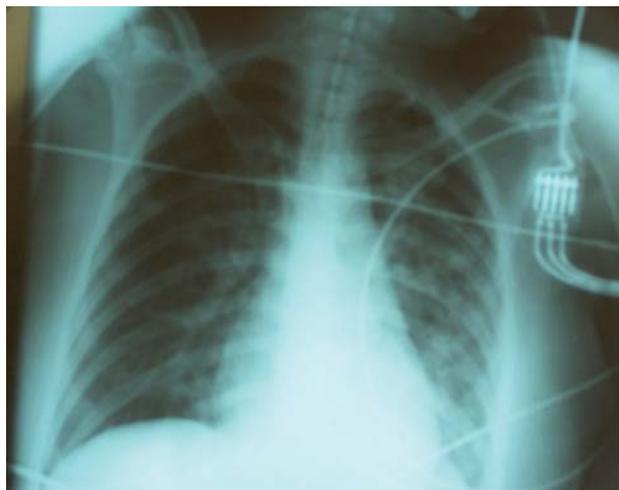


Figura 3. Rx Tórax (4to día de ingreso): opacidades de aspecto hacinar en 2/3 inferiores de hemotórax izquierdo, seno costofrénico derecho libre, seno costofrénico izquierdo obturado. <observese la mejoría 48 horas después de la Rx anterior.



Figura 4. Rx Tórax (al alta): No evidencia de focos parenquimales, senos libres, silueta cardiaca de localización habitual.

EKG: ondas T negativas en I,II,AVL y derivaciones de V1 a V6.
23-01.2009 Se observa bicitopenia (leucocitos 2100/c y Hb 9.7 gr). Fig. 5

13-01-09 TAC de abdomen: Pancreatitis Balthazar B. Fig. 6

16-01-09 Cursa con shock distributivo, se maneja con inotrópicos.

La evolución fue favorable, se retira de ventilador mecánico, se suspenden inotrópicos en forma progresiva. Es dada de alta a los 21 días del ingreso.

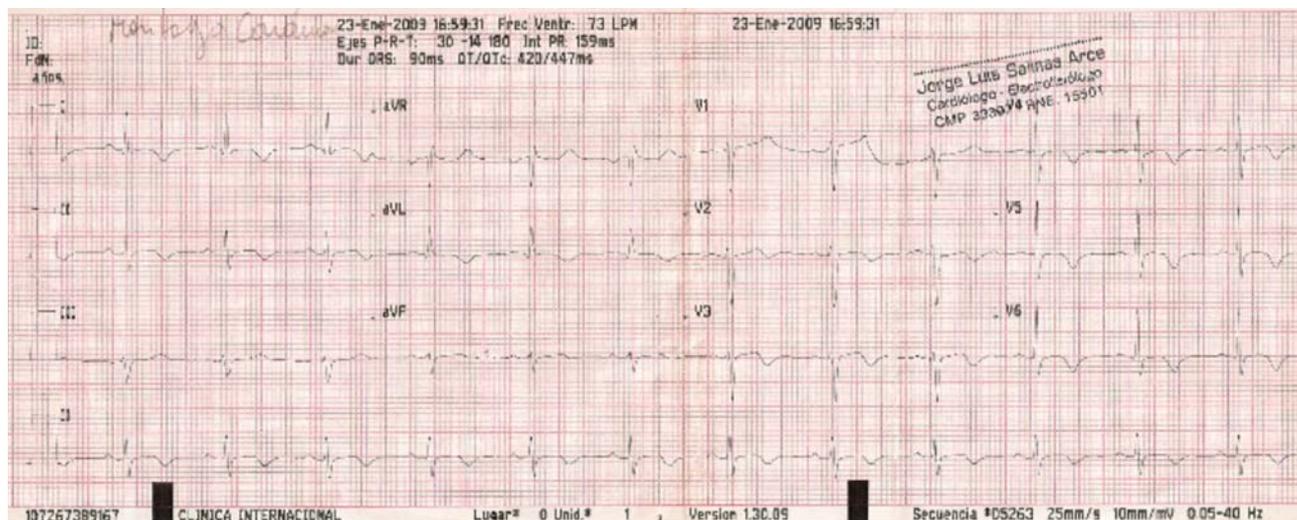


Figura 5. EKG: Ondas T negativas en I, II, AVL y en las derivaciones precordiales (V1 a V6)

Tabla 01. Exámenes de laboratorio

	10-01-09	20-01-09	29-01-09	10-02-09
Leucocitos	8,900 /mm ³	8 300 /mm ³	3 500/mm ³	3500 /mm ³
Hemoglobina	9.8 gr/dl	9.7 gr/dl	8.4 gr/dl	9.7 gr/dl
Plaquetas	250 000	321 000/mm ³	289 000/mm ³	320 000 /mm ³
Amilasa	195 U/L	156 U/L	131 U/L	69 U/L
Lipasa	212			
Creatinina	7.2 mg/dl	7.2 mg/dl	3 mg/dl	1.2 mg/dl
Urea	159 mg/dl	166 mg/dl	110 mg/dl	17 mg/dl
Examen de orina		Densidad 1010 Leuc 8-10 Hematíes 4-6 Proteínas 2 + Cilindros granulosos 2-4		

Mioglobina 162 , CPK normal , Troponina Normal
 Ferritina, Fe sérico, Vitamina B12, Acido fólico. Todo normal
 TSH normal, Dímero D positivo,

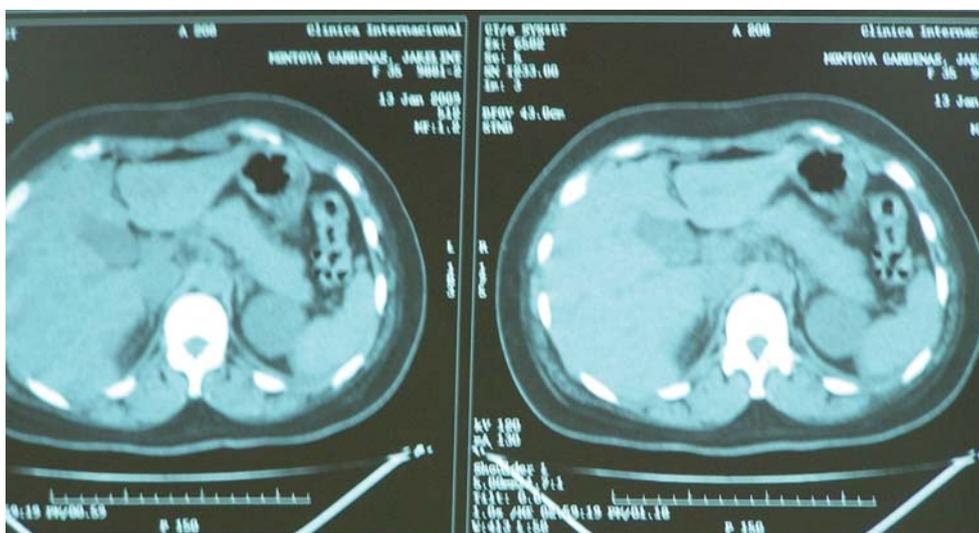


Figura 6. TAC Abdomen. Páncreas de parénquima homogéneo con incremento en sus dimensiones, no lesiones focales ni colecciones peripancreáticas. Pancreatitis Aguda Balthazar B.

TABLA 02. Exámenes específicos negativos

Microbiología	Serología	Inmunología
Hemocultivo x 2	Influenza tipo A, Adenovirus	ANA, ANCA, C3, C4
Urocultivo	Parvovirus B19	
Cultivo de secreción bronquial	Coxsackie B (1,2,3,4,5,6)	
BK x 2	Adenovirus ac neg	
	Histoplasma (anticuerpos totales)	
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
	Chagas (Elisa, IFI)	
	VIH	

19-01-09 Ecocardiografía: Disfunción ventricular sistólica, FE: 25 %, derrame pericárdico leve.

20-01-09 Doppler de arterias renales: Adecuada distribución del árbol arterial en ambos riñones, altos índices de resistencia en relación con alteraciones intersticiales en ambos parénquimas renales.

TABLA 03. Valores de anticuerpos para Epstein Barr

Fecha	Resultados	Valor referencial
17-01-09	EBNA Ig M 16.10 U/ml EBNA IgG 3.6 U/ml VCA Ig M 28.5 U/ml VCA Ig G 14. 2 U/ml	Negativo menos de 8 Indeterminado 8-12 Positivo mas de 12
10-02-09	EBNA Ig M 112.10 U/ml EBNA Ig G 58.70 U/ml VCA Ig M 134.80 U/ml VCA Ig G 46.8 U/ml Paul Bunell Negativo	Negativo menos de 8 Indeterminado 8-12 Positivo mas de 12

EBNA (Epstein-Barr nuclear antigen), VCA: (viral antigen capsid)

DISCUSIÓN

El presente caso corresponde a una paciente joven con disfunción orgánica múltiple en la cual se plantearon los siguientes problemas:

- Pancreatitis Aguda, diagnóstico basado en el cuadro clínico, amilasa y lipasa elevadas, y TAC abdominal compatible con pancreatitis aguda grado B.
- Insuficiencia cardiaca aguda con hallazgo ecocardiográfico de disfunción sistólica de ventrículo izquierdo en grado severo (fracción de eyección de 25%), dilatación de cavidades izquierdas y alteraciones del EKG sugerentes de injuria miocárdica: se plantea el diagnóstico de Miocarditis Aguda.
- Insuficiencia Renal Aguda con alteraciones del sedimento urinario: leucocituria, hematuria y proteinuria; el cuadro se limita y remite en forma espontánea. Se plantea el diagnóstico de nefritis intersticial aguda.

Las causas más frecuentes de pancreatitis aguda en un paciente inmunocompetente son la colelitiasis y el alcoholismo, estudios prospectivos de pancreatitis aguda han demostrado que la etiología idiopática constituye aproximadamente el 12% de casos, la etiología viral demostrada tiene una incidencia de 2.2% en niños y de 3% en adultos⁽⁷⁾.

El primer caso de pancreatitis viral reportado fue asociado a parotiditis en 1955, el segundo caso se publicó en 1958 por Melin^(8,9). Se ha documentado: como factores etiológicos a los citomegalovirus, coxsackie-B, virus de la hepatitis, VIH, rubeola y Epstein-Barr. El criterio diagnóstico común a esta etiología incluye la evidencia de marcadores virales positivos, habiéndose excluido otras etiologías^(10,11).

La miocarditis se presenta con un amplio rango de síntomas que van desde disnea leve hasta dolor torácico que puede progresar a shock cardiogénico y muerte⁽⁶⁾. La miocarditis viral y post viral es la mayor causa de cardiomiopatías dilatadas, los agentes etiológicos asociados durante las décadas del 1950 a 1990 fueron en su mayor frecuencia el virus Coxackie B, es después de 1990 que se identifican otros agentes etiológicos como los Adenovirus y Parbovirus B19 en estudios en EEUU y Alemania. Es en Japón y EEUU donde se identifica también al virus de la hepatitis C como un agente etiológico. Otros virus como el virus de Epstein-Barr, Citomegalovirus, VIH y el Herpesvirus humano- 6 también han sido asociados como agentes causales⁽⁶⁾. Otras infec-

ciones también han sido asociadas a Miocarditis como la infección por *Borrelia burgdorferi* (Enfermedad de Lyme), en Sudamérica la infección por *Tripanosoma cruzi* puede cursar con Miocarditis⁽¹⁾, otras causas no infecciosas que deben considerarse son la sarcoidosis y enfermedades autoinmunes^(3, 6, 12). Se reportan casos de pericarditis después de una infección reciente por Epstein-Barr. La presentación más común fue pericarditis con niveles elevados de Troponina⁽¹³⁾.

El cuadro de Insuficiencia Renal en este caso se asocia a nefritis por medicamentos (AINES y Omeprazol), y a Infección por Epstein-Barr. Un reporte similar al nuestro presenta un reporte de caso en un varón de 18 años, que curso con cuadro típico de Mononucleosis infecciosa y falla renal con oliguria, en la biopsia renal se evidencia nefritis intersticial, una reacción de polimerasa en cadena (PCR) con identificación de DNA del virus de Epstein-Barr identificado en tejido renal, incrementando la posibilidad de que la infección juegue un rol en la nefritis intersticial asociada a esta infección viral⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

Esta reportado también el caso de nefritis túbulo intersticial y uveitis en una mujer de 48 años, quien cursó con anemia, VSG elevada y alteración de la función renal, proteinuria y cilindros hialinos y granulados en el sedimento urinario. Ig G e Ig M positivos para Epstein-Barr. La biopsia renal mostró linfocitos intersticiales e infiltración por células plasmáticas, atrofia tubular sin granulomas y delgada expansión del mesangio. En la microscopia electrónica se encontraron depósitos de raros electrones densos en el mesangio, sin alteraciones vasculares: después de 6 meses los valores se normalizaron, a los 30 meses se incrementaron los títulos de VGA IgG y EBNA para EB⁽¹⁵⁾.

Se han reportado también casos de nefritis intersticial asociados a Infección VIH⁽¹⁷⁾.

En esta paciente se tiene como antecedente la presentación de faringitis y fiebre, posteriormente presenta un cuadro compatible con pancreatitis, edema pulmonar, insuficiencia renal aguda con nefritis intersticial, y miocarditis. Se hace el diagnóstico diferencial entre infecciones virales por Epstein-Barr, citomegalovirus e infección aguda por VIH.

El diagnóstico de la infección por Epstein-Barr se basa en serología, la prueba de Paul-Bunnell basada en la detección de anticuerpos heterófilos se hace positiva entre la

Estado clínico	Anti VCA-IgM	Anti VCA-IgG	Anti-EBNA IgG	Anti EA	Comentarios
Susceptible	-	-	-	-	No existen anticuerpos
Infección Primaria (desde el inicio hasta la 4ta semana)	+	+ ó -	-	+ ó -	Anti EBNA es siempre negativo.
Infección crónica	-	+	-	+	En la práctica es raro
Infección pasada (4-6 meses después)	-	+	+	-	Siempre EBNA positive
Reactivación	- ó +	+	+	+	

La aparición de IgM específica frente a VCA no es siempre detectable. Con cierta frecuencia los anticuerpos heterófilos suelen ser negativos en los niños.

primera y cuarta semana de enfermedad. Puede dar falsos positivos en casos de linfoma, leucemia, hepatitis viral y enfermedad del suero. Entre los marcadores específicos más importantes para el diagnóstico se encuentran:

- VCA IgM e Ig G (viral antigen capsid)
- EBNA IgM e IgG (Epstein-Barr nuclear antigen)
- EA (Early antigen)

Los valores elevados de anticuerpos específicos frente a antígenos producidos por el virus entre los que destacan los antígenos de infección aguda (Ig M para VCA en ausencia de IgG EBNA) son las pruebas más sensibles y específicas para sustentar el diagnóstico⁽³⁾.

Se obtienen marcadores específicos elevados a las 2 semanas del inicio de los síntomas: VCA Ig M y EBNA IgM en ausencia de EBNA Ig G lo cual indica enfermedad aguda.

El segundo control es a los 40 días de enfermedad, se observa un incremento en los valores de EBNA IgG y VCA

IgG, con elevación de VCA Ig M, este marcador puede persistir elevado hasta 10 semanas después, indica replicación viral y sirve básicamente para el diagnóstico de infección reciente en ausencia de elevación de EBNA Ig G.

VCA IgG aparece al inicio de la enfermedad y persiste toda la vida, es un marcador de inmunidad, EBNA Ig M aparece precozmente; antes que VCA IgM y antes que los anticuerpos heterófilos; permanece elevada durante toda la fase aguda, puede permanecer elevada más tiempo que VCA Ig M. EBNA Ig G aparece entre la 3ra y 4ta semana, persiste toda la vida y hace el diagnóstico de infección pasada.

CONCLUSIÓN

El virus de Epstein-Barr puede afectar cualquier órgano y puede dar en forma inusual una gran variedad de presentaciones clínicas por lo que se debe considerar en el diagnóstico diferencial en cuadros febriles sin etiología conocida y con compromiso de varios órganos.

REFERENCIAS

1. COHEN J. Infecciones por virus de Epstein-Barr. Harrison: Principios de Medicina Interna 17th ed. McGraw-Hill Interamericana ed. Capítulo 174
2. STEEPER T. HORWITZ C. ABLASHI D. et al. The spectrum of clinical and laboratory findings resulting from human herpesvirus-6 (HHV-6) in patients with mononucleosis-like illnesses not resulting from Epstein-Barr virus or cytomegalovirus. *Am J Clin Pathol* 1990 Jun;93(6):776-83.
3. JOHANNSEN E. KAYE K. : EPSTEIN-BARR VIRUS. MANDELL, BENNET, & DOLIN: Principles and Practice of Infectious Disease, 6th ed 2009. Philadelphia. Part III. Chapter III
4. MARRIE R. WOLFSON C. STURKENBOOM M et al. Multiple sclerosis and antecedent infections: a case-control study. *Neurology* 2000 Jun 27;54(12):2307-10.
5. KHANWCHAROENPORN T. Epstein-Barr virus infection with acute pancreatitis. *Int J Infect Dis.* 2008 Mar;12(2):227-9.
6. COOPER L. Myocarditis. *The New England Journal of Medicine.* Vol. 360:1526-1538.
7. FERNÁNDEZ DE LA PUEBLA G. LECHUGA T. KINDELAN J. y col. Pancreatitis Aguda asociada a Infección por Virus de la Varicela-Zoster en un paciente con síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. *Medicina Clínica.* (Vol 98) 9: 339-341(1992).
8. NYDEGGER A. HEINE R. RANUH R. et al. Changing incidence of acute pancreatitis: Ten-year Experience at The Royal Children's Hospital Melbourne. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 22(2007) 1313-1316.
9. HENRY M, THOMPSON N. *Cirugía Clínica.* 1° ed. Elsevier España. 2005. 736p.
10. BANKS P. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* Dec 2002; 56: S226-S230.
11. ZSOFIA O. DEAK J. PAP A. Possible role of Coxsackie-B virus infection in pancreatitis. *International Journal of Pancreatology.* Vol 11 No 2. 1992.
12. SÁNCHEZ J, LÓPEZ SANCHEZ M, Miocarditis por virus de Epstein Barr. *Emergencias* 1999. 11: 379-381.
13. ROUBILLE F, GAHIDE G, MOORE-MORRIS T, GRANIER M et al. Epstein Barr virus (EBV) and acute myopericarditis in an immunocompetent patient: first demonstrated case and discussion. *Intern Med* 2008;47(7):627-9. 2008.E.
14. CATAUDELLA J, YOUNG I. EPSTEIN BARR Virus Associated Acute Interstitial Nephritis: Infection or Immunologic Phenomenon. *Nephron Journal.* vol 92: 437-439. No 2, 2002.
15. BRENNER B. LEVINE S. Acute Interstitial nephritis. Brenner & Rector's *The Kidney.* 8th ed. Philadelphia 2007, Saunders.
16. A.CIGNI, G.SORO, R.FAEDDA, F.CAUCCI et al. Case of adult-onset tubulointerstitial nephritis and uveitis ("TINU syndrome") associated with sacroileitis and Epstein-Barr virus infection with good spontaneous outcome. *Am. J Kidney dis.* 2003, Sep. 42(3): E4-E10.
17. FRAZAO JM; ELANGO VAN L; FELSENFELD AJ et al. Epstein-Barr-virus-induced interstitial nephritis in an HIV-positive patient with progressive renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 Jul;13(7):1849-52.