

Neumonía por virus de Epstein-Barr en paciente inmunocompetente adulto: un desafío diagnóstico

Pneumonia due to Epstein-Barr virus in an immunocompetent adult patient: a diagnostic challenge

Anna Llinàs Vaquer^a, Francisco José Nicolás Sánchez^b, Francesc Josep Nicolás Sarrat^b y Alexandre Nicolás Sarrat^a

^a Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centre de Salut Onze de Setembre. Lleida (España)

^b Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Santa Maria. Lleida (España)

CORREO ELECTRÓNICO:

Anna Llinàs Vaquer.
allinas.lleida.ics@gencat.cat

Recibido el 23 de febrero de 2024.
Aceptado para su publicación el
31 de octubre de 2024

RESUMEN

El virus de Epstein-Barr (VEB) es el agente causal de enfermedades significativas, como la mononucleosis infecciosa, linfomas y carcinomas, particularmente en individuos inmunocomprometidos.

Se presenta el caso de una paciente de 81 años que consulta por disnea de mínimos esfuerzos, tos no productiva y fiebre de 7 días de evolución. Se observaron múltiples infiltrados intersticiales bilaterales en la radiografía de tórax, sin encontrar el agente causal del cuadro clínico. Análisis serológicos posteriores revelaron niveles elevados de anticuerpos IgM específicos del VEB, lo que arrojó luz sobre el diagnóstico de neumonía inducida por el VEB. Los anticuerpos EBNA fueron medidos sistemáticamente y dieron negativo.

Este caso resalta la rareza de la neumonía por VEB en individuos sin compromiso inmune y enfatiza la importancia crítica de considerar esta etiología frente a cuadros de neumonía atípica, donde los signos clínicos usuales no se manifiestan claramente. La identificación precisa y el manejo temprano de la neumonía por VEB pueden ser desafiantes debido a su presentación inespecífica, lo que requiere una alta sospecha clínica y el uso de pruebas serológicas específicas para un diagnóstico acertado.

Conclusión: la neumonía producida por el VEB debe ser considerada en el espectro diagnóstico de infecciones respiratorias, destacando la importancia de un enfoque diagnóstico meticuloso en pacientes con presentaciones atípicas, para asegurar una identificación y manejo adecuados de esta entidad clínica infrecuente, pero significativa.

Palabras clave: neumonía; virus de Epstein-Barr; anticuerpos EBNA.

ABSTRACT

The Epstein-Barr virus (EBV) is the causative agent of significant diseases, such as infectious mononucleosis, lymphomas and carcinomas, especially in immunocompromised individuals.

We report a case of an 81-year-old patient presenting with dyspnoea on minimal exertion, non-productive cough and fever of 7 days duration. Chest x-ray revealed multiple bilateral interstitial infiltrates but no causative agent was identified. Subsequent serological analyses revealed raised levels of EBV-specific IgM antibodies, establishing the diagnosis of EBV-induced pneumonia. EBNA antibodies tested negative on systematic measurement.

This case highlights the rarity of EBV pneumonia in individuals without immune compromise and emphasizes the critical importance of considering this aetiology in cases of atypical pneumonia, where usual clinical signs do not manifest clearly. Accurate identification and early management of EBV pneumonia can be challenging due to its nonspecific presentation, which requires a high clinical suspicion and the use of specific serological tests for a definitive diagnosis.

Conclusion: clinicians should consider EBV-induced pneumonia within the diagnostic spectrum of respiratory infections. This case underscores the importance of a meticulous diagnostic approach in patients with atypical presentations, to ensure proper identification and management of this rare but significant clinical entity.

Keywords: pneumonia; Epstein-Barr virus; EBNA antibodies.



El contenido de la Revista Clínica de Medicina de Familia está sujeto a las condiciones de la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0

INTRODUCCIÓN

El síndrome mononucleósico (SM) se caracteriza por la aparición de fiebre, faringoamigdalitis y adenopatías. Entre los agentes implicados, están el virus de Epstein Barr (VEB), que es el responsable de un 80-90% de casos, seguido del citomegalovirus, *Toxoplasma*, *Streptococcus pyogenes*, el virus de la inmunodeficiencia humana, *Corynebacterium diphtheriae* y las hepatitis virales¹.

El SM producido por el VEB es conocido como mononucleosis infecciosa (MI). A su vez el VEB también está relacionado con la aparición de linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo, linfomas tipo Hodgkin y no Hodgkin, neumonitis intersticial linfocítica, leucoplasia oral vellosa y carcinoma gástrico, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

CASO CLÍNICO

Mujer de 81 años, con antecedentes de hipotiroidismo y osteoporosis. Seguía tratamiento con ácido alendrónico semanal 70 mg, levotiroxina de sodio 50 µg/24 horas, carbonato de calcio 1.500 mg/24 horas y colecalciferol 400 UI/24 horas. Consultó en el centro de Atención Primaria (CAP) por disnea de mínimos esfuerzos, tos seca y fiebre de 7 días de evolución. La frecuencia respiratoria era de 35 respiraciones por minuto, en la auscultación pulmonar presentaba estertores secos y roncus bilaterales. La saturación de oxígeno por pulsioximetría era del 90%.

Se le practicó un análisis de urgencia que reveló: leucocitos $12,01 \times 10^9/l$ (normal: $4,80-10,80$), neutrófilos $8,74 \times 10^9/l$ (normal: $1,40-6,50$), linfocitos, monocitos y eosinófilos en parámetros normales. La proteína C reactiva (PCR) fue de 287,3 mg/l (normal: 0,2-5,0), glutamato oxalacetato transaminasa/aspartato aminotransferasa (GOT/AST) 53 U/l (normal: 3-35), glutamato piruvato transaminasa/alanina aminotransferasa (GPT/ALT) 46 U/l (normal: 3-35), la procalcitonina era normal. Los hemocultivos fueron negativos. La identificación de virus por reacción en cadena de la polimerasa de virus influenza A y B, virus respiratorio sincitial y síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) fue negativa. La radiografía de tórax evidenció infiltrados intersticiales bilaterales (figura 1). Con el diagnóstico de neumonía por germen no filiado y dado el buen estado general de la paciente, se decidió dar el alta médica del CAP y continuar el estudio y tratamiento de forma ambulatoria. Se pautó tratamiento empírico con amoxicilina-ácido clavulánico 875 mg/8 horas (durante 10 días) y azitromicina 500 mg/24 horas (durante 3 días).

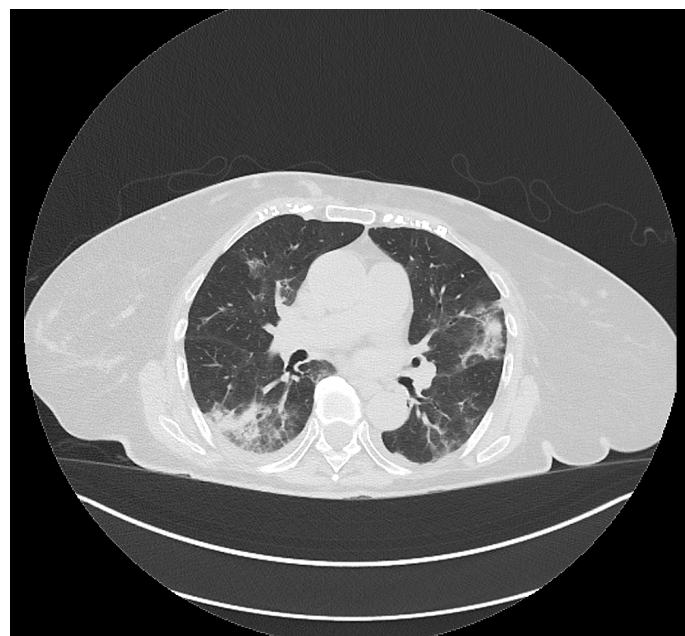
La serología mostró unos anticuerpos de Epstein-Barr IgM (inmunoglobulina M) 64,9 U/ml (normal: 0-20), IgG (inmunoglobulina G) 145 U/ml (normal: 0-20), anticuerpos Epstein-Barr (EBNA-1) IgG negativos. Las serologías de anticuerpos antirubeola IgG 37,90 UI/ml (normal: 0-10), citomegalovirus IgM negativa, citomegalovirus IgG 89,90 UA/ml (normal: 0-11), sarampión IgG >300.00 U/ml (normal: 0-13,49), SARS-CoV-2 anticuerpos IgG sérum >2080,0 BAU/ml positivos, herpes simple I+II anticuerpos IgM negativos y anticuerpos IgG 9,5 (normal: 0-0,9). Las serologías de *Legionella pneumophila* anticuerpos IgM e IgG, *Mycoplasma pneumoniae* anticuerpos IgM e IgG, *Coxiella burnetii* anticuerpos IgM e IgG, anticuerpos *Chlamydia psittaci*

ci IgM e IgG, *Toxoplasma gondii* IgM e IgG y virus varicela-zoster IgM e IgG fueron negativos. El factor reumatoide 49,80 UI/ml (normal: 0,10-14), anticuerpos antinucleares negativos. La tomografía computarizada (TC) de tórax reveló múltiples opacidades consolidativas y en vidrio deslustrado parcialmente parcheadas, peribroncovasculares y subpleurales bilaterales en todos los lóbulos pulmonares (figura 2).

Figura 1. Radiografía de tórax donde se observan infiltrados bilaterales



Figura 2. Tomografía computarizada torácica donde se observan múltiples opacidades consolidativas y en vidrio deslustrado, parcheadas peribroncovasculares y subpleurales bilaterales, en ambos campos pulmonares



En el CAP se hicieron varias consultas médicas y se observó la buena evolución de la patología. A los 6 meses del inicio de la sintomatología los niveles de anticuerpos anti-VEB IgG eran de 158 U/ml (normal: 0-20), los IgM 57 U/ml (normal: 0-20) y los anticuerpos IgG EBNA-1 seguían negativos. Se hizo también una nueva TC de tórax de control y se observó la práctica resolución de las opacidades en vidrio deslustrado del pulmón.

DISCUSIÓN

El VEB suele adquirirse de forma asintomática durante la infancia y posteriormente el huésped queda como portador toda la vida². En adultos se presenta principalmente como una infección latente, sin embargo, son muchas las condiciones que pueden alterar el equilibrio virus-huésped, entre ellas la inmunosupresión, que conduce a la activación viral de su potencial patógeno³.

La afectación pulmonar es infrecuente, aparece sobre todo en personas inmunodeprimidas⁴, y puede causar la muerte en algunos casos. El VEB puede producir daños pulmonares inmediatos, provocados por la activación de los macrófagos, que a su vez activan al sistema inmunológico liberando sustancias proinflamatorias, lo que favorece la liberación de factores profibróticos, que pueden originar una fibrosis pulmonar⁵.

El diagnóstico de la infección por VEB suele ser tardío, debido a la similitud de los síntomas con otras infecciones virales, como son la tos, la expectoración y la fiebre⁶.

La PCR del VEB en el tejido pulmonar es la prueba diagnóstica más fiable, pero su uso clínico es limitado debido a que es una prueba invasiva.

En la TC torácica de los pacientes con VEB se observa frecuentemente la presencia de adenopatías mediastínicas y, en algunos casos, la infiltración pulmonar intersticial y los infiltrados pulmonares en vidrio esmerilado⁷.

En cuanto a los datos de laboratorio en la infección por VEB, se observa en el hemograma una leucocitosis con linfocitosis relativa que se considera criterio diagnóstico (en el caso de nuestra paciente este dato no se evidenció). Puede haber presencia de anticuerpos heterófilos, que tienen la característica de aglutinar hematíes de diferentes animales, aunque un 25% de las personas no los producen, sobre todo los niños. En esta paciente no se solicitaron.

Actualmente, el diagnóstico de la infección se basa en la presencia de anticuerpos específicos del VEB⁸. Los anticuerpos IgM contra la cápside (VCA IgM) suelen aparecer al inicio de las manifestaciones clínicas y desaparecer a las pocas semanas, aunque a veces pueden persistir durante meses, o no llegar a detectarse. Los anticuerpos contra el antígeno de la cápside IgG (VCA IgG) se detectan generalmente al inicio de las manifestaciones clínicas y permanecen positivos durante toda la vida⁹. En este caso se observó la elevación de IgM e IgG, lo que indicaba una infección reciente. Los anticuer-

pos IgG anti-EBNA-1 (EBNA-1 IgG) suelen aparecer a las 3-4 semanas del inicio de la sintomatología. Su presencia al inicio de la infección es diagnóstica de infección pasada. En pacientes con infección crónica e inmunodepresión pueden ser negativos o tener niveles bajos EBNA-1 IgG¹⁰. En esta paciente, los anticuerpos EBNA fueron negativos, lo que indicaba infección reciente.

En conclusión, la neumonía por el VEB es una manifestación poco común, especialmente en pacientes inmunocompetentes. Este caso destaca la importancia de considerar el VEB en el diagnóstico diferencial de la neumonía, ya que la presentación atípica y la falta de signos clínicos distintivos pueden llevar a diagnósticos erróneos. El seguimiento clínico y las pruebas serológicas específicas son cruciales para confirmar la infección por VEB.

AGRADECIMIENTOS

Se obtuvo el consentimiento escrito de la paciente para la publicación de este artículo.

CONSIDERACIONES

Se han tenido en cuenta las recomendaciones del CARE Statement en la redacción de este caso clínico.

CONFLICTO DE INTERESES

Las personas autoras de este artículo declaran no presentar conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Godshall SE, Kirchner JT. Infectious mononucleosis. Complexities of a common syndrome. *Postgrad Med.* Junio de 2000;107(7):175-9, 183-4, 186.
2. Singh VK, Verma M, Kumar YK, Bhargav M. Epstein Barr virus induced pneumonitis: a rare entity in immunocompetent baby. *Int J Res Med Sci.* Julio de 2023;11(8):3023-5.
3. Kerr JR. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. *J Clin Pathol.* Octubre de 2019;72(10):651-8.
4. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev.* Enero de 2011;24(1):193-209.
5. Sides MD, Klingsberg RC, Shan B, Gordon KA, Nguyen HT, Lin Z, et al. The Epstein-Barr Virus Latent Membrane Protein 1 and Transforming Growth Factor- β 1 Synergistically Induce Epithelial-Mesenchymal Transition in Lung Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* Junio de 2011;44(6):852-62.
6. McManus TE, Coyle PV, Lawson J, Elborn JS, Kidney JC. Epstein-Barr virus Pneumonitis. *Ulster Med J.* Mayo de 2009;78(2):137-8.
7. Koo HJ, Lim S, Choe J, Choi SH, Sung H, Do KH. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia. *RadioGraphics.* Mayo de 2018;38(3):719-39.
8. Liao H, Zhu M, Cheng Z. Epstein-Barr virus (EBV) induced pneumonitis in a patient with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy: A case report. *Respir Med Case Rep.* 2023;45:101849.
9. Schillinger M, Kampmann M, Henninger K, Murray G, Hanselmann I, Bauer G. Variability of humoral immune response to acute Epstein-Barr virus (EBV) infection: evaluation of the significance of serological markers. *Med Microbiol Lett.* 1993;2:296-303.
10. Miller G, Grogan E, Rowe D, Rooney C, Heston L, Eastman R, et al. Selective lack of antibody to a component of EB nuclear antigen in patients with chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis.* 1987;156:26-35.