

Miocarditis por Virus de Epstein Barr en un Recién Nacido séptico. Reporte de caso

Myocarditis due to Epstein Barr Virus in septic Newborns. a case report

Wilson Martín Agüero Echeverría⁽¹⁾, Cynthia Díaz⁽²⁾, Cristina Panizza⁽³⁾, Oscar Doldán⁽³⁾

RESUMEN

Se presenta el reporte de caso de un paciente recién nacido de sexo masculino nacido por parto cesárea de urgencia por desprendimiento normoplacentario. Hijo de una madre de 30 años de edad, sin patologías de base, con una gestación anterior, terminada por cesárea, sin abortos y con controles prenatales suficientes, que recibió dosis de corticoides para maduración pulmonar. La presentación del caso obedece a la rareza del recién nacido portador de una inflamación miocárdica comprobada por ecocardiografía *doppler* y elevación de enzimas musculares, que junto a las citopenias constituye una característica de los casos reportados de miocarditis por el virus de Epstein-Barr. Se hace un llamado de atención sobre esta posibilidad diagnóstica, especialmente en pacientes con plaquetopenia progresiva sin causa explicada y afectación miocárdica concomitante.

Palabras clave: Infecciones por virus de Epstein-Barr, miocarditis, recién nacido.

ABSTRACT

We present the case of a newborn male child delivered by Emergency Caesarean section, due to abruptio placentae. The mother, aged 30, was without underlying disease, had one previous pregnancy also delivered by Caesarian, without abortions, and with adequate prenatal monitoring, had received doses of corticosteroids for fetal lung maturation. The case represents a rare case of a newborn with myocardial inflammation confirmed by Doppler echocardiography and high muscle enzyme levels, which together with cytopenia are characteristics typical of previously reported cases of Epstein-Barr virus myocarditis. We call for increased alertness to this diagnosis, particularly in patients with unexplained progressive thrombocytopenia and concurrent myocardial involvement.

Keywords: Epstein-Barr virus, myocarditis, newborns

INTRODUCCIÓN

El virus de Epstein-Barr es un virus herpes humano que constituye la causa más frecuente de Mononucleosis Infecciosa. La mayoría de las mujeres en edad reproductiva han sido infectadas en forma asintomática en la infancia. Este virus no puede ser aislado directamente en medios de cultivo tisular, por tanto las pruebas serológicas constituyen la base para la detección de casos de infecciones primarias recientes o pasadas.

Las personas infectadas con el virus forman anticuerpos

Ig G e Ig M específicos contra la cápside viral (VCA, siglas en inglés), poco después de la infección⁽¹⁾. Aproximadamente el 80% de los pacientes forman anticuerpos contra antígenos tempranos (EA, siglas en inglés), los cuales usualmente disminuyen a niveles indetectables 6 meses después de la infección. La presencia de estos anticuerpos más allá de los 6 meses del cuadro clínico, puede indicar reactivación viral⁽²⁾. Los anticuerpos contra antígenos nucleares asociados al virus

1. Pediatra Infectólogo. Jefe de la Sala de Infectología. Cátedra de Pediatría. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay.

2. Médico Pediatra. Cátedra de Pediatría. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay.

3. Pediatra Terapeuta. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Centro Médico La Costa. Asunción. Paraguay.

Correspondencia: Dr. Wilson Martín Agüero. Sala de Infectología. Cátedra de Pediatría. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay. E-mail: maraguechev@yahoo.com

Recibido: 08/06/2012, aceptado para publicación: 3/07/2012.

de Epstein Barr (EBNA, siglas en inglés) se desarrollan 3 a 4 semanas después de la infección primaria y probablemente persistan de por vida, así como los anticuerpos Ig G contra la cápside viral.

La infección primaria durante el embarazo es poco frecuente, solamente el 3-3,4% de las mujeres embarazadas son susceptibles⁽³⁻⁵⁾. Una infección reciente y primaria es diagnosticada por la presencia de Ig G anti VCA e Ig M específica, en ausencia de anticuerpos anti EBNA. En el reporte de Icart cols.⁽⁴⁾, se estudiaron 6 mujeres quienes tuvieron infecciones primarias por el virus de Epstein Barr, establecidas por la combinación de anticuerpos séricos referida anteriormente. De todas ellas, solamente una paciente tuvo síntomas compatibles con Mononucleosis Infecciosa durante el embarazo, y dio a luz a un recién nacido normal; 4 de los restantes 5 embarazos terminaron en forma anormal. Una paciente presentó un aborto espontáneo, y las otras tres tuvieron partos prematuros. Los 3 recién nacidos prematuros tuvieron anomalías: uno falleció, otro tuvo múltiples malformaciones congénitas y uno fue pequeño para la edad gestacional.

Fleisher y Bolognese^(6,7) identificaron 3 recién nacidos de mujeres que habían tenido una seroconversión silente en el primer trimestre del embarazo; 2 de los recién nacidos fueron normales, uno de ellos presentó atresia tricuspídea. No se detectó Ig M anti virus de Epstein Barr en la sangre del cordón umbilical, y no se recuperó el virus de los linfocitos de la sangre de cordón. Los mismos autores reportaron 3 recién nacidos de madres con Mononucleosis Primaria, los recién nacidos fueron normales al nacimiento y no tenían evidencia serológica de infección intrauterina^(7,8).

La relación entre la infección por el virus de Epstein Barr y la miocardiopatía no es del todo clara aun en la mayoría de los reportes, exceptuando aquellos en los que se aplicó el *gold standar* que es la biopsia endomiocárdica con resultado positivo para material genético específico, por reacción en cadena de la polimerasa. Los diversos estudios han demostrado que existe una relación sero-epidemiológica entre el virus de Epstein Barr y la cardiomiopatía, consistente en un incremento significativo (comparado con sujetos sanos y pacientes con otras causas de elevación de enzimas musculares, como infartos isquémicos del corazón) del promedio de títulos de anticuerpos contra antígenos virales.

REPORTE DEL CASO

Se reporta el caso un paciente que nació por parto cesárea, hijo de una madre de 30 años de edad, sin patologías de

base, con una gestación anterior, terminada por cesárea, sin abortos y con controles prenatales suficientes, que recibió dosis de corticoides para maduración pulmonar, e ingresó al Hospital para la realización de cesárea de urgencia por desprendimiento normoplacentario. El producto de la misma fue un recién nacido de sexo masculino, con puntaje de APGAR 7/7 en los minutos 1 y 5 respectivamente, con depresión respiratoria e hipotonía, por lo que recibió ventilación a presión positiva. A posteriori ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva por la persistencia de dicha dificultad respiratoria. Peso de 3180 grs. al nacimiento, talla de 50 cm y perímetro cefálico de 36 cm. Edad gestacional por Test de Capurro: 36 semanas. Desde el punto de vista infectológico, el paciente no tenía factores de riesgo para sepsis exceptuando la prematurez. Al 4º día de vida se iniciaron antibióticos: cefotaxima y ampicilina. A las 48 horas presentó de nuevo descompensación clínica (piel marmorata, con disminución de la presión arterial), y ante la ausencia de un foco infeccioso y aislamiento de germen, se decidió ampliar la cobertura antibiótica a meropenem y vancomicina. El hemograma revelaba 15000/mm³ de leucocitos, neutrófilos 20%, linfocitos 72%, neutrófilos en banda 2%, plaquetas 37.000/mm³ (controles de 3 y 2 días previos con plaquetas de 59.000/mm³ y 49/mm³). Procalcitonina 0,24 ng/mL (valor normal por debajo de 0,5 ng/mL). PCR 12 mg/L. La punción lumbar mostró los siguientes datos del líquido cefalorraquídeo: ligeramente turbio, sobrenadante amarillo, Pandy positivo, proteínas 117 mg%, leucorraquia: 5/mm³, hematías: 10/mm³. Cultivo de LCR: negativo. Hemocultivos y urocultivos del momento del ingreso y de los días de cambios de antibióticos: negativos. Búsqueda intencionada de hongos en sangre y orina: negativos.

Ecografías realizadas con normalidad en la primera semana de internación, sin embargo la ecocardiografía *doppler* informó de una anatomía normal, con presión pulmonar normal y disminución de la contractilidad cardíaca a nivel ventricular (fracción de eyección 66%, fracción de acortamiento de 33%), función sistólica deprimida y derrame pericárdico sin taponamiento. Preciso del uso de drogas inotrópicas.

Ante la aparición y empeoramiento progresivo de anemia, leucopenia y plaquetopenia, se realizó un *screening* virológico, con retorno positivo para el virus de Epstein Barr (antígenos temprano y de cápside viral), además de una elevación de las enzimas musculares (CK total de 198 mU/mL para valores normales de 2 a 134 mU/mL, y CK-MB de 44 mU/mL para valores normales de 3 a 14,5 mU/mL).

La mejoría del paciente fue paulatina, con recuperación de

la funcionalidad miocárdica y desaparición del derrame pericárdico con los días. La terapia fue de sostén, ya que no existe una terapia específica contra el virus de Epstein-Barr. Las alternativas de inmunoglobulina IV y/o corticoterapia a dosis de choque, tienen resultados controversiales en la literatura, motivo por el cual las mismas no fueron aplicadas.

En el re-interrogatorio realizado a la madre del paciente, la misma no mencionó un cuadro compatible con Mononucleosis Infecciosa en el último trimestre de embarazo, sin embargo el resultado fue positivo para Ig G e Ig M anti Virus de Epstein Barr, con *monotest* positivo, lo cual demostraba infección reciente en ella.

DISCUSIÓN

La infección viral es la causa más frecuente de miocarditis y ha sido implicada en el desarrollo de miocardiopatía dilatada a posteriori⁽⁹⁾. Los virus más prevalentes incluyen *Coxsackie* virus B, Virus de Influenza, Adenovirus, Echovirus, Citomegalovirus, virus de Inmunodeficiencia humana, Parvovirus B19 y virus de Epstein Barr⁽¹⁰⁾. Los adenovirus son los agentes virales habituales en las miocardiopatías dilatadas de niños y adultos. Los enterovirus son mucho menos frecuentes, si bien ocupan el segundo lugar en prevalencia. Un estudio llevado a cabo por Kuhl y col.⁽¹¹⁾ en 245 pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática, utilizando reacción en cadena de la polimerasa en biopsias endomiocárdicas, detectó el genoma del virus de Epstein Barr en tan solo el 2% (5 pacientes) comparados con el 51,4% (126 pacientes) con positividad para parvovirus B19⁽¹²⁾.

La presentación del caso obedece a la rareza de un recién nacido portador de una inflamación miocárdica comprobada por ecocardiografía *doppler* y elevación de enzimas musculares, que junto a las citopenias constituye una característica de los casos reportados de miocarditis por el virus de Epstein-Barr. La serología específica con Ig G e Ig M positivas confirma la infección aguda por este virus de la familia Herpesviridae, en el presente caso. Además, el *Monotest* positivo en la madre confirma una infección de la misma en el mes previo al desarrollo del cuadro el recién nacido, lo que marca una evidencia sero-epidemiológica a favor del paso transplacentario del virus y la causalidad del cuadro cardíaco en el recién nacido⁽¹³⁾.

Se describe la fisiopatología de este tipo de infecciones como de tipo autoinmune. Si bien más del 50% de los casos de miocarditis son de causa desconocida, la inmensa mayoría de los casos con etiología conocida son de naturaleza viral⁽¹²⁾.

La literatura médica muestra que desde la década de los 80

se realizaron estudios que buscaban demostrar la transmisibilidad transplacentaria del virus de Epstein Barr^(6,12). Meyohas et-al, confirman en 1996 dicha posibilidad utilizando *Nested* PCR en recién nacidos menores de una semana de vida con madres infectadas con VIH y sin infección por VIH. En el referido estudio se demostró que la coinfección no aumentó la posibilidad de transmisibilidad del virus de Epstein Barr⁽¹²⁾ al recién nacido.

En el caso reportado no se consideró llegar hasta biopsia endomiocárdica debido a la regresión gradual de los síntomas en el paciente con el paso de los días y el tratamiento de sostén. La Organización Mundial de la Salud presentó criterios que indican la necesidad de realización de la referida biopsia (dos ecocardiografías *doppler* que muestren dilataciones de alguno de los ventrículos, hipoquinesia global, disminución de la fracción de eyección a menos del 40% sin causa específica identificada, y angiografía que demuestre ausencia de anomalías que justifiquen la progresión de los síntomas)⁽⁸⁾.

Reportes más recientes demuestran del uso de gammaglobulina IV y corticosteroides en casos similares, inclusive por virus como el parvovirus B19, varicelazóster e integrantes de la familia de enterovirus⁽¹¹⁾, con resultados algo controversiales. En la situación ideal, el diagnóstico se realizaría con alta especificidad mediante la reacción en cadena de la polimerasa, sin embargo, los costos son limitantes para la realización de este estudio^(13,14).

En el caso que se presenta, la madre tenía anticuerpos heterófilos presentes, los cuales tienen niveles detectables en suero hasta por un mes después de la infección activa, por lo que se puede establecer que la infección de la madre se dio en el último mes de embarazo, y que fue asintomática.

La revisión de motores de búsqueda médica como SciELO, no ha arrojado reportes de casos similares en literatura médica regional, hasta la fecha.

Se hace un llamado de atención sobre esta posibilidad diagnóstica, especialmente en pacientes con plaquetopenia progresiva sin causa explicada y afectación miocárdica concomitante. El pediatra general debe estar atento a casos en los que el recién nacido a su cargo presente datos clínicos y laboratoriales que sugieran en primera instancia una sepsis de origen bacteriano, y que no presenten el curso evolutivo esperado a pesar de la antibioticoterapia adecuada, y con la afectación de los sistemas cardiovascular (específicamente disminución de la fracción de eyección cardíaca con elevación de enzimas musculares) y hemolinfopoyético (plaquetopenia

persistente). Las alternativas de causalidad viral deberán descartarse en este momento, empezando por adenovirus, enterovirus y parvovirus B19, sin dejar de lado casos

como el del presente reporte, por virus de Epstein Barr.

REFERENCIAS

1. Henle W, Henle G, Horwitz CA. Epstein-Barr virus-specific diagnostic tests in infectious mononucleosis. *Hum Pathol.* 1974;5:551.
2. Fleisher G. Primary Epstein-Barr virus infection in American infants: clinical and serological observations. *J Infect Dis.* 1979;139:553.
3. Le CT, Chang S, Lipson MH. Epstein-Barr virus infections during pregnancy. *Am J Dis Child.* 1983;137:466.
4. Icart J. Etude prospective de l'infection à virus Epstein-Barr (EBV) au cours de la grossesse. *Biomedicine.* 1981;34:160.
5. Gervais F, Joncas JH. Seroepidemiology in various population groups of the greater Montreal area. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 1979;2:207.
6. Fleisher G, Bolognese R. Epstein-Barr virus infections in pregnancy: a prospective study. *J Pediatr.* 1984;104(3):374-79.
7. Fleisher G, Bolognese R. Infectious mononucleosis during gestation: report of three women and their infants studied prospectively. *Pediatr Infect Dis.* 1984;3(4):308-11.
8. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, Pearson TA, Bristow JD, Michels VV, et-al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1992;69:1458.
9. Weigner M, Morgan J. The causes of dilated cardiomyopathy. *Uptodate.* 2007;15(3):1-10.
10. Sullivan J. Clinical manifestations and treatment of EBV, infection. *Uptodate.* 2007;15(3):1-5.
11. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, et-al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2005;112:e265.
12. Meyohas MC, Marechal V, Desire N, Bouillie J, Frottier J, Nicolas JC. Study of Mother-to-Child Epstein-Barr Virus Transmission by Means of Nested PCRs. *J Virol.* 1996;70(10):6816-69.
13. Mutlu H, Alam M, Ozbilgin OF. A rare case of Epstein-Barr virus-induced dilated cardiomyopathy. *Heart and Lung.* 2011;40(1):81-87.
14. Amabile N, Fraise A, Bouvenot J, Chetaille P, Ovaert C. Outcome of acute fulminant myocarditis in children. *Heart.* 2006;92(9):1269-73.