

- and clinical findings. *Am J Med Genet Part A.* 2004;130A:55–72.
4. Brancati F, Castori M, Mingarelli R, Dallapiccola B. Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II) complicated by stroke: Clinical report and review of cerebral vascular anomalies. *Am J Med Genet Part A.* 2005;139A:212–5.
 5. Bober MB, Khan N, Kaplan J, Lewis K, Feinstein JA, Scott CI Jr, et al. Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II): Expanding the vascular phenotype. *Am J Med Genet Part A.* 2010;152A:960–5.
 6. Waldron JS, Hetts SW, Armstrong-Wells J, Dowd CF, Fullerton HJ, Gupta N, et al. Multiple intracranial aneurysms and moyamoya disease associated with microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II: Surgical considerations. *J Neurosurg Pediatr.* 2009;4:439–44.

F. Ruiz-Botero* y H. Pachajoa

Facultad de Ciencias de la Salud Universidad Icesi, Grupo Biomédica, Centro de investigación en anomalías congénitas y enfermedades raras, Cali, Colombia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Fruiz@icesi.edu.co
(F. Ruiz-Botero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.04.003>
0213-4853/

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Neuritis óptica postencefalitis por virus de Epstein-Barr en niños inmunocompetentes. Caso clínico



Optic neuritis following Epstein-Barr virus encephalitis in immunocompetent children: A case report

Sr. Editor.

La infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) es muy frecuente en la edad pediátrica, siendo su principal manifestación clínica la mononucleosis infecciosa (MNI)^{1,2}. La edad de primoinfección varía según la región: en países en desarrollo, entre el 80 y el 100% de los niños afectados tienen entre 3 a 6 años, siendo mayoritariamente asintomáticos¹. Una vez que la infección primaria ocurre, puede permanecer en estado latente en el huésped humano de por vida^{1,2}.

La MNI se describe clásicamente en niños mayores y adolescentes, con síntomas característicos como fiebre, decaimiento, malestar general, faringitis aguda, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. En huéspedes inmunocompetentes habitualmente es de curso autolimitado, y rara vez se asocia a complicaciones^{1,2}. Las complicaciones neurológicas pueden ocurrir entre el 1 y el 18% de las personas con MNI, siendo más frecuentes en la etapa aguda de enfermedad y más raramente durante la convalecencia¹⁻³.

En la edad pediátrica la forma de presentación de la MNI puede incluir el compromiso del sistema nervioso central (meningitis aséptica, meningoencefalitis y encefalitis), previo al desarrollo de MNI o como única sintomatología. Es por ello que el VEB debe ser considerado como posible causa de encefalitis aguda independientemente de síntomas asociados^{1,4-7}. Sin embargo, otras complicaciones han sido descritas: cerebelitis, parálisis de nervios craneales, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré, hemiplejía y mielitis transversa^{1,3}.

Presentamos a una paciente de 6 años, sana. Cursa síndrome febril prolongado de 20 días de evolución, con diagnóstico inicial de faringo y gingivoestomatitis. Agrega

cefaleas persistentes, fotofobia, somnolencia excesiva y trastorno de la marcha. Se presenta lúcida, sin signos meníngeos, con hiperreflexia generalizada y ataxia cerebelosa. Del laboratorio se destaca: leucocitosis de 25.300/mm³ (60% neutrófilos) sin linfocitos activados, anticuerpos heterófilos para VEB (Paul Bunnell) negativos y citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR): glóbulos rojos 20/mm³ conservados, glóbulos blancos 40/mm³ (60% polimorfonucleares), glucosa 0,45 g/l, proteínas totales 0,46 g/l. Bacteriológico, sin desarrollo. Reacción de cadena de polimerasa (PCR) positiva para VEB; enterovirus, herpes virus 1, 2 y 6 negativos. Se realizan una tomografía computarizada de cráneo (TC) normal y un electroencefalograma (EEG) evidencia sufrimiento cortical difuso y subcortical con actividad periódica. Resonancia magnética (RM) de cráneo que muestra hiperintensidad en T2 y FLAIR a nivel talámico bilateral, mesencefálico y cerebeloso. No muestra realce con contraste ni restricción en difusión (figs. 1 y 2).

Se solicitan anticuerpos anticápside VEB (VCA) IgG positivos, IgM negativos. Se reitera PCR para VEB en LCR, con resultado positivo. Se diagnostica encefalitis por VEB. Inicia tratamiento con aciclovir durante 21 días y dexametasona por 72 h. Al mes del episodio descrito, pérdida de visión bilateral con fondo de ojo normal y potenciales evocados visuales con ausencia de respuesta. Con diagnóstico de neuritis óptica retrobulbar postinfecciosa, se administran bolos de metilprednisolona a 30 mg/kg/día, completando 4 semanas de tratamiento con prednisona, con excelente evolución.

La encefalitis VEB frecuentemente es de inicio agudo y de rápida progresión, y usualmente se acompaña de recuperación completa⁵. La paciente presentó la sintomatología más frecuentemente descrita, con fiebre, cefaleas, compromiso de la consciencia y alteración en la marcha, todos ellos elementos indicativos de encefalitis clínica⁸.

En cuadros clínicos típicos de MNI, la detección de anticuerpos heterófilos es suficiente para su diagnóstico. No obstante, su resultado puede ser negativo en la etapa precoz de la enfermedad, particularmente en menores de 4 años^{1,2}. La detección de anticuerpos específicos para VEB debe ser reservada para aquellos pacientes con alta sospecha y falta de respuesta de anticuerpos heterófilos, presentación clínica atípica o severa. Dentro de ellos se incluyen anticuerpos IgG e IgM para la cápside viral (VCA) e IgG para ácidos nucleicos del virus (EBNA). El diagnóstico serológico de infección



Figura 1 RM flair axial: hiperintensidad bitalámica.

aguda o reciente incluye detección de anticuerpos IgM e IgG para VCA, y la ausencia de IgG EBNA. La detección de Ac IgG VCA y Ac IgG EBNA persisten de por vida y son indicativos de estado crónico de portador, con eventual posibilidad de reactivación^{1,9}. En nuestro caso, pensamos que cursó una primoinfección por VEB, no confirmado por serología específica por su realización tardía.

El estudio del LCR en todo paciente en quien se sospeche encefalitis es obligatorio. El análisis citoquímico no muestra elementos específicos, siendo en un 10% normal⁴. El desarrollo de amplificación de ácidos nucleicos virales por PCR en LCR debe ser utilizado en un adecuado escenario clínico para intentar encontrar al agente etiológico responsable^{4,10}. El VEB puede ser detectado por PCR en LCR, aunque un resultado positivo no necesariamente denota infección del sistema nervioso central, debido a que las células mononucleares infectadas en estado latente pueden causar un resultado falso positivo¹⁰⁻¹³. Es por ello que el resultado debe acompañarse de un adecuado contexto clínico, evidencia serológica e imagenológica^{4,11,14-16}, como sucedió en el caso presentado.

El EEG es un indicador sensible de disfunción cerebral y puede evidenciar compromiso del sistema nervioso central durante etapas precoces de la enfermedad. En general, los hallazgos son inespecíficos, como sucede en el caso analizado. La severidad de las alteraciones evidenciadas en el EEG no se relacionan con gravedad de la enfermedad en su fase aguda, pero una rápida mejoría del trazado frecuentemente indica buen pronóstico^{3,9}.

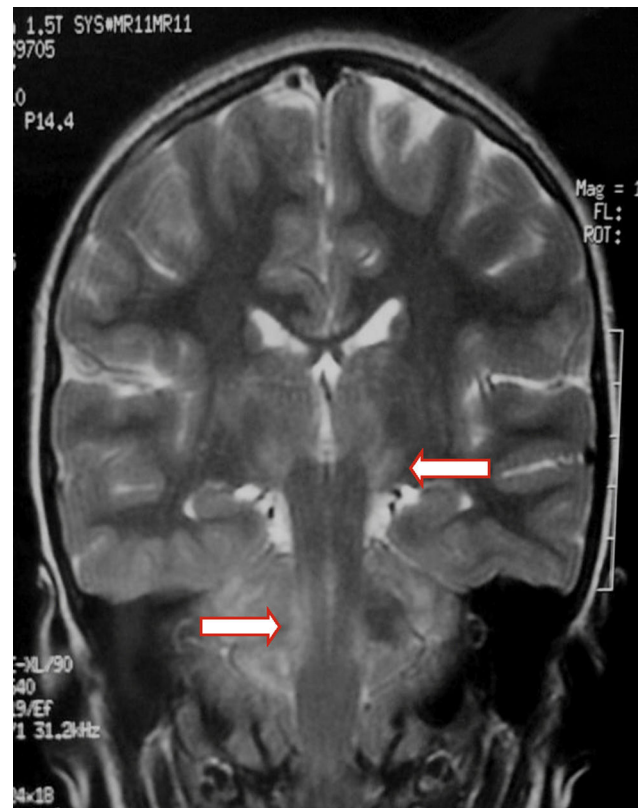


Figura 2 RM T2 coronal: hiperintensidad ganglio basal, mesencéfalo y cerebelo.

En niños con encefalitis por VEB, las alteraciones en los estudios de neuroimagen presentan una frecuencia variable^{1,4,6,17}. Debido a la posibilidad de detección de cambios precoces, la RM es considerada el estudio imagenológico de elección⁴. Hallazgos heterogéneos en la RM son: edema difuso, daño cortico-subcortical, periventricular y compromiso gangliobasal. El VEB afecta a todas las áreas del cerebro, incluyendo núcleos de la base, con peor pronóstico si la región límbica o talámica se ve afectada^{6,9,17-19}. En el seguimiento, habitualmente la RM se normaliza¹⁹.

El VEB es susceptible in vitro al aciclovir, pero su eficacia in vivo es mínima y no reduce la severidad o la duración, y no altera el pronóstico de la enfermedad. El uso de corticoides está avalado frente a determinadas complicaciones, especialmente en alteraciones desmielinizantes postinfecciosas del sistema nervioso central, como ocurrió en nuestro caso^{2,4,6,14,20-22}.

El pronóstico de la MNI en personas sanas es excelente, siendo la muerte reportada como un evento excepcional^{22,23}. En el momento actual, luego de un año de seguimiento, la paciente ha presentado una recuperación completa: sin déficits neurológicos, con visión y RM normal.

En conclusión, presentamos a una paciente que en el curso de MNI presenta compromiso del sistema nervioso central directo con encefalitis, y posteriormente manifestaciones postinfecciosas desmielinizantes a forma de neuritis óptica. Con el tratamiento realizado, desapareció su sintomatología, con recuperación completa al año de seguimiento. La encefalitis asociada a la infección por VEB no es frecuente en pediatría. La búsqueda de serología de VEB,

así como la detección de PCR en el LCR, en un contexto clínico e imagenológico adecuado, permiten confirmar el diagnóstico.

Conflicto de intereses

No existieron conflictos de intereses con ninguno de los autores.

Agradecimientos

Agradezco a los familiares de la paciente, por la paciencia y la comprensión a la hora de realizar la publicación.

Bibliografía

- Leach CT, Sumaya CV. Epstein Barr virus. Cap. 172. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, editores. *Cherry's textbook of pediatric infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2009. p. 2043–71.
- Jenson HB. Epstein Barr virus. *Pediatrics in Review*. 2011;32(Suppl 9):375–84.
- Johannsen EC, Kaye KM. Epstein-Barr virus infection. Cap. 139. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (editores). *Principles and practice of infectious diseases*. 7th ed Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier; 2010. p. 1989–2010.
- Martelius T, Lappalainen M, Palomäki M, Anttila VJ. Clinical characteristics of patients with Epstein-Barr virus in cerebrospinal fluid. *BMC Infectious Diseases*. 2011;11:281–6.
- Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis*. 2008;47:303–27.
- Masafumi S, Shouichi O, Ryutaro K, Akihiro N, Hiroyuki T, Hidetoshi T, et al. Epstein-Barr virus-associated meningoencephalomyelitis: intrathecal reactivation of the virus in an immunocompetent child. *J Child Neurol*. 2008;23:1072–7.
- de Ory F, Avellón A, Echevarría JE, Sánchez-Seco MP, Trallero G, Cabrerizo M, et al. Viral infections of the central nervous system in Spain: A prospective study. *J Med Virol*. 2013;85:554–62.
- Barón J, Herrero-Velázquez S, Ruiz-Piñero M, Pedraza IM, Rojo-Rello S, Guerrero-Peral AL. Encefalitis por el virus de Epstein-Barr: descripción de un caso clínico y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol*. 2013;57(Suppl 10):451–4.
- Engelmann I, Nasser H, Belmiloudi S, le Guern R, Dewilde A, Vallée L, et al. Clinically severe Epstein-Barr virus encephalitis with mild cerebrospinal fluid abnormalities in an immunocompetent adolescent: A case report. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76:232–4.
- Shi J, Wu Y, Cai M, Shang S. Rapid diagnosis of herpetic encephalitis in children by PCR-microarray technology for simultaneous detection of seven human herpes viruses. *Eur J Pediatr*. 2010;169:421–5.
- Weinberg A, Li S, Palmer M, Tyler. KL. Quantitative CSF PCR in Epstein-Barr virus Infections of the central nervous system. *Ann Neurol*. 2002;52:543–8.
- Kleines M, Schiefer J, Stienen A, Blaum M, Ritter K, Häusler M. Expanding the spectrum of neurological disease associated with Epstein-Barr virus activity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:1561–9.
- Weinberg A, Bloch KC, Li S, Tang YW, Palmer M, Tyler KL. Dual infections of the central nervous system with Epstein-Barr virus. *J Infect Dis*. 2005;191:234–7.
- Cecil KM, Jones BV, Williams S, Hedlund GL. CT, MRI and MRS of Epstein-Barr virus infection: Case report. *Neuroradiology*. 2000;42:619–22.
- Özbek O, Koç O, Paksoy Y, Aydın K, Nayman A. Epstein-Barr virus encephalitis: Findings of MRI, MRS, diffusion and perfusion. *Turkish J Pediatr*. 2011;53:680–3.
- Gaeta A, Verzaro S, Cristina LM, Mancini C, Nazzari C. Diagnosis of neurological herpesvirus infections: real time PCR in cerebral spinal fluid analysis. *New Microbiol*. 2009;32:333–40.
- Mathew AG, Parvez Y. Fulminant Epstein-Barr virus encephalitis. *Indian Pediatr*. 2013;50:418–9.
- Abul-Kasim K, Palm L, Maly P, Sundgren PC. The neuroanatomic localization of Epstein-Barr virus encephalitis may be a predictive factor for its clinical outcome: A case report and review of 100 cases in 28 reports. *J Child Neurol*. 2009;24:720–6.
- Plentz A, Jilg W, Kochanowski B, Ibach B, Knöll A. Detection of herpesvirus DNA in cerebrospinal fluid and correlation with clinical symptoms. *Infection*. 2008;36:158–62.
- Doja A, Bitnun A, Jones EL, Richardson S, Tellier R, Petric M, et al. Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10-year review. *J Child Neurol*. 2006;21(Suppl 5):384–91.
- Gavin C, Langan Y, Hutchinson M. Cranial and peripheral neuropathy due to Epstein-Barr virus infection. *Postgrad Med J*. 1997;73:419–20.
- Hayton E, Wakerley B, Bowler ICJW, Bogdanovic M, Adcock JE. Successful outcome of Epstein-Barr virus encephalitis managed with bilateral craniectomy, corticosteroids and aciclovir. *Pract Neurol*. 2012;12:234–7.
- Hausler M, Ramaekers VT, Doenges M, Schweizer K, Ritter K, Schaade L. Neurological complications of acute and persistent Epstein-Barr virus infection in paediatric patients. *J Med Virol*. 2002;68:253–63.

F. Bazzino Rubio^{a,*}, M. Gonzalez Betlza^b,
G. Gonzalez Rabelino^c y O. Bello Pedrosa^d

^a *Pediatría, Sanatorio Americano, Infectología Pediátrica, Facultad de Medicina UDELAR, Montevideo, Uruguay*

^b *Pediatría, Sociedad Médico Quirúrgica de Salto, Uruguay*

^c *Neuropediatría, Facultad de Medicina UDELAR, Montevideo, Uruguay*

^d *Pediatría, Intesivismo, Neonatología, Emergencias, Consultoría Sociedad Médico Quirúrgica de Salto, Uruguay*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fbazzino@gmail.com
(F. Bazzino Rubio).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.016>
0213-4853/

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).