

Masa conjuntival como primera manifestación de infección por virus del Epstein Barr

Conjunctival mass as the first manifestation of Epstein Barr virus infection

Laura Bettin Torres^{a,b}, María Alejandra Cerquera Jaramillo^{a,b}, Luis Alberto Ruiz Robles^{a,b}

^aFacultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá D. C., Colombia.

^bServicio de Oftalmología. Hospital Militar Central. Bogotá D. C., Colombia.

Recibido: 24 de enero de 2022; Aceptado: 29 de julio de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Se conoce plenamente la existencia del virus de Epstein-Barr, su epidemiología, mecanismos de transmisión y manifestaciones clínicas más frecuentes en adultos y niños, se sabe que el tratamiento es sintomático. También se conoce su asociación con síndrome linfoproliferativo y otras neoplasias.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Describe un caso poco frecuente de debut de la enfermedad con signos y síntomas oftalmológicos, poco frecuente, que resalta la importancia de considerarlo como diagnóstico diferencial ante cuadros clínicos similares.

Resumen

El virus de Epstein Barr (VEB) es una enfermedad infecciosa con alta prevalencia mundial, que puede presentarse con múltiples manifestaciones sistémicas. Los hallazgos oftalmológicos son de los menos frecuentes e inespecíficos y por lo tanto su diagnóstico es complicado y tardío, sin embargo, debe tenerse como posibilidad diagnóstica ante la presencia de cuadros clínicos inflamatorios oculares y perioculares atípicos. **Objetivo:** Describir el caso clínico de un paciente con presencia de masa conjuntival como primer hallazgo en la infección por VEB. **Caso Clínico:** Niño de 4 años con historia de 4 días de evolución de edema y ptosis del párpado superior izquierdo asociado a masa conjuntival bulbar superior de gran tamaño, crecimiento rápido, elevada, dolorosa y salmonada con extensión a fondo de saco superior asociado a adenopatías cervicales e inguinales bilaterales. Inicialmente se sospechó proceso linfoproliferativo, hemograma con linfocitosis y linfocitos atípicos, deshidrogenasa láctica (LDH) elevada, frotis de sangre periférica con aumento de los glóbulos blancos y algunos linfocitos atípicos, aspirado de médula ósea con predominio de granulocitos y linfocitos en su mayoría T CD8 positivos e incremento de linfocitos T Gamma-Delta. Tomografía computarizada (TC) de órbitas evidenció engrosamiento del párpado superior izquierdo de realce periférico, TC de abdomen con esplenomegalia. Biopsia confirmó infección por VEB con anticuerpos IgM positivos e IgG indeterminado. Se indicó manejo sintomático y la evolución fue satisfactoria, con resolución completa de lesión conjuntival y adenopatías. **Conclusión:** La infección por VEB debe considerarse como un posible diagnóstico en manifestaciones inflamatorias atípicas oculares y perioculares en la población pediátrica.

Palabras clave:

Neoplasia Conjuntival;
Desorden
Linfoproliferativo;
Infección Virus
Epstein-Barr;
Blefaroptosis;
Inflamación Ocular
Atípica

Abstract

The Epstein Barr virus is an infectious disease with a high worldwide prevalence, which can present multiple systemic manifestations. The ophthalmological findings are the least frequent and nonspecific and, therefore, its diagnosis is complicated and delayed; however, it should always be considered as a diagnostic possibility in the presence of atypical ocular and periocular inflammatory clinical pictures. **Objective:** To describe the clinical case of a patient with the presence of a conjunctival mass as the first finding in Epstein Barr virus infection. **Clinical Case:** A 4-year-old boy with a 4-day history of left upper eyelid edema and ptosis associated with a large, fast-growing, elevated, painful, and salmon-colored upper bulbar conjunctival mass with extension to the upper fornix associated with bilateral cervical and inguinal lymphadenopathy. Initially, a lymphoproliferative disorder was suspected, with blood count with lymphocytosis and atypical lymphocytes, elevated lactate dehydrogenase, peripheral blood smear with an increase in white blood cells and some atypical lymphocytes, bone marrow aspirate with a predominance of granulocytes and predominantly CD8-positive T lymphocytes and an increase in Gamma-Delta T lymphocytes. The orbit CT scan showed thickening of the left upper eyelid with peripheral enhancement and the abdominal CT scan showed splenomegaly. Biopsy confirmed chronic Epstein Barr virus infection with positive IgM and indeterminate IgG antibodies. Symptomatic management was indicated with satisfactory evolution and complete resolution of the conjunctival lesion and lymphadenopathy. **Conclusion:** Epstein Barr virus infection should be considered as a possible diagnosis in atypical ocular and periocular inflammatory manifestations in the pediatric population.

Keywords:

Conjunctival
Neoplasms;
Lymphoproliferative
Disorders;
Epstein-Barr Virus
Infections;
Blepharoptosis;
Atypical Ocular
Inflammation

Introducción

La infección por el virus de Epstein Barr (VEB) es considerada una enfermedad infecciosa de alta prevalencia presente en el 85%-96,7% de la población mundial^{1,2}. El VEB pertenece a la familia del herpesvirus y consiste en un virus DNA de doble cadena tipo 4, encapsulado en una nucleocápside y a su vez rodeado por una envoltura viral³. Es transmitido por secreciones orales o contacto directo, la infección primaria ocurre por el compromiso de células epiteliales de orofaringe y nasofaringe, posteriormente hospedándose en los linfocitos B, principalmente de tejidos linfoides asociados a mucosa^{4,5}. Esto genera una respuesta inmunológica humoral y celular, asociado a una capacidad de reactivación debido a la latencia en los linfocitos B de memoria, linfocitos Natural Killer o linfocitos T generando así la llamada infección latente^{3,6}.

La enfermedad puede manifestarse en cualquier edad, pero comúnmente se presenta en la infancia de forma asintomática o con síntomas leves como fatiga, fiebre, malestar, sudoración, linfadenopatías, hepatosplenomegalia y faringitis^{5,7}. Cuando la primoinfección se desarrolla en la adolescencia o adultos jóvenes ocasiona mononucleosis infecciosa en el 30-70% de los casos^{8,9}. Se han descrito complicaciones tempranas como trombocitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis, neumonía, obstrucción de la vía aérea, miocarditis, hepatitis, falla renal o hepática, úlceras genitales, colecistitis acalculosa, esplenomegalia, encefalitis e hipersensibilidad⁷. En casos más severos el VEB es responsable de múltiples neoplasias como carcinoma

gástrico y carcinoma nasofaríngeo y se ha asociado con síndromes linfoproliferativos como linfoma de Hodgkin o Burkitt, principalmente en pacientes inmunosuprimidos^{7,8}.

En cuanto a las manifestaciones oftalmológicas, los estudios y reportes de casos son escasos, pero se ha descrito pacientes con conjuntivitis, ojo seco, queratitis, escleritis, uveítis, hipertensión ocular, retinitis necrotizante, coroiditis, papilitis, dacriocistitis y oftalmoplejía^{4,6,10}. En la población pediátrica el edema palpebral y periorbitario es el signo más común entre 11-29% de los casos^{10,11,12}. Se han descrito solo algunos casos de masas o tumores conjuntivales como primera manifestación o antes de los síntomas sistémicos de mononucleosis infecciosa^{13,14}.

El objetivo del manuscrito es describir el caso de un paciente con masa conjuntival como primer hallazgo de infección por VEB, postulándose como una posible presentación clínica en procesos inflamatorios atípicos oculares en la población pediátrica.

Caso Clínico

Paciente masculino de 4 años, con esquema de vacunación completo para la edad, eutrófico y sin antecedentes patológicos previos, ingresó por cuadro clínico de 4 días de evolución consistente en edema y ptosis rápidamente progresivas de párpado superior izquierdo, asociado en los últimos 2 días a aparición de masa dolorosa en conjuntiva bulbar superior, sin otra sintomatología asociada. Al ingreso se observó ptosis izquierda

de 3 mm con ocupación del surco orbito-palpebral superior (figura 1), presencia de masa de 10 mm de diámetro dependiente de conjuntiva bulbar superior, elevada y salmonada (figura 2), extendiéndose hasta fondo de saco superior; asociado a múltiples adenopatías cervicales e inguinales bilaterales. En la evaluación oftalmológica dirigida destacaba agudeza visual, movimientos oculares y reflejos pupilares conservados, biomicroscopía y fundoscopia sin alteraciones.

En conjunto con pediatría se planteó posible enfermedad linfoproliferativa, se realizaron estudios de extensión encontrando en tomografía computarizada (TC) de órbitas se describió engrosamiento del párpado superior izquierdo de realce periférico, diámetro de 12 mm y espesor de 0,9 mm (figura 3); TC de cara evidenció múltiples adenopatías cervicales entre 4-8 mm con tendencia a formar conglomerados en las estaciones ganglionares cervicales Va, Vb y IV; TC de tórax mostró presencia de un nódulo único de 2,8 mm en el segmento lateral del lóbulo medio; TC de abdomen destacó tamaño hepático en el límite superior de la normalidad (112 mm) y esplenomegalia, índice esplénico 177 mm (media 124 mm) (figura 4).

En los exámenes de laboratorio destacó hemograma con linfocitosis relativa 50% con recuento leucocitario normal para la edad (14.100) y linfocitos atípicos de 17% sin anemia ni trombocitopenia. Función renal y electrolitos dentro de límites normales. Deshidrogenasa láctica (LDH) elevada 453 U/L [150-300 U/L]. Frotis de sangre periférica mostró aumento de glóbulos blancos y algunos linfocitos atípicos. En el aspirado de médula ósea se observó predominio granulocítico con linfocitos principalmente T CD8 positivos e incremento de linfocitos T Gamma-Delta, sin incremento significativo de precursores CD34. En el estudio inmu-



Figura 1. Ptosis de 3 mm con ocupación del surco orbito-palpebral superior y edema de párpado superior izquierdo



Figura 2. Masa de 10 mm de diámetro dependiente de conjuntiva bulbar superior, extendiéndose hasta fondo de saco superior.



Figura 3. Tomografía computarizada de órbitas corte axial. Engrosamiento del párpado superior izquierdo de realce periférico y diámetro de 12 mm con espesor de 0.9 mm



Figura 4. Tomografía simple de abdomen. Tamaño hepático en el límite superior de la normalidad (112 mm) y esplenomegalia, índice esplénico 177 mm (media 124 mm)

noproliferativo de citometría de flujo conjuntival destacó predominio linfocito T CD8 positivo de fenotipo usual. Estudio de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) indirecto negativo.

Ante los hallazgos y resultados, hemato-oncología pediátrica planteó posible proceso viral (Epstein Barr o citomegalovirus), trastorno de inmunidad o menos probablemente neoplasia linfoproliferativa. Se realizó biopsia excisional de lesión conjuntival evidenciando lesión en patrón difuso formado por células grandes con morfología "Reed-Stenberg like" de tipo pop corn con reactividad para CD45, CD20, MUM1, BCL-2, CD30, PAX-5 débil nuclear, Oct-2 positiva, BOB-1 negativa. Asociado abundante población de linfocitos T de morfología usual que expresan CD2, CD3, CD5, CD7, CD43 y Granzima con predominio de linfocitos T citotóxicos CD8 positivos y menor cantidad de linfocitos T helper CD4 positivos. Además, se observó menor cantidad de linfocitos B reactivos para CD79a, abundantes histiocitos reactivos para CD68 y lisozima y positividad para ARN del VEB en células inmunoblásticas B. El reporte final fue hallazgos morfológicos e inmunofenotípicos compatibles con infección crónica por VEB. Se obtuvieron anticuerpos para Epstein Barr IgM positivo 15,13 UI/ml (positivo mayor a 11 UI/ml) e IgG 10,85 UI/ml (indeterminado 9 - 10., UI/ml), se descartó infección por citomegalovirus.

En la evaluación por infectología pediátrica se recomendó manejo sintomático y seguimiento. En los controles se observó resolución completa de lesión conjuntival con adecuada cicatrización posterior a la biopsia excisional (figura 5), resolución completa de ptosis y a nivel serológico disminución de anticuerpos para Epstein Barr IgM 4,54 UI/ml y elevación de IgG 12,66 UI/ml, estudios de inmunidad celular con linfocitos CD3, CD4 y CD8 en rango de normalidad para la edad. A los 15 meses de seguimiento continúa asintomático.

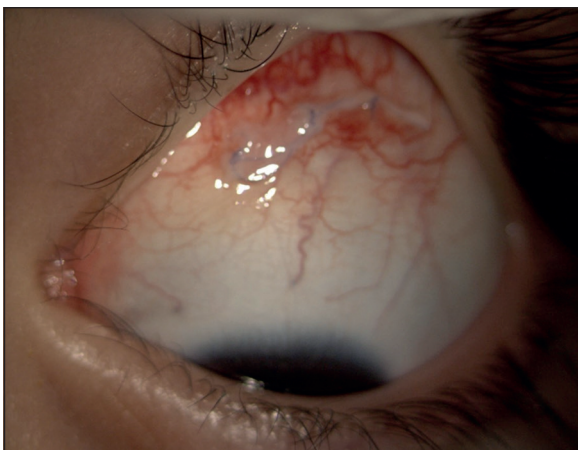


Figura 5. Conjuntiva bulbar en el 5to día posterior a biopsia excisional, resolución parcial de la masa conjuntival.

Discusión

El VEB es una entidad infecciosa altamente conocida en la población pediátrica con la capacidad de presentar múltiples manifestaciones sistémicas. Las presentaciones oculares pueden presentar todo un reto para el pediatra y el oftalmólogo ya que son infrecuentes y presentan una gran variedad de diagnósticos diferenciales. En nuestro caso se evidenció como primera manifestación de la infección del VEB una masa conjuntival superior, unilateral, de rápido crecimiento asociado a adenopatías cervicales e inguinales y esplenomegalia sin otra sintomatología ocular o sistémica simultánea. En los pocos reportes de casos descritos, estas masas tienen las características de ser color salmón o rojas, no dolorosas y tienden a ubicarse en la conjuntiva superior o medial con un tamaño que varía entre 0,5-2,5 cm, como lo descrito en nuestro paciente^{14,15}.

Clínicamente existen diferentes diagnósticos diferenciales en la población pediátrica referente a masas conjuntivales como procesos linfoproliferativos, la cual fue la primera impresión diagnóstica en nuestro paciente. Los procesos linfoproliferativos representan el 25-33% de las lesiones conjuntivales adquiridas en los adultos y son mucho más raras en niños^{14,16}. La mayor proporción en adultos son linfomas y en los niños son las proliferaciones linfocitarias que preocupan sobre el desarrollo de linfoma Burkitt o Hodgkin, por lo que se debe realizar examen diagnóstico completo¹⁴. Otras causas excepcionales de masas conjuntivales incluyen en el síndrome oculoglandular de Parinaud y la inoculación local por Rickettsia^{17,18}.

Histológicamente las masas conjuntivales consisten en etapas iniciales de infiltrados densos linfocíticos de células B con hiperplasia folicular e histiocitos^{13,19}, posteriormente adquieren una configuración de células de "Reed-Sternberg like" con infiltración de células T y células plasmáticas¹⁹. En nuestro caso se evidenció proliferación linfocítica e histiocítica asociada a la aparición de células de "Reed-Sternberg like" característica de infección por VEB.

El diagnóstico de infección aguda o crónica se realiza con la identificación de los síntomas, asociado a estudios serológicos como la identificación de anticuerpos IgM - IgG contra el antígeno de la cápside viral, antígeno nuclear VEB o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del VEB^{20,21}. Se ha descrito el estudio de anticuerpos heterófilos para la detección en el primer mes o en presentaciones atípicas, pero es poco sensible en niños menores de 12 años con sensibilidad de 25-50%^{20,21}. Adicionalmente puede observarse en el hemograma linfocitosis relativa con aumento de linfocitos atípicos²¹. Oftalmológicamente se han realizado estudios de humor acuoso y vítreo para detección por

PCR del virus en casos de inflamación ocular severa, encontrando anticuerpos en el 10% de los casos activos^{22,23}. En nuestro paciente el diagnóstico fue un reto, dada la ausencia de sintomatología usual de infección por VEB y presencia aislada de adenopatías, linfocitosis con linfocitos atípicos y esplenomegalia, la biopsia de la masa conjuntival permitió realizar diagnóstico definitivo. Por lo tanto, la infección del VEB debe sospecharse en cualquier paciente con proceso ocular u orbitario inflamatorio atípico como diagnóstico diferencial.

El tratamiento es controversial generalmente la enfermedad es autolimitada y no existe consenso sobre el tratamiento^{21,24}. Se indica soporte básico con hidratación, manejo de la fiebre y el dolor con antipiréticos y antiinflamatorios²¹. Se deben evitar deportes de contacto para evitar complicaciones como una ruptura esplénica por lo menos 3 semanas posteriores a la resolución de los síntomas²¹. La eficacia de los antivirales es debatida, se ha descrito la utilización de aciclovir y valaciclovir para reducir la proliferación del virus y por lo tanto disminución de síntomas, principalmente en pacientes inmunosuprimidos, sin embargo, su uso no está recomendado^{4,5,21,24}. Referente a los corticoides no existe evidencia suficiente para su recomendación, puede utilizarse en pacientes con complicaciones severas por VEB tales como obstrucción de vía aérea superior, anemia hemolítica y trombocitopenia, compromiso cardíaco severo o complicaciones neurológicas^{5,21}. El uso de rituximab ha sido descrito para el tratamiento del trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado a VEB en el contexto de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas con tasas de remisión superiores al 80%²⁵.

En cuanto a las manifestaciones oftalmológicas se debe individualizar cada presentación clínica para realizar tratamiento dirigido^{6,10}.

Conclusiones

El VEB se puede categorizar como una de las enfermedades infecciosas con mayores manifestaciones sistémicas, aunque inespecíficas principalmente en la población pediátrica. Presentamos un caso atípico de infección por VEB en un niño, cuya primera manifestación fue oftalmológica, debutando como una masa conjuntival, siendo esta manifestación aún más inusual. Pese a que las manifestaciones oculares son infrecuentes, debido a la posibilidad de compromiso periocular y de todos los segmentos del ojo, se debe sospechar la infección por VEB en presentaciones inflamatorias atípicas oculares y periorbitales.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los padres (tutores) del paciente y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Kuri A, Jacobs BM, Vickaryous N, et al. Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom. *BMC Public Health*. 2020;12;20(1):912.
- Balfour HH Jr, Sifakis F, Sliman JA, et al. Age-specific prevalence of Epstein-Barr virus infection among individuals aged 6-19 years in the United States and factors affecting its acquisition. *J Infect Dis*. 2013;208(8):1286-93.
- Weinberg J. Virus de Epstein Barr. En: Nelson Tratado de Pediatría Ed 21ª. Editorial Elsevier 2020;1715-8.
- Bolis V, Karadedos C, Chiotis I, et al. Atypical manifestations of Epstein-Barr virus in children: a diagnostic challenge. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(2):113-21.
- Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol*. 2018;102:84-92.
- Cunningham E, Zierhut M. Epstein-Barr Virus and the Eye. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020; 28(4):533-7.
- Lu G, Xie ZD, Zhao SY, et al. Clinical analysis and follow-up study of chronic active Epstein-Barr virus infection in 53 pediatric cases. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(3):262-6.
- Johannsen, E. Kaye K. Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis). In: Dolin (ed.) Principles and practice of infectious diseases, 6th ed., vol. 2. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005;1801-21.
- Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:535-738.
- Alba-Linero C, Rocha-de-Lossada C, Rachwani-Anil R, et al. Anterior segment involvement in Epstein-Barr virus: a review. *Acta Ophthalmol*. 2021. doi: 10.1111/aos.15061.
- Chan CW, Chiang AK, Chan KH, et al. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(11):974-8.
- Gao LW, Xie ZD, Liu YY, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus infection in

- children in Beijing, China. *World J Pediatr.* 2011;(1):45-9.
13. Vaivanijkul J, Boonsiri K. Conjunctival tumor caused by Epstein-Barr virus-related infectious mononucleosis: Case report and review of literature. *Orbit* 2017;36(2):91-4.
 14. Feinberg A, Spraul C, Holden J, et al. Conjunctival Lymphocytic Infiltrates Associated with Epstein-Barr Virus. *Ophthalmology* 2000;107(1):159-63.
 15. Chervenkov J, Rajak SN, Brittain PG, et al. Case report: a diagnostically challenging conjunctival mass caused by the Epstein-Barr virus. *BMC Ophthalmol.* 2015;15:129. doi: 10.1186/s12886-015-0111-2.
 16. Spraul CW, Grossniklaus HE. Analysis of 24,444 surgical specimens accessioned over 55 years in an ophthalmic pathology laboratory. *Int Ophthalmol.* 1997-1998;21(5):283-304. doi: 10.1023/a:1006047803924. PMID: 9756437.
 17. Meisler DM, Bosworth DE, Krachmer JH. Ocular infectious mononucleosis manifested as Parinaud's oculoglandular syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1981;92:722-6.
 18. Ormerod LD, Dailey JP. Ocular manifestations of cat-scratch disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 1999;10(3):209-16.
 19. Kim HJ, Ko YH, Kim JE, et al. Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders: Review and Update on 2016 WHO Classification. *J Pathol Transl Med.* 2017;51(4):352-8. doi: 10.4132/jptm.2017.03.15.
 20. Gardner BP, Margolis TP, Mondino BJ. Conjunctival lymphocytic nodule associated with the Epstein-Barr virus. *Am J Ophthalmol.* 1991;112(5):567-71.
 21. Valachis A, Kofteridis D. Mononucleosis and Epstein - Barr virus infection: Treatment and medication. *Virus Adapt Treat.* 2012;4:23-8.
 22. Yamamoto S, Sugita S, Sugamoto Y, et al. Quantitative PCR for the detection of genomic DNA of Epstein-Barr virus in ocular fluids of patients with uveitis. *Jpn J Ophthalmol.* 2008;52(6):463-7.
 23. Chodosh J, Gan Y, Sixbey J. Detection of Epstein Barr virus Genome In ocular Tissues. *Ophthalmology* 1996;103:4,687-90.
 24. Andrei G, Trompet E, Snoeck R. Novel Therapeutics for Epstein-Barr Virus. *Molecules.* 2019;12;24(5):997.
 25. Styczynski J, Gil L, Tridello G, et al. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr Virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2013;57(6):794-802.