



## Caso clínico

### Afectación articular secundaria a infección por virus de Epstein-Barr



Carlos Manuel Feced Olmos<sup>a,\*</sup>, Meritxell Fernández Matilla<sup>b</sup>, Montserrat Robustillo Villarino<sup>c</sup>, Isabel de la Morena Barrio<sup>c</sup> y Juan José Alegre Sancho<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>b</sup> Sección de Reumatología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

<sup>c</sup> Sección de Reumatología, Hospital Peset, Valencia, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 28 de abril de 2015

Aceptado el 29 de mayo de 2015

On-line el 2 de octubre de 2015

##### Palabras clave:

Virus de Epstein Barr  
Artritis

#### R E S U M E N

Describimos un grupo de pacientes con infección por virus de Epstein-Barr (VEB) y manifestaciones articulares. Entre febrero del 2011 y enero del 2012 se ha recogido un total de 6 casos en nuestra sección. Dos de ellos se presentaron con un patrón similar a la artritis reumatoide, en forma de poliartritis simétrica de pequeñas y grandes articulaciones. Tres presentaron poliartralgias de ritmo inflamatorio y solamente una de las pacientes presentó una oligoartritis asimétrica de grandes articulaciones. Todas fueron mujeres con edades comprendidas entre los 25 y los 75 años (4 de ellas en edad fértil). En todas se realizó el diagnóstico de exclusión de otras posibles etiologías y se obtuvieron IgM negativas para el resto de virus de la familia Herpesviridae. En nuestra serie, la afección articular por VEB fue más frecuente en mujeres en edad fértil, con una presentación clínica heterogénea, predominando la forma de artralgias inflamatorias. La presentación en forma de poliartritis simétrica puede cronificarse y hacer necesario el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

#### Joint involvement secondary to Epstein-Barr virus

#### A B S T R A C T

We describe a group of patients with Epstein-Barr virus (EBV) infection and joint involvement. Between February 2011 and January 2012, there were six cases in our unit. Two presented with a pattern similar to rheumatoid arthritis, three had polyarthralgia with an inflammatory pattern and only one patient had asymmetrical oligoarthritis of large joints. They were all women aged between 25 and 75 (4 were of childbearing potential). Diagnosis in all the cases was made by exclusion of other possible causes and negative IgM were obtained for the rest of the "Herpesviridae" family viruses. In our series, EBV joint involvement was more common in women of childbearing potential. Clinical presentation was heterogeneous but was predominantly in the form of inflammatory joint pain. When it presents in the form of symmetrical polyarthralgia, it can become chronic and require the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

##### Keywords:

Epstein Barr virus  
Arthritis

#### Introducción

Los virus pueden actuar como adyuvantes en el desarrollo de autoinmunidad no específica, estimulando la respuesta inmuni-

taria innata (mastocitos, células dendríticas, receptores «toll-like» y receptores de complemento)<sup>1</sup>. Muchos virus han sido implicados en la patogénesis de diferentes artropatías inflamatorias<sup>2-5</sup>. Aunque se han descrito manifestaciones articulares en relación con la rubéola, HTLV-1, parvovirus B19<sup>2</sup> o hepatitis B/C<sup>1</sup>, las publicaciones acerca de la afección articular que produce el VEB son escasas. Presentamos una serie de pacientes con alteraciones articulares inflamatorias secundarias a este virus.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [carlosfeced@gmail.com](mailto:carlosfeced@gmail.com) (C.M. Feced Olmos).

**Tabla 1**  
Presentación y cuadro clínico de los pacientes

	Sexo y edad	Estación de presentación	Forma de presentación	PCR (mg/dl)	Serología IgM/IgG del VEB al inicio del estudio	Tiempo de negativización IgM	Tiempo de resolución clínica desde inicio estudio	Tratamiento
Caso 1	M 25	Invierno	PARIPGA	23	IgM + /IgG +	3 meses	1 mes	AINE
Caso 2	M 30	Primavera	PASPGA	32	IgM + /IgG +	Positiva tras 12 meses	Control síntomas con FAME 4 meses	Requirió FAME por no control de enfermedad con AINE/corticoides
Caso 3	M 32	Invierno	OAGA	45	IgM + /IgG +	11 meses	2 meses	AINE/tanda corta de corticoides orales
Caso 4	M 37	Primavera	PARIPGA	17,5	IgM + /IgG +	Positiva tras 12 meses	2,5 meses	AINE
Caso 5	M 54	Primavera	PASPGA	75	IgM + /IgG +	6 meses	Control síntomas con FAME 3 meses	Requirió FAME por no control de enfermedad con AINE/corticoides
Caso 6	M 75	Invierno	PARIPGA	51	IgM + /IgG +	Positiva tras 12 meses	1,5 meses	AINE/tanda corta de corticoides orales

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad (se utilizaron metotrexato o leflunomida); Ig: inmunoglobulina; M: mujer; OAGA: oligoartritis asimétrica de grandes articulaciones; PARIPGA: poliartralgias de ritmo inflamatorio de pequeñas y grandes articulaciones; PASPGA: poliartritis simétrica de pequeñas y grandes articulaciones; PCR: proteína C reactiva; VEB: virus de Epstein-Barr.

## Observación clínica

Entre febrero del 2011 y enero del 2012 recogimos en nuestra sección 6 casos de afección articular por VEB, con las características descritas en la tabla 1. El inicio clínico fue en los 3 meses previos, sin pródromos ni manifestaciones extraarticulares. En las 3 pacientes con artritis se obtuvo líquido sinovial inflamatorio, sin microcristales y con cultivos negativos. La función hepática, renal, iones, CPK, orina y hemograma fueron normales. Todas las pacientes presentaron negatividad para el FR, anticuerpos anticitrulinados, anticuerpos antinucleares, anticuerpos extraíbles del núcleo, antígeno leucocitario humano B27, Mantoux y Booster. Las serologías de virus de las hepatitis B y C, parvovirus B19, virus de la inmunodeficiencia humana, virus del herpes simple 1 y 2, citomegalovirus, VEB y virus de la varicela zóster no indicaron infección actual. El estudio radiológico de tórax, manos, pies y rodillas fue normal.

## Discusión

El VEB pertenece a la familia de los herpes virus. Cerca del 98% de la población de 40 años ha sido infectada a lo largo de su vida por este virus<sup>1,6,7</sup>. Causa la mononucleosis infecciosa y se asocia a linfomas B, T, de Hodgkin y carcinomas nasofaríngeos. Las publicaciones acerca de la afección articular que produce se limitan a cuadros de artralgias o monoartritis de rodilla en el contexto de una mononucleosis infecciosa<sup>8</sup>.

En la infección aguda, las concentraciones plasmáticas de IgM anti-viral capsido antigen (VCA) del VEB aumentan rápidamente, descendiendo en pocos meses. Los anticuerpos IgG anti-VCA persisten de por vida, con títulos estables<sup>1</sup>. Los resultados se han de interpretar en un contexto clínico apropiado, ya que la positividad de IgM anti-VCA puede darse en infecciones por otros virus de la misma familia. Es necesario excluir otras patologías autoinmunes y/o infecciosas, ya que puede positivizarse en casos de respuesta inmunitaria intensa. En nuestros pacientes, definimos el caso como secundario a infección por VEB ante una afección articular inflamatoria con Ig M VCA + tras excluir otras patologías y la infección por virus de la misma familia. Existe controversia acerca del tiempo necesario para la negativización de la IgM.

La determinación serológica de virus como el VEB, capaces de producir clínica articular, puede ser clave en el diagnóstico de las artritis indiferenciadas (término utilizado cuando un paciente no cumple criterios para una enfermedad reumática en particular)<sup>9</sup>,

al permitir identificar la etiología o el factor desencadenante del cuadro. Mediante hibridación in situ de ARN y ADN se ha detectado la presencia de citomegalovirus, parvovirus B19, VEB y otros virus de la familia herpes en el líquido sinovial de pacientes con diferentes formas de artritis<sup>9</sup>. Esto refuerza el posible papel primario de estos virus en las artropatías inflamatorias<sup>3</sup>. Además, existen publicaciones que avalan el posible papel del VEB como desencadenante de la artritis reumatoide<sup>10</sup> o la artritis idiopática juvenil.

## Conclusión

Presentamos la primera serie de pacientes con manifestaciones articulares inflamatorias asociadas a la infección aguda por VEB, excluyendo otros diagnósticos alternativos. Nuestros casos fueron mujeres, sobre todo en edad fértil y con una tendencia estacional (invierno y primavera). Las pacientes con poliartritis simétrica precisaron tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, por lo que dicha presentación parece suponer un signo de mal pronóstico con tendencia a la cronicidad. Son necesarias series más amplias para caracterizar adecuadamente esta afectación articular.

## 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 declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Costenbader KH, Karlson EW. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: Is there a link? *Arthritis Res Ther.* 2006;8:204.

2. Senabre Gallego JM, Fernández Llanio N, Muñoz S, Chalmeta Verdejo C, Alegre Sancho JJ. Poliartritis aguda por parvovirus B19. *Rev Sociedad Val Reuma.* 2006;1:24–6.
3. Mehraein Y, Lennerz C, Ehlhardt S, Remberger K, Ojak A, Zang K. Latent Epstein-Barr virus (EBV) infection and cytomegalovirus (CMV) infection in synovial tissue of autoimmune chronic arthritis determined by RNA- and DNA-in situ hybridization. *Mod Pathol.* 2004;17:781–9.
4. Krause A, Kamradt T, Burmester GR. Potential infectious agents in the induction of arthritides. *Curr Opin Rheumatol.* 1996;8:203–9.
5. Takahashi Y, Murai C, Shibata S, Munakata Y, Ishii T, Ishii K, et al. Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:8227–32.
6. Linde A. Epstein-Barr virus. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editores. *Manual of Clinical Microbiology.* Vol. 2. 8th ed. Washington DC: ASM Press; 2003. p. 1331–1340.
7. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour H H. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:193.
8. Naides SJ. Artritis vírica. En: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB, editores. *Kelley tratado de reumatología.* Elsevier; 2006; p. 1695.
9. Stahl H-D, Hubner B, Seidl B, Liebert UG, van der Heijden IM, Wilbrink B, et al. Detection of multiple viral DNA species in synovial tissue and fluid of patients with early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:342–6.
10. Yazbek MA, Barros-Mazon Sd Rossi CL, Londe AC, Costallat LT, Bértolo MB. Association analysis of anti-Epstein-Barr nuclear antigen-1 antibodies, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, the shared epitope and smoking status in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. *Clinics.* 2011;66:1401–6.