

Infección por «*Bartonella henselae*» y virus de Epstein-Barr asociados al inicio de una enfermedad de Crohn en un niño de 2 años

S. Segura Sánchez¹, G. Mira-Perceval Juan¹, A. Sánchez Bautista², P.J. Alcalá Minagorre¹

¹Servicio de Pediatría. ²Sección de Microbiología y Parasitología. Hospital General Universitario de Alicante

Resumen

Introducción: La fiebre de origen desconocido en la edad pediátrica plantea un diagnóstico diferencial entre procesos infecciosos y enfermedades autoinmunes, entre otras causas.

Caso clínico: Presentamos el caso de un varón de 24 meses de edad remitido a nuestro centro por un cuadro de fiebre de larga evolución asociado a dolor abdominal recurrente. Recibió diversos tratamientos antibióticos y una primera tanda de pruebas complementarias con resultado normal. A las 5 semanas, ante el empeoramiento clínico del paciente y la sospecha de zoonosis, se inició tratamiento con gentamicina intravenosa. Los resultados de las nuevas pruebas mostraron una seroconversión frente a *Bartonella henselae*, IgM frente al virus de Epstein-Barr (VEB), una elevación de la calprotectina fecal y un engrosamiento transmural ileocecal mediante estudio ecográfico. El estudio de un ganglio mesentérico mostró una alta carga viral de VEB, y el estudio anatomopatológico de la biopsia ileal proporcionó el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Conclusión: La exposición a determinados microorganismos puede desempeñar un papel como desencadenante en el inicio o la reactivación de la enfermedad autoinmune latente, como podría haber sucedido en este caso con la infección por *B. henselae*/VEB y la EII. No obstante, es importante realizar el diagnóstico diferencial entre la EII desencadenada por una infección y las formas atípicas de infección que simulen una EII.

Palabras clave

Enfermedad inflamatoria intestinal, fiebre de origen desconocido, *Bartonella henselae*, virus de Epstein-Barr

Abstract

Title: "Bartonella henselae" infection and Epstein-Barr virus associated with the debut of Crohn's disease in a two year old

Introduction: The fever of unknown origin in children represents, among other causes, a differential diagnosis between common and opportunistic infections.

Case report: We report the case of a 24-month-old boy with prolonged fever associated with recurrent abdominal pain. The patient had received different antibiotic treatments and the initial diagnostic tests were normal. At 5 weeks, treatment with gentamicin was started due to deterioration of the patient as well as clinical suspicion of zoonosis. New laboratory findings included seroconversion against *Bartonella henselae*, IgM against EBV (Epstein-Barr virus) and elevated fecal calprotectin. Abdominal ultrasonography detected a distal ileum wall thickening. Pathological examination of mesenteric adenopathy showed a high viral load of EBV and ileum biopsies provided the diagnosis of inflammatory bowel disease (IBD).

Conclusions: Exposure to certain infectious agents may play a role as a trigger for reactivation of latent autoimmune disease, as in the case reported, with the possible association between *B. henselae*/EBV infection and the onset of IBD. However, it is important to make the differential diagnosis between IBD triggered by an infection, and atypical forms of infection that mimic IBD.

Keywords

Inflammatory bowel disease, fever of unknown origin, *Bartonella henselae*, Epstein-Barr virus

Introducción

Dentro del estudio de la fiebre de origen desconocido en la edad pediátrica, se puede plantear el diagnóstico diferencial entre procesos infecciosos y enfermedades autoinmunes (EA). En ocasiones, algunas enfermedades infecciosas pueden presentar manifestaciones clínicas que simulan una EA. Por otro lado, algunos microorganismos podrían desempeñar un papel desencadenante en el inicio y la reactivación de EA, como en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 24 meses de edad trasladado a nuestro centro por fiebre de 3 semanas de evolución acompañada de dolor abdominal intermitente. Destacaba el antecedente de un arañazo de gato en el miembro superior izquierdo, 2 semanas antes del inicio de los síntomas, y el contacto con liebres y perdices muertas. Previamente al traslado, recibió tratamiento durante 7 días con amoxicilina-clavulánico y 5 días con azitromicina, sin experimentar mejoría. En su hospital de origen se le realizaron cultivos (sangre, orina y heces), la prueba de la tuberculina y un estudio serológico, que incluía el virus de Epstein-Barr (VEB) y *Bartonella henselae*, con resultados negativos.

En la exploración destacaba el hallazgo de adenopatías inguinales derechas. En el hemograma presentaba 25.550 leucocitos/ μ L (un 85% polimorfonucleares) y una proteína C reactiva de 20 mg/dL. Se realizaron estudios de sangre periférica, citobioquímica y cultivo de líquido cefalorraquídeo, calprotectina fecal, frotis de médula ósea con reacción en cadena de la polimerasa de virus (citomegalovirus, varicela-zóster, VEB, virus herpes simple) y cribado de inmunodeficiencias congénitas, con resultados normales.

A las 5 semanas de evolución, ante el deterioro clínico del paciente y la sospecha de zoonosis (tularemia o enfermedad invasiva por *B. henselae*) en relación con el contacto con piezas de caza y el arañazo de gato, se decidió instaurar tratamiento con gentamicina a la espera de resultados de un nuevo estudio serológico. El paciente quedó afebril a las 24 horas del inicio del tratamiento y se completó 1 semana más. Los resultados mostraron una seroconversión frente a *B. henselae* (IgG 1/256), con negatividad frente a *Francisella tularensis*. A los 7 días (tras la suspensión del antibiótico), reapareció la fiebre, con aftas orales y dolor abdominal; cabe destacar el antecedente de un contacto mantenido con un familiar con mononucleosis infecciosa. El paciente presentó un título alto ($>1/256$) de IgM contra el antígeno de la cápside de VEB, además de una elevación de la calprotectina fecal hasta 2.551 mg/kg y un engrosamiento transmural ileocecal en la exploración ecográfica. En el estudio de un ganglio mesentérico obtenido por laparoscopia se determinó una carga viral para VEB de 25.000 copias de ADN/mL. Finalmente, se realizó una biopsia mediante colonoscopia, con diagnóstico de ileítis aguda focal compatible con EII (figura 1).

Se inició tratamiento corticoideo, con mejoría sintomática, desaparición de la fiebre, disminución de los reactantes de fase aguda y normalización de la calprotectina. En una segunda colonoscopia se confirmó anatomopatológicamente una enfermedad de Crohn. El paciente presentó una forma de EII corticodependiente y requirió tratamiento con infliximab, con evolución favorable.

Discusión

La etiología de la EII es desconocida. Además de los factores genéticos y ambientales, se ha propuesto que la exposición a determinados microorganismos puede desempeñar un papel como desencadenante en el inicio o la reactivación de la enfermedad latente. Se ha descrito tanto la infección por *B. henselae*¹ como por el VEB² en el inicio y los brotes de EII. De hecho, en los sujetos con una inflamación de la mucosa gastrointestinal es mucho más frecuente encontrar VEB con una mayor carga viral. Hay estudios que han demostrado que hasta el 60% de los pacientes con EII presentan una carga viral de VEB en las células de la mucosa colónica^{3,4}.

Según el modelo explicativo de *hit and run*⁵, propuesto en varias enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple), algunas infecciones en sujetos genéticamente susceptibles producirían, a través de un mecanismo de reactividad cruzada (con el inicio de una cascada de mediadores inflamatorios e inmunitarios), una activación de la enfermedad autoinmune la-



Figura 1. Ulceración de bordes bien definidos en el colon izquierdo, con fondo de fibrina y de unos 8 mm de diámetro

tente. Este fenómeno, descrito con el VEB⁶, puede persistir mucho después de que el patógeno haya desaparecido, debido a la presencia de autoantígenos. No obstante, no se puede considerar que este modelo sea generalizable, ya que no se ha encontrado ninguna relación estructural entre otros agentes infecciosos ni en otras enfermedades autoinmunes. Además, la propia enfermedad de base puede producir una situación de inmunodeficiencia adquirida que favorezca la infección, generando más confusión en la relación patogénica. Asimismo, las formas crónicas de infección por el VEB pueden provocar un proceso de inflamación intestinal que se asemeja a la EII⁷, así como un síndrome linfoproliferativo con manifestaciones que pueden simular una EII, por lo que es necesario realizar un buen diagnóstico diferencial, ya que estas dos entidades presentan un distinto abordaje terapéutico y pronóstico⁸. En los pacientes pediátricos con un síndrome febril prolongado, hay que descartar la presencia de inmunodeficiencias congénitas y adquiridas que puedan favorecer la aparición de infecciones graves por gérmenes comunes u oportunistas, o bien simular una EII. En la mayoría de estos casos, el curso clínico, la evolución de las pruebas complementarias y la respuesta al tratamiento pueden ayudar a establecer el diagnóstico definitivo.

Conclusión

La exposición a determinados microorganismos puede desempeñar un papel como desencadenante en el inicio o la reactivación de la enfermedad autoinmune latente, como podría haber sucedido en este caso con la infección por *B. henselae* y VEB y la aparición de EII. No obstante, es importante realizar el diagnóstico diferencial entre una EII desencadenada por una infección y las formas atípicas de infección que simulen una EII. ■■■

Bibliografía

1. Massei F, Massimetti M, Messina F, Macchia P, Maggiore G. *Bartonella henselae* and inflammatory bowel disease. *Lancet*. 2000; 356: 1.245-1.246.
2. Dimitroulia E, Pitririga VC, Piperaki ET, Spanakis NE, Tsakris A. Inflammatory bowel disease exacerbation associated with Epstein-Barr virus infection. *Dis Colon Rectum*. 2013; 56: 322-327.
3. Ryan JL, Shen YJ, Morgan DR, et al. Epstein-Barr virus infection is common in inflamed gastrointestinal mucosa. *Dig Dis Sci*. 2012; 57(7): 1.887-1.898.
4. Nissen LH, Nagtegaal ID, De Jong DJ, et al. Epstein-Barr virus in inflammatory bowel disease: the spectrum of intestinal lymphoproliferative disorders. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(5): 398-403.
5. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012; 42: 102-111.
6. Middeldorp JM. Epstein-Barr virus-specific humoral immune responses in health and disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015; 391: 289-323.
7. Cheung FM, Tong Y, Wang Y, Cheung AN, Liu Y, Lau KK, et al. Epstein-Barr virus-positive T-cell-associated colitis mimicking inflammatory bowel disease: clinicopathological study of two cases. *Histopathology*. 2016; 68: 465-468.
8. Zheng X, Xie J, Zhouet X, et al. Epstein-Barr virus associated T-cell lymphoproliferative disease misdiagnosed as ulcerative colitis: a case report. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8: 598-602.