

Médica Sur

Volumen 12
Volume

Número 3
Number

Julio-Septiembre 2005
July-September

Artículo:

Hepatitis por virus Epstein-Barr: Reporte de un caso

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

Hepatitis por virus Epstein-Barr: Reporte de un caso

Sergio Hernández-Estrada,* Cecilia Aguilar Domínguez,** Javier Lizardi Cervera***

Resumen

El virus Epstein-Barr es el agente causal de la mononucleosis infecciosa. Las manifestaciones comunes son: fiebre, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y linfocitosis atípica. La mononucleosis infecciosa es causada por una intensa respuesta de los linfocitos T citotóxicos para eliminar las células B infectadas. De manera infrecuente, se presenta daño hepático con ictericia severa. La presentación histológica es caracterizada por un pequeño incremento de inflamación linfocitaria portal. En estos casos, el virus Epstein-Barr no afecta a los hepatocitos, pero las células T son las afectadas.

Palabras clave: Hepatitis, virus Epstein-Barr, mononucleosis infecciosa.

Abstract

Epstein-Barr Virus is the causative agent of infectious mononucleosis. The common manifestations are fever, pharyngitis, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly and atypical lymphocytosis. Infectious mononucleosis is caused by an intense cytotoxic T lymphocyte response to eliminate EBV-infected B cells. Rarely, it results in hepatic injury with severe jaundice. The histological features are characterized by a mild increase in portal inflammation that consists of lymphocytes. In this case Epstein-Barr Virus did not infect hepatocytes, but infected T cells.

Key words: Hepatitis, Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis.

Caso clínico

Femenino de 26 años, cuenta con los siguientes antecedentes: traumatismo en coxis en 1988 y 1994 con dolor recurrente en dicha región hasta la fecha en tratamiento con analgésicos y crisis convulsivas en la infancia por neurocisticercosis controladas con carbamazepina. Su padecimiento lo inició una semana previa a su ingreso con malestar general, mialgias, cefalea occipital 3/10 intermitente, con irradiación a región cervical, fiebre, náusea, vómitos e intolerancia a la vía oral. Posteriormente se agregó dolor en epigastrio tipo cólico, intensidad máxima 10/10, con irradiación a hipocondrio derecho, sin relación con los alimentos. A la exploración física se encontró aumento de volumen a nivel de glándulas parótidas, dolorosas al tacto, además dolor a la palpación superficial y profunda en epigastrio e hipocondrio derecho, palpación hepática a 1

cm por debajo del borde costal. Sus laboratorios al ingreso mostraron hemoglobina 14.7 g/dL, plaquetas 167,000/uL, leucocitos totales 8,600/uL, neutrófilos 29%, linfocitos absolutos 4,600/uL, amilasa 11 U/L, lipasa 39 U/L, bilirrubina total (BT) 2.6 mg/dL, bilirrubina directa (BD) 1.1 mg/dL, transaminasa glutámico oxalacética (TGO) 591 U/L, transaminasa glutámico pirúvica (TGP) 626 U/L, fosfatasa alcalina (FA) 325 U/L, gammaglutamil transpeptidasa (GGT) 138 U/L, deshidrogenasa láctica (DHL) 522 U/L, el ultrasonido hepático y de vías biliares reportó únicamente hepatomegalia (*Figura 1*). Se manejó de forma sintomática, disminuyó el ataque al estado general y el resto de las manifestaciones clínicas. Sus parámetros de laboratorio disminuyeron: BT 1.2 mg/dL, BI 0.51 mg/dL, BD 0.69 mg/dL, TGP 303 U/L, TGO 159 U/L, FA 210 U/L, GGT 108 U/L, DHL 247 U/L, se reportó el panel viral no reactivo para hepatitis B y C, ANAS, ANCAS y parvovirus B19 fueron negativos. Los anticuerpos heterófilos se reportaron positivos. Presentó mejoría clínica decidiéndose su egreso y su seguimiento por la consulta externa.

Discusión

El virus Epstein-Barr (VEB) es el agente infeccioso de la mononucleosis infecciosa, además que de manera

* Residente de Medicina Interna.

** Médico adscrito, Departamento de Medicina Interna.

*** Médico adscrito, Departamento de Medicina Interna y Gastroenterología.

Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

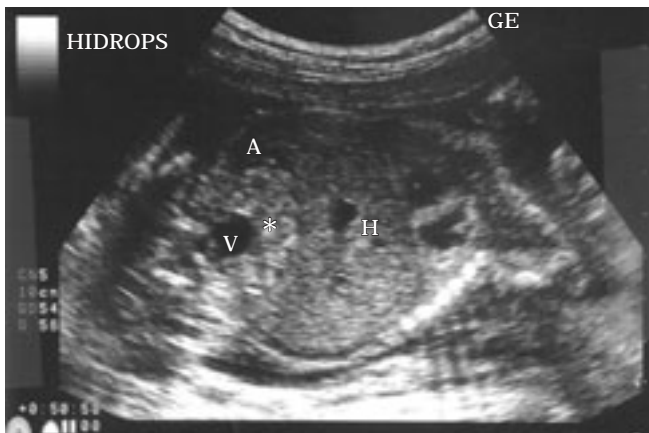


Figura 1. USG hepático y de vías biliares mostrando hepatomegalia importante.

infrecuente se presenta como hepatitis aguda. Se asocia a linfoma de Burkitt africano y carcinoma nasofaríngeo. La enfermedad por infección de este virus se caracteriza en general con malestar general, fiebre, hepatoesplenomegalia, faringoamigdalitis, adenopatías y malestar abdominal.^{1,2} El VEB tiene las características morfológicas, estructurales y biológicas de los *Herpes virus*, incluyendo la capacidad de persistencia permanente en latencia después de la primoinfección. Se conocen dos variantes (1 y 2 o A y B) que se distinguen por diferencias genómicas. En las células epiteliales la infección es productiva, con elaboración de nuevos viriones infectantes, mientras que en los linfocitos B el genoma vírico tiende a mantenerse en latencia, sin producción de nuevos virus. Los linfocitos B infectados adquieren una nueva característica: la capacidad de multiplicarse indefinidamente, por lo que se dice que son inmortalizados. La infección productiva de las células faríngeas puede continuar años después de la primoinfección de manera que es cultivable en el exudado faríngeo y en la saliva. El contagio se produce por intercambio de saliva entre excretores asintomáticos y personas predispuestas. La primoinfección tiende a ser más precoz cuanto más bajo es el nivel socioeconómico. Se cree que en los adultos sanos más del 90% tiene serología de infección previa por VEB. Cuando la primoinfección ocurre en la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta hay un 50% de probabilidades de desarrollar un cuadro clínico clásico de mononucleosis. La mononucleosis infecciosa es causada por una intensa respuesta de los linfocitos T citotóxicos para eliminar las células B infectadas.^{3,4}

A nivel histológico, en la fase aguda los ganglios se hipertrofian y presentan una hiperplasia paracortical y folicular con centros germinales aumentados de tamaño. La arquitectura normal de los ganglios puede ser sustituida por una infiltración difusa de linfocitos estimulados, que dificulta el diagnóstico diferencial con un linfoma. La médula ósea es normal o con discreta hiperplasia. En el hígado hay cambios mínimos con infiltración portal y sinusoidal por linfocitos, con pequeños focos de necrosis hepática. Los conductos biliares, las arteriolas hepáticas y las vénulas portales generalmente no se afectan.⁵

Durante los 30-50 días que dura el periodo de incubación, el virus se replica en las células epiteliales faríngeas. Desde aquí infecta, por continuidad a los linfocitos B de la zona. Esta multiplicación inicial es responsable de la faringitis característica de la mononucleosis infecciosa. Inmediatamente se inicia una respuesta inmune, humoral y celular. Se elaboran anticuerpos dirigidos específicamente contra antígenos víricos, como los llamados precoces (early antigens, EA); de la cápside (viral capsid antigens, VCA); y más tardíamente contra antígenos que se acumulan en el núcleo celular (Epstein-Barr Nuclear Antigens, EBNA).^{2,6}

Después de una corta fase inicial de replicación activa en los linfocitos B, el genoma vírico restringe rápidamente su expresión y cesa la producción de nuevos viriones. La mayoría de los linfocitos B infectados expresan sólo ocho genes víricos (EBNA 1, 2, 3A, 3B, 3C, LP, LMP1 y LMP2), éstos son responsables de la inmortalización proliferativa. Los linfocitos B además de proliferar son inducidos para producir anticuerpos contra plaquetas, neutrófilos, linfocitos, antígenos nucleares, ampicilina y otros. Entre ellos se encuentran los anticuerpos heterófilos dirigidos contra hematíes de carnero y caballo.^{1,2}

El espectro clínico de la enfermedad por VEB es muy amplio e incluye desde cuadros triviales hasta tumores. Las manifestaciones clínicas son odinofagia, fiebre, adenopatías, esplenomegalia y linfomonocitosis con linfocitos atípicos. Por lo general está precedida de un síndrome gripal. La fiebre es muy alta (40°C) y puede persistir hasta por dos semanas. En 5% de los casos se produce una erupción cutánea que puede ser maculosa, petequeal o escarlatiniforme. La administración de penicilina o amoxicilina tiende a desencadenar una erupción pruriginosa maculopapular en el 100% de los casos. Las amígdalas están aumentadas de tamaño y pueden mostrar un exudado. Con frecuencia se refiere dolor en el hipocondrio derecho, ya que se encuentra en 15% de los casos hepatomegalia (Figura 1).^{2,7,8}

El diagnóstico se establece con la prueba de Paul-Bunnell, que detecta los anticuerpos heterófilos, sigue siendo la prueba más sencilla y rápida. Cuando el resultado es negativo debe recurrirse a la investigación de los anticuerpos específicos anti-VEB (VCA, EBNA, EA).^{1,2}

El diagnóstico diferencial se establece con infección por CMV, en donde no se encuentran linfocitosis atípica y sólo cursa con astenia y fiebre. La hepatitis A se puede acompañar de linfocitosis atípica, con elevación de las transaminasas, y posteriormente ictericia. El herpes virus número 6 puede causar un cuadro indistinguible de la mononucleosis infecciosa por VEB.²

El mecanismo por el cual el virus Epstein-Barr produce hepatitis se mantiene incierto. Se cree que el virus infecta a células T (CD 8), las cuales perpetúan la activación de más células T y se acumulan en el hígado provocando inflamación en el parénquima hepático con el consiguiente aumento en las transaminasas.⁸⁻¹⁰

Cabe señalar que en la mononucleosis infecciosa es relativamente frecuente que se produzca elevación de las transaminasas en el curso de la enfermedad, aproximadamente en el 80% de los casos, mientras que la ictericia sólo se presenta en 5-6.6%. En pacientes sin ictericia las transaminasas disminuyen sus títulos a lo normal en alrededor de un mes, mientras que en los pacientes con hepatitis severa permanecen elevadas por más de un mes. La bilirrubina total se encuentra marcadamente elevada en los pacientes con hepatitis severa con picos promedio de (8.7-19.8 mg/dL) a los 17-29 días de inicio de la sintomatología. La ictericia tiende a desaparecer después de dos meses. En los pacientes con mononucleosis infecciosa sin ictericia el número de copias de DNA-VEB se mantiene indetectable después de un mes, en contraste con los que desarrollan hepatitis grave, donde persisten las copias detectables hasta después de dos meses.^{3,5,8-11}

Se ha reportado en diversos estudios que una carga detectable de DNA-VEB, y una infección de los linfocitos T se encuentran en relación con la producción de hepatitis. No hay evidencia de que el VEB produzca hepatopatía crónica o cirrosis hepática, aunque sí puede presentarse hepatitis granulomatosa.^{8,10} Si se presenta hepatitis por VEB, cursa con ictericia intensa y excepcionalmente con hepatitis fulminante que puede ser la primera manifestación de la enfermedad.^{5,11,12}

El tratamiento de la mononucleosis infecciosa es fundamentalmente sintomático. En 30% de los pacien-

tes puede existir una infección por *Streptococcus pyogenes* que requerirá tratamiento antibiótico. No es necesario establecer ningún tipo de aislamiento del paciente, porque la transmisión del virus requiere contacto íntimo. En cuanto a la hepatitis por Epstein-Barr, los glucocorticoides tienen la propiedad de disminuir la bilirrubinemia y las transaminasas séricas, favorecen la desaparición de la astenia pero no influyen sobre la regeneración hepatocitaria. La combinación de aciclovir con metilprednisolona no ha influido sobre la duración de los síntomas, ni en el pronóstico de la enfermedad. No hay tratamiento específico para la hepatitis por virus Epstein-Barr.^{5,6}

Referencias

1. Godshall A. Infectious mononucleosis: Complexities of a common syndrome. *Posgrad Med* 2000; 107: 175.
2. Crawford DH. Epstein-Barr Virus. Recent Advances. *The Lancet Infect Dis* 2003; 3: 131-40.
3. Borer A. Clinical features and costs of care for hospitalized adults with primary EBV infection. *Am J Med* 1999; 107: 144.
4. Kinoshita E. Persistent hepatitis associated with chronic active Epstein-Barr Virus Infection. *Pediatr Infect Dis* 2004; 23: 74-6.
5. Hara S. Association of virus infected-T cell in severe Hepatitis caused by primary Epstein-Barr virus Infection. *Jour of Clin Virol* 2005; 1-7.
6. Feranchak A. Fulminant Epstein-Barr Viral Hepatitis. *Orthotopic liver transplantation and review of the literature*. *Liver Trans* 4, 1998: 469-76.
7. Balfour H. A Prospective Clinical Study of Epstein-Barr Virus and Host Interactions during Acute Infectious Mononucleosis. 2005; 192: 1502-12.
8. Kimura H. Differences between T cell-type and natural killer cell-type chronic active Epstein-Barr virus Infection. *J Infect Dis* 2005; 191: 531-9.
9. Woodberry, T. Differential Targeting and Shifts in the Immunodominance of Epstein-Barr Virus Specific CD8 and CD4 Cell responses during Acute Persistent Infection. 2005; 192: 1513-24.
10. Kimura H. Severe Hepatitis caused by Epstein-Barr Virus without infection of hepatocytes. *Hum Pathol* 2001; 32: 757-62.
11. Temak G. Epstein-Barr Virus Reactivation. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 271.
12. Mendez-Sanchez N, Aguilar C. Hepatic manifestations of Epstein-Barr viral infection. *Ann Hepatol* 2005; 4(3): 205-9.

Correspondencia:

Dra. Cecilia Aguilar Domínguez

Fundación Clínica Médica Sur

Puente de Piedra 150, Col Toriello Guerra

Delegación Tlalpan

14050, México, D.F.