

Hepatitis por virus de Epstein-Barr

Hepatitis due to Epstein-Barr virus.

Ramón Yefrin Maradiaga-Montoya,¹ José David Izaguirre,² Eduardo Sánchez³

Resumen

ANTECEDENTES: Las hepatitis virales por virus no hepatotropos son frecuentes, entre los agentes causales están el dengue, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr, que puede causar hepatitis colestásica.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 28 años, casada, procedente de Estados Unidos, residía desde hacía 6 meses en Honduras; ingresó el 2 de octubre de 2017 por padecer durante 6 días fiebre diaria, intermitente, 38 a 40°C, escalofríos, mialgias, hiporexia, vómitos, diarrea, dolor en el epigastrio; durante su estancia hospitalaria continuó con episodios febriles diarios, intermitentes, con ictericia. Egresó cinco días después aún icterica, afebril. El 9 de octubre de 2017 inició con erupción cutánea generalizada, tos seca, odinofagia y amígdalas hipertróficas con exudado blanquecino, los síntomas duraron cuatro días, manifestó nuevamente fiebre, recibió manejo sintomático, con alivio total de los síntomas el 15 de octubre, con hemograma, bilirrubinas y transaminasas normales.

CONCLUSIONES: La infección por virus de Epstein-Barr es una afección frecuente en personas jóvenes, que se distingue por fiebre, adenopatías, exudado en amígdalas y linfocitosis atípica, la afectación hepática ocurre en 80% de los casos, con 5% de casos con ictericia. En pacientes jóvenes con cuadro de hepatitis viral debe considerarse diagnóstico diferencial.

PALABRAS CLAVE: Hepatitis viral; virus de Epstein-Barr; ictericia.

Abstract

BACKGROUND: Viral hepatitis due to non-hepatotropic viruses are frequent, among the causative agents are dengue, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus, which can cause cholestatic hepatitis.

CLINICAL CASE: A 28-year-old female patient, married, from the US, she lived in Honduras since 6 months ago; she was admitted on 2/10/2017 for 6 days of daily, intermittent fever, 38 to 40°C, chills, myalgias, hyporexia, vomiting, diarrhea, and pain in the epigastrium; during her hospital stay daily, intermittent febrile episodes continued with jaundice. Patient was discharged five days later, still icteric, afebrile. On 9/10/2017, generalized skin rash, dry cough, odynophagia and hypertrophic tonsils with whitish exudate began, the symptoms lasted 4 days; patient again presented fever and received symptomatic management, with total resolution of symptoms on 10/15/2017, with hemogram, bilirubins and normal transaminases.

CONCLUSIONS: Epstein-Barr virus infection is a frequent condition in young people, characterized by fever, lymphadenopathy, exudate in tonsils and atypical lymphocytosis, liver involvement occurs in 80% of cases, and with 5% of cases with jaundice. In young patients with viral hepatitis, it should be considered a differential diagnosis.

KEYWORDS: Viral hepatitis; Epstein-Barr virus; Jaundice.

¹ Internista, Docente Universidad Católica de Honduras, Honduras.

² Internista.

³ Médico general.
Hospimed, Tegucigalpa, Honduras.

Recibido: 30 de junio 2019

Aceptado: 11 de diciembre 2019

Correspondencia

Ramón Yefrin Maradiaga Montoya
yefrin1@yahoo.com

Este artículo debe citarse como:
Maradiaga-Montoya RY, Izaguirre JD, Sánchez E. Hepatitis por virus de Epstein-Barr. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 135-139.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.3323>

ANTECEDENTES

El virus de Epstein-Barr es un virus ADN, de la familia de *Herpeviridae*, especie *Herpes virus humani* tipo 4, de ubicación mundial, con prevalencia de más de 90% en países en vías de desarrollo; se transmite de persona a persona por contacto con la saliva durante el beso, sangre, contacto sexual, trasplantes o la vía perinatal.^{1,2}

Una vez que entra en contacto con el epitelio de la vía aérea superior, la infección es productiva, con elaboración de nuevos viriones infectantes, luego invade los linfocitos B, estos linfocitos infectados migran a los ganglios linfáticos, la sangre periférica y otras mucosas, en ellos el genoma vírico tiende a mantenerse en latencia, sin producción de nuevos virus y adquieren una nueva característica: la capacidad de multiplicarse indefinidamente, por lo que se dice que son inmortalizados. Además, infecta las células epiteliales, las células *natural killer*, los macrófagos, los monocitos y los miocitos.^{3,4}

El ciclo de vida del virus de Epstein-Barr tiene dos fases: una de latencia y una lítica. La fase lítica se da en la infección primaria, hay replicación viral activa, se estimulan los linfocitos T citotóxicos y se destruyen las células infectadas liberando el virus; seguida de la fase de latencia donde persiste la replicación viral, el virus expresa solo un número limitado de genes necesarios para el mantenimiento del genoma viral (como un episoma en el núcleo) y evasión del sistema inmunitario del huésped, y cuando se ve afectada la inmunidad celular puede tener episodios de reactivación y nuevamente desarrollar la fase lítica.^{3,5}

En términos clínicos, la infección primaria en niños suele ser asintomática, en jóvenes y adultos se manifiesta como mononucleosis infecciosa (MNI), causando linfadenopatías, odinofagia, fiebre, esplenomegalia, hepatomegalia, erupción

cutánea. Por lo general, está precedida de un síndrome gripal. La fiebre es muy alta (40°C) y puede durar, incluso, dos semanas; la erupción cutánea puede ser macular, petequeal, urticaria y aparece en menos de 5% de los casos, pero la administración de amoxicilina o ampicilina puede desencadenarla en 90 a 100% de los casos.^{1,6}

En los estudios de laboratorio hay linfocitosis con linfocitos atípicos, debido a la respuesta de los linfocitos T CD8, la trombocitopenia leve es frecuente, y algunas veces puede haber anemia hemolítica autoinmunitaria de anticuerpos fríos o anemia aplásica. En más de 90% de los casos la MNI cursa con una elevación leve y de alivio espontáneo de las transaminasas. Al inicio la elevación suele ser transitoria y leve (dos a tres veces arriba del valor normal), pocas veces los pacientes tienen elevaciones más importantes (5 a 10 veces arriba del valor normal), con ictericia solo en 5% de los casos. También se han reportado casos de hepatitis fulminante que amerita trasplante hepático.^{7,8}

El diagnóstico suele confirmarse con la existencia al inicio de anticuerpos heterófilos, que son inespecíficos, se confirma con la existencia de anticuerpos IgM contra la cápside del virus (VCA), los IgG anti-VCA se producen del día 4 al 7 y persisten para toda la vida, posteriormente se van desarrollando anticuerpos contra el núcleo EBNA (antígeno nuclear Epstein-Barr).^{4,9}

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 28 años, casada, procedente de Estados Unidos; reside desde hacía 6 meses en Honduras; ingreso el 2 de octubre de 2017 a hospital privado en Tegucigalpa, Honduras, por padecer seis días de fiebre diaria, intermitente, de 38 a 40°C, escalofríos, mialgias, e hiporexia; el día del ingreso tuvo 5 episodios de vómito y 2 episodios de diarrea, pastosa, amarillenta, acompañada de dolor en el epigastrio; al exa-

men físico del ingreso tenía presión arterial de 100/60 mmHg, frecuencia cardíaca 60/minuto, temperatura 37°C, mucosa oral seca, el resto del examen físico no mostró alteraciones. Durante su estancia hospitalaria la paciente continuó con episodios febriles diarios, intermitentes, sin predominio de horario, sin vómitos ni diarrea, que solo ocurrieron el día del ingreso, e inició con ictericia al segundo día de hospitalización, primero en las escleras y luego en la piel. El manejo inicial fue con acetaminofén, probióticos, antieméticos e hidratación parenteral. Egreso cinco días después aún icterica, ya sin fiebre, en mejor estado general. El 9 de octubre de 2017 inició con erupción cutánea, maculopapular, pruriginosa, generalizada (**Figura 1**) acompañada de tos seca, odinofagia y amígdalas hipertróficas con exudado blanquecino, los síntomas duraron cuatro días y nuevamente manifestó fiebre en dos ocasiones; recibió manejo sintomático con alivio total de los síntomas el 15 de octubre de 2017. Los estudios de laboratorio y de imagen mostraron al ingreso: hemoglobina 11.5 g/dL, hematócrito 32.91%, leucocitos 6800/mm³, neutrófilos 34-6%, con linfocitosis de 53.5% y trombocitopenia 117,000/mm³ plaquetas; el estudio general de heces mostró escasos leucocitos, el general de orina sin alteraciones y el ultrasonido de abdomen total con leve hepatoesplenomegalia.

El 3 de octubre de 2017 se obtuvo AST (TGO) 605 U/L, ALT (TGP) 551 U/L, IgM e IgG de dengue negativos; en el hemograma persistía la linfocitosis y leve trombocitopenia; el 4 de octubre de 2017 se obtuvieron antígenos febriles de Welch-Stuart negativos, bilirrubina total de 3.27 mg/dL, bilirrubina directa de 1.68 mg/dL. El 6 de octubre se estudiaron anticuerpos contra hepatitis A y B que resultaron negativos; hemograma aún con linfocitosis y trombocitopenia, pero las plaquetas en ascenso, con AST y ALT en descenso y discreta elevación de bilirrubinas. El 11 de octubre se envía IgG VCA Epstein-Barr que fue negativo,



Figura 1. Erupción cutánea maculopapular pruriginosa.

e IgM VCA positivo, aún con ictericia. Un mes después se reevaluó con AST (TGO) 29.11 U/L, ALT (TGP) 51.57 U/L; bilirrubinas normales, plaquetas normales y leve linfocitosis. **Cuadro 1**

DISCUSIÓN

La paciente del caso comunicado era una paciente con fiebre, síntomas generales e ictericia, con elevación de transaminasas, que es común en la primoinfección por virus de Epstein-Barr, pero la manifestación de hepatitis y sobre todo

Cuadro 1. Estudios de laboratorio

	2/10/17	3/10/17	4/10/17	6/10/17	11/10/17	10/11/17
Leucocitos (/mm ³)	6880	9430		11,650		7380
Linfocitos (%)	53.5	26		70.7		56.2
Neutrófilos (%)	34.6	65		16		33.7
Plaquetas (/mm ³)	117,000	120,000		126,000		248,000
Hemoglobina (g/dL)	11.5	11.6				
Hematócrito (%)	32.91	34.7				
TGO/ALT (U/L)		634.0		335	246	29.22
TGP/AST		590.3		434	385	51.57
Bilirrubina total (mg/dL)			3.27	3.51	4.24	0.74
Bilirrubina directa (mg/dL)			1.68	1.84	4.03	
Bilirrubina indirecta (mg/dL)			1.59	1.67		
IgM e IgG dengue		Negativo		Negativo		
IgM VCA Epstein-Barr					Positivo	
IgG VAC Epstein-Barr					Negativo	
Hepatitis A y B			Negativos			

con ictericia es poco frecuente, en apenas 5% de los casos; este caso inició con cuadro de hepatitis viral, sin mononucleosis infecciosa, que es menos frecuente, pero hay reporte de casos.¹⁰

En este caso la duración de la fiebre fue de 10 días, que es el promedio en esta enfermedad, pudiendo durar hasta 14 días. La elevación de AST/ALT y bilirrubinas puede durar hasta tres a cuatro semanas, nuestra paciente se normalizó en un mes; el mecanismo de hepatitis en la infección por virus de Epstein-Barr es incierto, se ha visto infiltrado difuso presinusoidal por linfocitos CD8, también puede haber células plasmáticas, eosinófilos, neutrófilos, necrosis hepatocelular y aparición de células de Küpffer, esto causa colestasis, lo que puede causar ictericia.^{4,7}

La trombocitopenia es leve, como en nuestro caso, quien tenía valores entre 117,000 y 126,000 plaquetas y está presente en cerca de 50% de los casos, la linfocitosis con predominio de linfocitos atípicos es frecuente.¹

Como diagnósticos diferenciales de cuadro febril e ictericia, en Honduras, al ser un país tropical, se sospecha dengue, salmonelosis y hepatitis A como posibilidades diagnósticas iniciales, sobre todo porque la paciente tuvo trombocitopenia y un día diarrea; nuestro caso tuvo 2 serologías negativas por dengue, lo que descartaba esta enfermedad, y serología por hepatitis A negativa; lo que ayudó a orientar al diagnóstico fue la aparición de amigdalitis y el exantema, más linfocitosis, todo compatible con infección por virus de Epstein-Barr.

El manejo de la hepatitis por virus de Epstein-Barr es sintomático, rara vez llega a complicarse, la administración de antivirales no ha comprobado mejoría clínica. El papel de los corticoesteroides en infecciones por virus de Epstein-Barr se ha reservado en casos de obstrucción incipiente de la vía aérea, anemia hemolítica aguda, afectación cardíaca grave o enfermedad neurológica.¹¹

En casos aislados de hepatitis grave con insuficiencia hepática aguda se han prescrito

esteroides sistémicos de forma anecdótica en algunos reportes de caso. Con respecto a los antivirales como el ganciclovir, no existe evidencia clínica que soporte su administración en casos de insuficiencia hepática fulminante por virus de Epstein-Barr.¹¹

En nuestro paciente no hubo datos de insuficiencia hepática ni daño grave extrahepático, por lo que no hubo necesidad de terapia antiviral o de esteroides.

CONCLUSIONES

La infección por virus de Epstein-Barr es una afección frecuente en personas jóvenes, que se distingue por fiebre, adenopatías, exudado en amígdalas y linfocitosis atípica, la afectación hepática ocurre en 80% de los casos y 5% con ictericia. En pacientes jóvenes con cuadro de hepatitis viral debe considerarse diagnóstico diferencial; su tratamiento es sintomático, pero, en casos aislados, puede causar manifestaciones extrahepáticas graves.

REFERENCIAS

1. Johannsen E, Kaye K. Epstein Barr virus. Mandell, Douglas, And Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7a ed. Infectología de Mendells. Philadelphia: Elsevier; 2010: 1989-2005.
2. Medina-Ortega AP, López-Valencia D, Mosquera-Monje SL, Mora-Obando DL. Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer. *Iatreia*. 2017; 30 (2): 131-145. doi. 10.17533/udea.iatreia.v30n2a03.
3. Sanguenza M, Sandoval E. Epstein-Barr virus and skin. *An Bras Dermatol* 2018; 93 (6): 786-799. doi. 10.1590/abd1806-4841.20187021.
4. Hernández S, Aguilar C, Lizardi J. Hepatitis por Epstein Barr: reporte de caso. *Medica Sur* 2005; 12 (3): 177-179.
5. Andrei G, Trompet E, Snoeck R. Novel therapeutics for Epstein-Barr virus. *Molecules* 2019; 24 (5): 997. doi. 10.3390/molecules24050997.
6. Barreales M, Pérez M, Meizoso T, Garrido M, et al. Infección por el virus de Epstein-Barr y hepatitis aguda colestásica. *An Med Interna (Madrid)* 2006; 23 (10): 483-486.
7. Shula S, Lamps L. Epstein-Barr virus hepatitis: a review of clinicopathologic features and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142 (10): 1191-1195. doi. 10.5858/arpa.2018-0208-RA.
8. Ontanilla G, Praena J, Giráldez Á, Cordero E, et al. Severe acute hepatitis and cold agglutinin-related hemolytic anemia secondary to prime infection with Epstein-Barr virus. *Rev Esp Enferm Dig* 2017; 109 (5): 388-391. <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2017.4072/2015>.
9. Khoo A. Acute cholestatic hepatitis induced by Epstein-Barr virus infection in an adult: a case report. *J Med Case Reports* 2016; 10 (1): 75. doi. 10.1186/s13256-016-0859-x.
10. Moniri A, et al. Acute Epstein-Barr virus hepatitis without mononucleosis syndrome: a case report. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2017; 10 (2): 147-149.
11. Viviani P, Salas C, Roque J. Falla hepática fulminante por virus Epstein Barr. Rol de los corticoides. Caso clínico. *Rev Chil Pediatr* 2013; 84 (3): 313-317. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062013000300010>.