

# Infección por virus de Epstein-Barr y hepatitis aguda colestásica

Dra. Ana Johanna Samayoa Bran. Infectología Hospital Roosevelt  
Br. Josseline del Rocio Alvarez Carrillo  
Br. Alvaro José Barrios León  
Lic. Ana Lucia Lemus

## INTRODUCCIÓN

El virus de Epstein Barr (VEB) es miembro de la familia de los gammaherpesvirus; estos se replican en las células linfoides y algunos son capaces de replicarse en epitelios o en fibroblastos.<sup>1</sup> La infección del VEB se inicia cuando, después de tener contacto con las secreciones de una persona portadora del virus, se infecta el epitelio de la orofaringe o los linfocitos B que se encuentran localizados en el epitelio de las criptas amigdalinas de la persona receptora.<sup>2</sup>

## RESUMEN

El Virus de Epstein-Barr (VEB) es un herpes virus cuyo medio de transmisión es a través de secreciones de una persona portadora del virus, siendo el hombre el único huésped. La primo infección por lo general es asintomática o puede manifestarse como mononucleosis infecciosa con la triada clásica de fiebre, faringitis y adenopatías. Esta cursa con elevación leve y autolimitada de transaminasas, por lo que solo un 5% de los casos se ha asociado con hepatitis aguda colestásica.

Presentamos a un paciente con una infección por virus de Epstein-Barr y hepatitis aguda colestásica con historia de aparición de una masa cervical lateral derecha. Al examen físico evidencia ictericia a nivel de escleras, mucosas y ambos miembros superiores. Niveles de bilirrubina en sangre elevados. Paciente con ultrasonido hepático y vías biliares normal, colangiopancreatografía retrograda endoscópica normal por lo que se procede a realizar pruebas serológicas para VEB siendo esta positiva. Se da tratamiento con ganciclovir, mejorando pruebas de función hepática y disminuyendo ictericia, teniendo así una evolución favorable del paciente.

## ENGLISH VERSION

Epstein-Barr Virus (EBV) is a herpes virus, whose means of transmission is through secretions of a person carrying the virus, the man being the only host. The cousin infection is usually asymptomatic or may manifest as infectious mononucleosis with the classical triad of fever, pharyngitis and lymphadenopathy. This is a mild and self-limiting elevation of transaminases, which means that only 5% of the cases have been associated with acute cholestasis hepatitis.

We present a patient with an Epstein-Barr virus infection and acute cholestasis hepatitis with a history of the appearance of a right lateral cervical mass. Physical examination shows jaundice at the level of sclera, mucosa and both upper limbs. Elevated blood bilirubin levels. Patient with hepatic ultrasound and normal bile ducts, normal endoscopic retrograde cholangiopancreatography, so serological tests for EBV are performed and this is positive. Ganciclovir is given, improving liver function tests and decreasing jaundice, thus having a favorable evolution of the patient.

## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente masculino de 51 años de edad que es llevado a sala de urgencia del Hospital Roosevelt por masa en cuello de 4 meses de evolución. Según la historia del padecimiento actual, el paciente refiere la aparición de una masa cervical lateral derecha de +/- 4 meses de evolución, la cual inicia de aproximadamente 3 centímetros de diámetro, creciendo progresivamente. Niega cambios inflamatorios y no es dolorosa. Paciente niega historia de fiebre o sudoración nocturna. Sí refiere pérdida de peso de aproximadamente 15 libras en los últimos 4 meses.

Con antecedentes médicos de hipertensión arterial diagnosticada hace 3 años, tratada con Bisoprolol 2 miligramos por día, además tuberculosis ganglionar diagnosticada en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) hace 26 años con tratamiento del cual no recuerda el nombre e infarto agudo al miocardio hace 3 años, tratado en el Hospital Roosevelt, realizándole cateterismo cardiaco del cual desconoce si hubo colocación de stent. Como antecedente quirúrgico, resección ganglionar hace 26 años. Paciente al examen físico se presenta con frecuencia cardiaca de 82 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 16 respiraciones por minuto, presión arterial de 130/80 mmHg, temperatura de 37°centígrados y saturación de oxígeno de 98%. Normocéfalo, alerta, orientado en tiempo, espacio y persona, evaluación del sistema nervioso central sin presentar alteraciones. Esclera y mucosas ictéricas, mucosa oral deshidratada, cuello asimétrico, palpándose masa de +/- 8cm x 5 cm de diámetro, de bordes regulares, no móvil, no doloroso, sin cambios inflamatorios en región cervical derecha. Corazón rítmico, sincrónico con el pulso, S1 y S2 rítmicos de buen tono e intensidad, S3 no auscultable, no soplos. Abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación superficial ni profunda, ni evidencia de masas y organomegalia, ruidos gastrointestinales presentes. Se observa en ambos miembros superiores hiperpigmentación.

Se realiza hematología la cual presenta leucocitos 4.28 K/ul, neutrófilos 3.14 Mm<sup>3</sup>, linfocitos 1.15 Mm<sup>3</sup>, hemoglobina 13.80 g/dl, hemato-

crito 37.40%, plaquetas 319.00 k/ul. Química sanguínea evidenciando glicemia en 320 mg/dl, pruebas renales, creatinina 0.44 mg/dl, nitrógeno de urea 12.30 mg/dl, sodio 137 mEq/l, potasio 3.96 mEq/l, pruebas de función hepática bilirrubina total 12.31mg/dl, bilirrubina directa 10.88 mg/dl, bilirrubina indirecta 1.43 mg/dl, transaminasa oxal-acética 81.70 U/l, transaminasa pirúvica 120.70 U/l, gamma glutamil transferasa 844 U/l, LDH 246 U/l, fosfatasa alcalina 636 U/l. Prueba de VIH negativa, pruebas para hepatitis B y C negativas.

El ultrasonido abdominal evidencia hígado de forma, tamaño y ecogenicidad normal, vesícula biliar no adecuadamente evaluable al momento del estudio y vías biliares intra y extra hepáticas sin dilatación, calcificaciones u otras anomalías. Tomografía de abdomen completo evidencia esteatosis hepática, gastritis y cambios degenerativos de la columna lumbar.

Se procede a realizar biopsia e inmunohistoquímica de masa cervical derecha, la cual reporta linfonodo compatible con hiperplasia difusa de origen reactivo e hiperplasia folicular inespecífica. Gram, Ziehl Neelsen y cultivo de rutina negativo. Cultivo para el complejo Mycobacterium tuberculosis negativo, LAM (lipoarabinomano; principal componente antigénico de superficie de las micobacterias,

considerándolo de relevancia en la patogenia de las enfermedades que éstas causan) en orina negativo, por lo que se descarta proceso infeccioso (tuberculosis ganglionar y tuberculosis diseminada).

Se realizó colangiorrsonancia magnética nuclear, la cual muestra vías biliares intra y extra hepáticas de configuración, calibre y señal de intensidad normales, sin evidencia de cálculos. Hígado de situación, tamaño, contornos y señal de intensidad normales. Se procede a realizar colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CEPRE) en la que se descarta colelitiasis, hepatopatía obstructiva o proceso neoplásico (linfoma y rabdiomiosarcoma).

Se procede a realizar pruebas serológicas evidenciando positividad para Virus de Epstein-Barr. Posterior a este resultado se realiza PCR viral siendo este positivo por lo que se confirma diagnóstico de Infección por Virus de Epstein-Barr y Hepatitis Aguda Colestásica. Se administra tratamiento antiviral con ganciclovir 5 miligramos/kilogramo administrado por infusión intravenosa a lo largo de una hora cada 12 horas durante 21 días, que mejoró pruebas de función hepática disminuyendo ictericia a nivel de miembros superiores en 15 días. La evolución del paciente es favorable por lo que se da egreso. Paciente quien continúa con seguimiento en consulta externa de Gastroenterología e Infectología con pruebas hepáticas control de bilirrubina total en 3.0 mg/dl, bilirrubina directa 2.0 mg/dl, bilirrubina indirecta 1.00 mg/dl y tiempos de coagulación normales. El paciente continuará en seguimiento por un año posterior a los resultados antes descritos.

## EPSTEIN – BARR VIRUS

### Virología

El virus de Epstein Barr (VEB) es miembro de la familia de los gammaherpesvirus; estos se replican en las células linfoides y algunos son capaces de replicarse en epitelios o en fibroblastos.<sup>1</sup>

Es un virus DNA, cuyo único huésped conocido es el hombre y el receptor del VEB en el organismo es la molécula CD21 (molécula de superficie de los linfocitos B). Es un miembro de la familia de los herpesviridae, que se caracterizan por su capacidad para persistir en estado latente e inducir inclusiones intranucleares en las células que infectan.<sup>1, 2</sup>

En los humanos se han identificado dos tipos de VEB: el EBV-1 y el EBV-2: en Europa y los Estados Unidos es 10 veces más frecuente el tipo 1 que el tipo 2, a diferencia de África, donde el más frecuente es el tipo 1. <sup>1</sup>

En cuanto a la epidemiología del patógeno, el VEB es ampliamente distribuido en el mundo y su capacidad de ser transmitido por la saliva le favorece su diseminación en todas las poblaciones. <sup>1</sup>

### Fisiopatología

La infección del VEB se inicia cuando, después de tener contacto con las secreciones de una

persona portadora del virus, se infecta el epitelio de la orofaringe o los linfocitos B que se encuentran localizados en el epitelio de las criptas amigdalinas de la persona receptora. En las etapas tempranas de la infección, el virus Epstein Barr infecta linfocitos pequeños que pasan por las cercanías de las criptas amigdalinas, es en dichas células en donde el virus se mantiene de manera latente. <sup>3</sup>

La primo infección por el VEB puede manifestarse de forma asintomática, sobre todo en niños como una "Mononucleosis infecciosa" (MNI), en adultos jóvenes. También se ha relacionado a este virus con tumores como el linfoma de Burkitt, algunos linfomas no Hodgking y el carcinoma nasofaríngeo. <sup>2</sup>

### Manifestaciones Clínicas

La Mononucleosis infecciosa (MNI) es la manifestación clínica más frecuente de la infección aguda por el VEB, caracterizándose por la triada: fiebre, faringitis y adenopatías.<sup>1,2</sup> Este cuadro es precedido de un período prodrómico de síntomas inespecíficos, pero lo más frecuente es que sea precedido por un cuadro gripal. Además puede presentar hepatoesplenomegalia, amigdalitis y molestias abdominales. <sup>2</sup>

En la mayoría de los casos es sub-clínico o leve y se trata de forma ambulatoria, sin embargo, en algunas ocasiones se presentan complicaciones y requiere estudios en centros especializados, o incluso ingreso hospitalario.<sup>1</sup>

La mononucleosis infecciosa cursa con una elevación leve y autolimitada de las transaminasas, por lo que la afectación hepática no suele documentarse histológicamente y solo en el 5% de los casos se ha asociado con hepatitis aguda colestásica.<sup>2</sup>

Las transaminasas en la mayoría de casos se normalizan de forma espontánea en 2 o 3 semanas. Dicha alteración generalmente consiste en una elevación ligera de las enzimas de citolisis (ALT y AST), aunque se han publicado algunos casos de hepatitis colestásica (bilirrubina x2N, GGT x 3N, FA x2N y cociente ALF/FA <2, siendo N el valor de referencia considerado como normal. <sup>2</sup>

Infección por el VEB y Hepatitis Aguda Colestásica

No se conoce el mecanismo exacto por el que el VEB produce daño hepático, aunque se ha descartado un efecto citopático directo y se ha especulado que las células inflamatorias reactivas a la proliferación de linfocitos B inducida por el VEB (linfocitos T y células natural killer), podrían estar implicadas en la necrosis hepatocelular. Tampoco se ha establecido el mecanismo por el cual el VEB es capaz de provocar colestasis, pero podría justificarse por la inhibición de la enzima antioxidante superóxido dismutasa o por la infección directa del epitelio biliar por el VEB.<sup>2</sup>

Existen poco casos publicados de hepatitis aguda por el VEB demostrada histológicamente. La afectación hepática ocasionada por dicho virus se caracteriza por un aumento del número de linfocitos en los sinusoides, que se disponen de forma típica en "fila india" y que pueden ser algo atípicos, con un citoplasma abundante y un diámetro nuclear mayor de lo habitual. Otros cambios morfológicos asociados al VEB son: un infiltrado linfocitario denso en los espacios porta, focos de necrosis hepatocelular moderada, proliferación de células de Kupffer y ocasionalmente granulomas. No se han hallado inclusiones de tipo viral características de este virus.<sup>2</sup>

### Diagnostico

El 80% de los adultos sanos tiene evidencia serológica de infección por el VEB, pero el diagnóstico de infección aguda requiere la determinación de anticuerpos heterófilos mediados por la respuesta humoral, siendo un grupo heterogéneo que se compone predominantemente de IgM.<sup>1,2</sup>

El diagnóstico de la infección por VEB se realiza por la medición de los niveles de IgM contra los antígenos de la cápside viral (VCA) en la sangre, IgG contra antígenos de cápside viral, antígenos tempranos. Los niveles de IgM contra VCA se aumentan en etapas tempranas y disminuyen en semanas; estos anticuerpos no son demostrables en la población general, por lo que su presencia prácticamente confirma el diagnóstico de la enfermedad. La respuesta inmunológica vigorosa mediada por células es vital para poder controlar la infección aguda y crónica y mantener un balance entre el virus y el huésped.<sup>5</sup>

En el presente caso al hacer el diagnóstico serológico de VEB, se realiza una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del virus. Esta es útil en estos casos para observar la presencia del mismo. Existen también técnicas de inmunofluorescencia para detectar algunas proteínas del virus en los tejidos y de biología molecular, que detectan secuencias de RNA o DNA del VEB.<sup>5</sup>

### Tratamiento

Esta patología en la mayoría de las veces tiene un curso benigno y autolimitado, razón por la cual el tratamiento se enfoca en mantener el bienestar sintomático de la persona que sufre la enfermedad, mientras el cuadro desaparece.<sup>4,5</sup>

Los 3 antivirales activos frente al VEB son:

- Aciclovir
- Ganciclovir
- Foscarnet

Estos actúan inhibiendo la síntesis de DNA viral, inhibiéndola DNA polimerasa viral. Así pues, ninguno de ellos será activo en la fase latente de replicación citolítica, ya que en esta fase no se requiere DNA polimerasa viral para replicar. Así pues todas aquellas patologías desencadenadas por la replicación intracelular del VEB, por reactivación desde su estado de latencia no serán susceptibles al tratamiento antiviral.<sup>4,5</sup>

El tratamiento de elección es ganciclovir ya que es útil en casos de una enfermedad orgánica sistémica y al mismo tiempo se obtiene buena respuesta contra el VEB, caso por el cual se utilizó este tratamiento en el paciente descrito en el caso clínico. En algunos casos la infección primaria podría acompañarse de hemofagocitosis, en cuyo caso también estaría indicado el tratamiento antiviral.<sup>6</sup>

### BIBLIOGRAFÍA

1. Chacón. E.B. "Virus Epstein-Barr y Mononucleosis infecciosa: un viejo conocido". Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. Costa Rica 2010; LXVII (591):15-18. Vía web. [Consultado el 28 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2010/rmc10591d.pdf>
2. Barreales. M, Pérez. M, Meizoso. T, Garrido. M, Masedo. A, Colina. F, Solís.J.A. "Infección por el Virus de Epstein-Barr y hepatitis aguda colestásica". An Medicina Interna. Madrid 2006; 23 (10): 483-486. Vía web. [Consultado el 28 de enero de 2017]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992006001000006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992006001000006)

3. Sitki-Green D., Edwards R., Covington M., Rabb-Traub N. "Biology of Epstein-Barr Virus During Infectious Mononucleosis." *The Journal of Infectious Disease*. E.E.U.U 2004; 189 (3): 483-92. Vía web. [Consultado el 29 de enero de 2017]. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/189/3/483/819969/Biology-of-Epstein-Barr-Virus-during-Infectious>
  
4. Fica A. "Síndrome de mononucleosis infecciosa en pacientes adolescentes y adultos." *Revista Chilena de Infectología*. Santiago Chile 2003; 20 (4): 235-242. Vía web. [Consultado el 29 de enero de 2017]. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182003000400003](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003000400003)
  
5. Callan M. "The Immune Response to Epstein-Barr Virus." *Microbes and Infection*. Londres 2004; 6 (10): 937-945. Vía web. [Consultado el 29 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457904001625>
  
6. Figueras C. "Tratamiento antiviral de la infección por virus de Epstein Barr (VEB): recordatorio sobre su mecanismo de acción y sus indicaciones". *Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències*. HUVH. Barcelona 2012. Vía web. [Consultado el 16 de marzo de 2017]. Disponible en: [http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Antivirales%20en%20el%20tratamiento%20de%20VEB%20UPIIP%202012\\_0.pdf](http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Antivirales%20en%20el%20tratamiento%20de%20VEB%20UPIIP%202012_0.pdf)