

Infecção pelo vírus Epstein Barr e hepatite

Eunice Moreira¹, Ângela Machado¹, Leonilde Machado¹, Célia Xavier¹, Cláudia Monteiro¹, Joaquim Cunha¹, Cristina Garrido²

RESUMO

Introdução: A infecção pelo vírus Epstein Barr (VEB) tem uma prevalência elevada sendo mais de 90% da população mundial seropositiva. A maioria das infecções primárias pelo VEB é subclínica. As complicações agudas são raras mas potencialmente letais.

Caso clínico: Criança do sexo feminino com nove anos admitida por febre elevada com 13 dias de evolução, dor abdominal e odinofagia. Os exames auxiliares de diagnósticos foram compatíveis com hepatite vírica aguda com valores muito aumentados de transaminases. O diagnóstico de infecção pelo VEB foi confirmado pela presença de anticorpos heterófilos e marcadores serológicos.

Conclusão: Na infecção pelo VEB a lesão hepática, apesar de frequente, é habitualmente insignificante, com aumento leve e auto-limitado das transaminases, sendo raros os casos de hepatite clinicamente relevante. Os autores descrevem este caso pela inesperada gravidade das alterações hepáticas.

Palavras-chave: vírus Epstein Barr, hepatite, mononucleose infecciosa.

Nascer e Crescer 2011; 20(2): 73-75

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus Epstein Barr (VEB) é muito comum, estimando-se que mais de 90% da população tenha sido infectada.⁽¹⁾ É um vírus do grupo herpes, transmitido essencialmente através das secreções orofaríngeas. Pode apresentar um período de latência (não associado a sinais ou sintomas) em que utiliza como células hospedeiras os linfócitos T, B, células epiteliais ou miócitos. Não é habitualmente citopático mas pode alterar a função linfocitária (induzindo a replicação, prolongando a sua sobrevivência e estimulando a produção de imunoglobulinas).

A infecção primária quando surge durante a infância é quase sempre assintomática.⁽²⁾ O espectro clínico é muito diversificado, podendo causar mononucleose infecciosa, infecções das vias aéreas superiores (ou outros sinais e sintomas inespecíficos) ou, raramente, doenças linfoproliferativas, autoimunes e neoplásicas.

A mononucleose infecciosa (MNI), síndrome caracterizada pela tríada de febre (geralmente elevada), faringite ou amigdalite com exsudado e adenopatias (habitualmente cervicais e com maior envolvimento das cadeias posteriores⁽³⁾), tem como agente etiológico mais comum o VEB. Os sintomas agudos surgem após um período de incubação de quatro a oito semanas.⁽⁴⁾ O diagnóstico é presuntivo baseado na associação de sintomas típicos com a presença de linfócitos atípicos e pode ser confirmado através dos testes serológicos (inespecíficos como no caso dos anticorpos heterófilos ou específicos contra a cápside (VCA), antigénios precoces (EA) ou contra os antigénios nucleares (EBNA) do VEB).

Apesar da evolução geralmente benigna podem surgir complicações agudas graves, nomeadamente a insuficiência hepática, rotura esplénica, obstrução das vias aéreas e síndrome hematófagocítica.⁽⁵⁾ O envolvimento hepático traduz-se pela elevação leve e auto-limitada das transaminases e são raros os casos descritos de hepatite por VEB histologicamente comprovada.⁽⁶⁾ A colestase é comum mas o seu mecanismo é desconhecido, no entanto a hiperbilirrubinemia (com valores de bilirrubina superiores a 8mg/dl) ocorre em menos de 3% dos doentes.⁽⁷⁾

Os autores descrevem o caso de uma criança com forma pouco usual de lesão hepática causado pelo VEB.

CASO CLÍNICO

Rapariga de nove anos, previamente saudável, referenciada ao Serviço de Urgência por febre elevada com 13 dias de evolução associada a dores abdominais generalizadas e cefaleias. É negada sintomatologia respiratória, vômitos, alteração do trânsito intestinal, dores articulares ou mialgias.

Sem história de conviventes doentes, viagens recentes, contacto com animais ou consumo de produtos lácteos não pasteurizados.

Sem antecedentes familiares de doenças hepáticas ou do foro auto-imune.

Ao exame objectivo apresentava bom aspecto geral, sem exantemas, com adenopatias cervicais e inguinais infracentrímetricas e orofaringe ruborizada mas sem exsudado. Não foram audíveis alterações na auscultação cardíaca e pulmonar. Apresentava fígado e baço palpáveis três centímetros abaixo da grade costal, sem outras alterações na palpação abdominal. Sem sinais inflamatórios articulares. Exame neurológico normal e sinais meníngeos negativos.

¹ Serviço de Pediatria, CH Tâmega e Sousa

² Serviço de Pediatria, CH Porto

Os exames auxiliares de diagnóstico requisitados revelaram leucocitose ($19 \times 10^9/l$) com 25% de variantes de linfócitos, elevação moderada das transaminases (TGO-483 UI/l e TGP-457 UI/l), da fosfatase alcalina (FA-428 UI/l), da Gama glutamyl transferase (GGT-291 UI/l) e da desidrogenase láctica (DHL-3665 UI/l) com valores normais de bilirrubina. Na ecografia abdominal realizada à data da admissão o baço media 16,7cm e o fígado 15,4cm. A pesquisa de anticorpos heterófilos (reação de Paul-Bunell) e de anticorpos VEB -VCA (anti-cápside viral) IgG e IgM foi positiva o que confirmou o diagnóstico de mononucleose infecciosa por VEB.

Ao 26º dia de doença mantinha febre (Figura 1) e apesar de manter um razoável aspecto geral e não apresentar clínica hemorrágica é constatado um agravamento da hepatomegalia (confirmado ecograficamente), associado a aumento das enzimas de citólise hepática com valores máximos de TGO de 1745 UI/l e TGP de 1860 UI/l (Figura 2), da FA e GGT (valor máximo de 584 UI/l e 310 UI/l respectivamente), com provas de função

hepática (proteínas totais, albumina e tempo de protrombina) e níveis séricos de bilirrubina normais. Nesta altura, e perante a evolução prolongada e as alterações hepáticas, são colocadas as hipóteses de associação de coinfeção por outros agentes hepatotrópicos, hepatite autoimune ou imunodeficiência.

As serologias efectuadas (Hepatite A; Hepatite C; HIV1/2; Toxoplasma; Citomegalovírus e Herpes simplex I/II) foram negativas. A serologia da hepatite B foi compatível com vacinação prévia. O estudo imunológico humoral e celular (Imunoglobulinas A, G, M e fenotipagem dos linfócitos periféricos) não revelou alterações relevantes. Os anticorpos antiKLM1, ANA e antineutrófilo (ANCAs) foram negativos.

O doseamento de paracetamol (pedido para excluir uma possível hepatite tóxica por este fármaco) revelou um valor inferior ao terapêutico.

Ficou apirética ao 30º dia de doença.

Foi ponderado efectuar biópsia hepática mas como se verificou uma redução gradual da hepatomegalia e normalização dos parâmetros analíticos (transaminases, FA, GGT e DHL) ao fim de dois meses, tal não foi necessário.

Foi acompanhada em consulta de Pediatria durante 12 meses sem qualquer outra clínica.

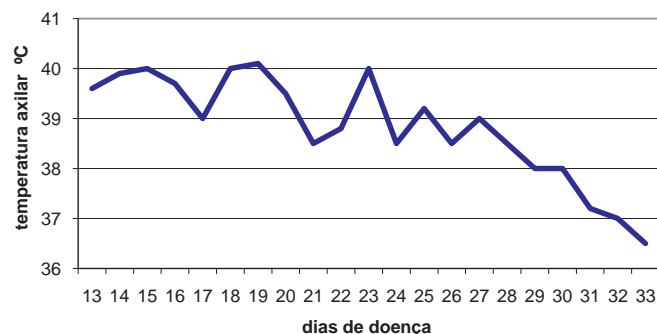


Figura 1 – Gráfico de temperatura.

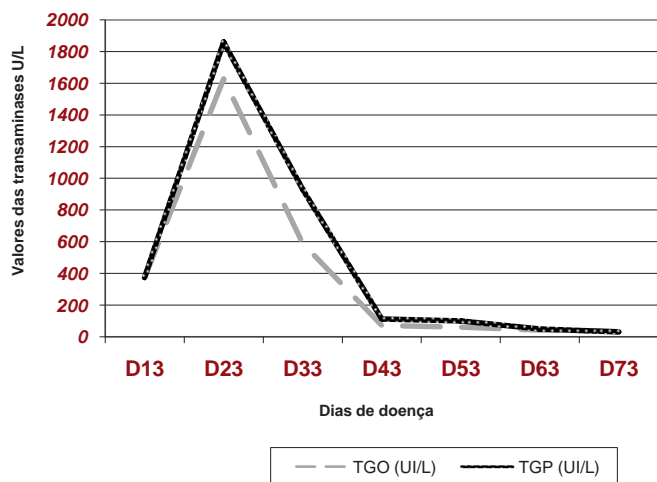


Figura 2 – Evolução dos valores das transaminases

DISCUSSÃO

O caso descrito apresenta algumas diferenças em relação à maioria dos casos publicados⁽³⁾ não só pela gravidade da lesão hepática mas também pela duração da febre. A infecção aguda sintomática pelo VEB, reconhecida clinicamente como mononucleose infecciosa, é caracterizada por febre, faringite, linfadenopatia, muitas vezes por hepatoesplenomegalia e aumento do número de células T CD8+ activadas.⁽⁸⁾ Apesar de estar descrito que os sintomas podem persistir até quatro semanas⁽⁹⁾, a febre, que resulta da produção maciça de citocinas pelas células T, raramente está presente mais do que três semanas.⁽⁸⁾

Num quadro de mononucleose os anticorpos heterófilos positivos têm uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 94% para o diagnóstico de MNI por VEB. São geralmente negativos nos síndromes mononucleósicas por VIH, herpes vírus humano tipo 6 ou *Toxoplasma gondii*.⁽¹⁰⁾ Neste caso a presença de anticorpos heterófilos e de anticorpos VEB -VCA IgG e IgM foi positiva o que confirmou o diagnóstico de mononucleose infecciosa por VEB, no entanto era importante efectuar biópsia no sentido de obtermos uma confirmação histológica de hepatite por VEB, uma vez que os casos confirmados são raros.

Geralmente esta infecção associa-se a um aumento moderado das enzimas hepatocelulares (TGO; TGP e DHL) e da FA, que ocorre com maior frequência na segunda semana de doença e resolve num período de duas a seis semanas.⁽³⁾ Ainda não é claro o mecanismo da hepatite por VEB, mas existem estudos que mostram o papel das células T infectadas pelo vírus na lesão dos hepatócitos.⁽¹¹⁾ Os valores de GGT observados sugerem também lesão dos colangiócitos.⁽⁷⁾

A elevação das transaminases a valores dez vezes superiores ao normal, como sucedeu neste caso, é rara e por esse motivo outros diagnósticos foram considerados, nomeadamente

a hepatite por paracetamol. A toxicidade por fármacos é responsável por 10% das hepatites agudas⁽⁶⁾ e o quadro clínico é semelhante ao de uma hepatite vírica.

Na literatura, a maioria dos casos descritos de hepatite fulminante associados ao VEB ocorrem em doentes imunocomprometidos, mas existem relatos de casos em doentes imunocompetentes.^(12,13) Por outro lado, existem autores que adiantam a hipótese de a infecção por VEB, ao alterar a função linfocitária, poder desencadear a hepatite autoimune.⁽¹⁴⁾ Nos casos descritos foi demonstrada a positividade dos anticorpos antiKLM1, ANA e antineutrófilo (ANCA) juntamente com evidência de seroconversão para o VEB.

Neste caso específico todos estes anticorpos foram negativos.

Geralmente é uma doença auto-limitada e o tratamento é de suporte, incluindo repouso, antipiréticos e analgésicos. A utilização de corticosteróides e anti-víricos nos casos mais severos não mostrou qualquer eficácia.⁽³⁾

EPSTEIN BARR VIRUS INFECTION AND HEPATITIS

ABSTRACT

Introduction: Epstein Barr virus (VEB) infection is very prevalent with more than 90% of adults worldwide seropositive. The majority of primary VEB infections are subclinical. Acute complications are very rare but can be fatal.

Case report: A nine-year-old girl was admitted with fever for 13 days, abdominal pain and sore throat. Laboratory results were consistent with an acute viral hepatitis with markedly elevated transaminase levels. The diagnosis of acute VEB infection was confirmed by the positive heterophilic antibody monospot assay and serological markers.

Conclusion: Although common, liver disease is usually mild with transient elevation of serum aminotransferases, and cases of severe hepatitis are rare. The authors report this case due to the unexpected severity of liver disease.

Keywords: Epstein Barr virus, hepatitis, infectious mononucleosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Sevilla J, Escudero MC, Jiménez R, González-Vicent M, Manzanares J, Garcia- Novo D, et al. Severe systemic autoimmune disease associated with Epstein-Barr virus infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26:831-3.
2. Jenson H. Epstein Barr-Virus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1062-6.
3. Crum NF. Epstein Barr virus hepatitis: case series and review. *South Med J* 2006; 99:544-7.
4. Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician* 2004; 70:1279-87.
5. Hal B Jenson. Acute Complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12:263-8.
6. Barreales M, Pérez-Carreras M, Meizoso T, Garrido M, Masedo A, Colina F, et al. Infección por el virus de Epstein-Barr y hepatitis aguda colestásica. *An Med Interna* 2006; 23:483-6.
7. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Domínguez C, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Hepatic manifestations of Epstein-Barr viral infection. *Ann Hepatol* 2005; 4:205-9.
8. Junker AK. Epstein-Barr virus. *Pediatr Rev* 2005; 26:79-85.
9. Winnie GB. Infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus infection. *eMedicine*. Disponível em: <http://www.emedicine.com>. Novembro 19, 2005.
10. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2010; 362:1993-2000.
11. Yuge A, Kinoshita E, Moriuchi M, Ohno Y, Haga H, Moriuchi H. Persistent hepatitis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:74-6.
12. Feranchak AP, Tyson RW, Narkewicz MR, Karrer FM, Sokol RJ. Fulminant Epstein-Barr viral hepatitis: orthotopic liver transplantation and review of the literature. *Liver Transpl Surg* 1998; 4:469-76.
13. Papatheodoridis GV, Delladetsima JK, Kavallierou L, Kapranos N, Tassopoulos NC. Fulminant hepatitis due to Epstein-Barr virus infection. *J Hepatol* 1995; 23:348-50.
14. Cabibi D, Scaduti S, Cacciatore M, Di Gaudio F. Epstein-Barr virus infection as a trigger of autoimmune hepatitis: case report. *Am J Infect Dis* 2008; 4:200-3.

CORRESPONDÊNCIA

Eunice Moreira
eunice.moreira@gmail.com