

Colestasis e infección por el virus de Epstein-Barr: dos nuevos casos y revisión de la bibliografía

M.J. Granados Prieto, B. Guerrero Montenegro, M. Díaz Molina, J. Maldonado Lozano
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario «Virgen de las Nieves». Granada

Resumen

Introducción: Aunque la evidencia bioquímica de afectación hepática es frecuente en el niño con mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein-Barr (VEB), la ictericia es un signo poco frecuente en la infección primaria por el VEB en los niños.

Casos clínicos: Se presentan dos casos de niños con mononucleosis infecciosa y colestasis. En la exploración presentaban ictericia, hiperemia faringoamigdal, adenopatías cervicales y hepatomegalia; los datos de laboratorio pusieron de manifiesto la elevación de bilirrubina, aminotransferasas (ALT y AST) y gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT), y la serología fue positiva para el VEB.

Métodos: Se ha realizado una investigación sistemática en las bases de datos Medline, Embase, Índice Médico Español, African Index Medicus, DARE, PEDBASE, SUMSearch y TRIP database. Las palabras clave utilizadas fueron «child», «cholestasis», «cholestasis hepatitis», «Epstein-Barr virus» e «infectious mononucleosis».

Resultados: Se identificaron cuatro artículos y la evidencia bioquímica de hepatitis colestásica estuvo presente en 7 niños y en nuestros 2 pacientes, y las alteraciones analíticas se normalizaron entre 2 semanas y 2 meses. La ecografía del hígado y las vías biliares fue normal.

Conclusiones: La elevación de la GGT en la mononucleosis infecciosa sugiere una afectación del colangiocito autolimitada e inducida por el VEB. En el diagnóstico diferencial de la ictericia causada por agentes infecciosos no se puede obviar la posible infección causada por el VEB.

Palabras clave

Colestasis, hepatitis colestásica, virus de Epstein-Barr, mononucleosis infecciosa, niño

Introducción

El virus de Epstein-Barr (VEB), un herpesvirus humano ubicuo, se ha relacionado con diferentes entidades patológicas, entre ellas la mononucleosis infecciosa, que se caracteriza por la presencia de fiebre, dolor de garganta y adenopatías¹. La elevación leve o moderada de aminotransferasas (ALT, AST) es frecuente en la mononucleosis infecciosa, pero no la presencia

Abstract

Title: Cholestasis and Epstein-Barr virus infection: two new cases and a review of the literature

Introduction: Although biochemical evidence of liver damage is frequent in children with infectious mononucleosis due to the Epstein-Barr virus (EBV), jaundice is a less frequent sign in primary EBV infection in children.

Clinical cases: The authors report two children with acute Epstein-Barr infection presenting mononucleosis with cholestasis. Examination revealed jaundice, pharyngotonsillitis, cervical adenomegaly and hepatomegaly; laboratory features showed an increase of bilirubin, ALT, AST and GGT, and EBV-VCA IgM was positive.

Methods: Studies were located using systematic searches in Medline, Embase, Índice Médico Español (Spanish Medical Index), African Index Medicus, DARE, PEDBASE, SUMSearch and TRIP, databases. The keywords used included the terms "child", "cholestasis", "cholestatic hepatitis", "Epstein-Barr virus" and "infectious mononucleosis".

Results: Four articles were identified, and biochemical evidence of cholestatic hepatitis was present in seven children and in our two patients, and all patients recovered within a period of two weeks to two months. The liver and biliary tract ultrasound examination was normal.

Conclusions: The elevation of the gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) in EBV infectious mononucleosis suggests virus-induced, self-limited cholangiocyte damage. In differential diagnosis of jaundice caused by infectious agents, one should not forget EBV.

Keywords

Cholestasis, cholestatic hepatitis, Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis, child

de ictericia (5%), que puede deberse a una colestasis o a una hemólisis inducida por el virus². Recientemente, la hepatitis inducida por el VEB ha sido reconocida como causa importante de colestasis³, si bien su presentación es infrecuente, sobre todo en la población infantil.

El objetivo de este trabajo es presentar dos casos de pacientes con hepatitis colestásica secundaria a una infección aguda

por el VEB y revisar los casos de niños afectados por esta patología publicados hasta la fecha.

Pacientes

Caso 1

Niño de 7 años de edad, sin antecedentes patológicos de interés, que presentaba desde hacía 9 días fiebre, hiporexia y dolor abdominal, y en las últimas 24 horas ictericia, orinas colúricas y vómitos. El examen físico puso de manifiesto la existencia de ictericia conjuntival y cutánea, hiperemia faringoamigdal, múltiples adenopatías laterocervicales de pequeño tamaño y hepatomegalia de 2 cm y consistencia blanda, sin esplenomegalia.

En los exámenes complementarios se obtuvieron los siguientes parámetros: ALT 158 UI/L, AST 222 UI/L, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) 169 UI/L, bilirrubina total 7,6 mg/dL, bilirrubina directa 5 mg/dL, recuento de leucocitos 13.320 células/mm³, con linfocitosis y un 20% de linfocitos atípicos; la serie roja y las plaquetas eran normales; no se obtuvieron datos de hemolisis, y el estudio de coagulación fue normal. A los 7 días habían aumentado los valores de ALT (480 UI/L), AST (327 UI/L) y GGT (246 UI/L), pero no de bilirrubina total (5,4 mg/dL) ni de bilirrubina directa (3 mg/dL); posteriormente descendieron los valores de las enzimas hepáticas de forma progresiva hasta su normalización a los 55 días. La serología fue negativa para los virus de la hepatitis A, B y C, citomegalovirus y toxoplasma, y positiva para el VEB (IgM-VCA y posteriormente IgG-VCA). La ecografía del hígado, las vías biliares, el páncreas y el bazo fue normal.

Caso 2

Mujer de 13 años de edad, sin antecedentes patológicos de interés, que presentaba desde hacía 7 días fiebre y algún vómito, y en las últimas 24 horas ictericia, orinas colúricas, astenia y decaimiento. El examen físico puso de manifiesto la existencia de ictericia en la piel y las mucosas, hiperemia faringoamigdal con exudado blanquecino-nacarado en ambas amígdalas, micropoliadenia laterocervical y hepatomegalia de 3 cm de consistencia blanda y polo de bazo.

En los exámenes complementarios se obtuvieron los siguientes parámetros: ALT 133 UI/L, AST 179 UI/L, GGT 133 UI/L, bilirrubina total 11,9 mg/dL, bilirrubina directa 6,6 mg/dL, recuento de leucocitos 10.300 células/mm³, con linfocitosis y un 15% de linfocitos atípicos; la serie roja y las plaquetas eran normales; no se obtuvieron datos de hemolisis, y el estudio de coagulación fue normal. A los 28 días se habían normalizado los valores de las enzimas hepáticas y la bilirrubina. La serología fue negativa para los virus de la hepatitis A, B y C, citomegalovirus, parvovirus B₁₉ y toxoplasma, y positiva para el VEB (IgM-VCA y posteriormente IgG-VCA). La ecografía del hígado, las vías biliares, el páncreas y el bazo fue normal.

Métodos

Para la localización de los casos de hepatitis colestásica secundaria a una infección por el VEB se realizó una investiga-

ción sistemática en las bases de datos Medline y Embase, Índice Médico Español, African Index Medicus, DARE, PEDBASE, SUMSearch y TRIP database. Para ello se utilizaron las palabras clave *child*, *cholestasis*, *cholestasis hepatitis*, *Epstein-Barr virus*, e *infectious mononucleosis*. No se limitó el idioma original de los artículos, pero sí la edad hasta los 18 años.

Resultados

Según los criterios expuestos, se identificaron cuatro artículos⁴⁻⁷ que recogían un total de 7 casos. Uno de los artículos⁴, además de los 3 casos aportados, revisaba de forma retrospectiva 54 casos de mononucleosis infecciosa: ninguno de los pacientes tuvo ictericia, si bien 11 presentaron una elevación de la GGT asociada a un incremento de la ALT en 10 pacientes. Todos los casos, incluidos los propios, presentaron una elevación de las aminotransferasas y la GGT, pero en un caso⁴ no se observó ninguna elevación de la bilirrubina ni ictericia, aunque presentó prurito. La normalización de los valores de las enzimas hepáticas se produjo entre 2 semanas y 2 meses.

Discusión

Los pacientes analizados (nueve incluidos los propios) no presentaron el cuadro típico de mononucleosis infecciosa, pero se observó siempre la presencia de linfocitos atípicos. La función hepática siempre estuvo preservada y la colestasis fue autolimitada. En todos los casos el diagnóstico se basó en los datos clínicos, la elevación de las enzimas hepáticas, la presencia de anticuerpos específicos anti-VEB y la ausencia de afectación de la vesícula y de la vía biliar.

Si bien la elevación leve o moderada de las aminotransferasas es un hecho común en la mononucleosis infecciosa, los síntomas sugerentes de colestasis (ictericia, prurito) son raros y se han descrito principalmente en el adulto³. Los 9 pacientes presentaron signos y síntomas de colestasis, 8 ictericia y 1 prurito. La colestasis se confirmó por la elevación sérica de la GGT en todos los casos, y en 3 de ellos se constató además la elevación de los ácidos biliares.

Se ha descrito que, en el curso de la mononucleosis infecciosa, la ictericia puede deberse con más frecuencia a una anemia hemolítica secundaria a la producción de anticuerpos antierytrocitarios que a la colestasis, y que la asociación de colestasis y anemia hemolítica puede llegar a ser grave y precisar un tratamiento específico^{8,9}. No se detectó la presencia de hemolisis en los pacientes revisados, si bien un caso estaba afectado de esferocitosis; cuando existen defectos de la membrana del hematíe, la infección puede incrementar la hemolisis. Uno de los casos recogidos presentaba esferocitosis⁷, y es posible que la colestasis estuviera causada por un aumento de la hemolisis inducida por la infección del VEB.

La ecografía excluyó la existencia de obstrucción de la vía biliar y/o afectación de la vesícula biliar en todos los pacien-

tes. El engrosamiento de la pared de la vesícula biliar se ha propuesto como un signo de gravedad de la mononucleosis infecciosa, y recientemente se ha descrito la colecistitis aguda no calculosa como una complicación de la mononucleosis infecciosa¹⁰, por lo que en todos nuestros pacientes estaba descartado dicho trastorno.

No se conoce el mecanismo patogénico por el cual el VEB es capaz de producir colestasis, aunque parece que podría explicarse por la inhibición de la enzima superóxido-dismutasa o por una acción directa del virus sobre el epitelio biliar. Está demostrado que los pacientes con mononucleosis infecciosa tienen anticuerpos inhibidores de la enzima superóxido-dismutasa, que neutralizarían la acción antioxidante de la enzima¹¹ y favorecerían la acumulación de los radicales libres en las células hepáticas, que causarían una lesión celular a través de la peroxidación lipídica.

Por otro lado, se ha hallado el VEB en los hepatocitos y en el epitelio biliar de pacientes con atresia de las vías biliares extrahepáticas¹², y se ha sugerido que el propio virus actuaría como desencadenante de una reacción autoinmune que dañaría el epitelio.

En conclusión, se puede decir que aunque la colestasis es un trastorno raro en el niño con mononucleosis infecciosa, el VEB debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la ictericia colestásica en la infancia. ■

Bibliografía

1. Junker AK. Epstein-Barr virus. *Pediatr Rev.* 2005; 26: 79-85.
2. Jonson HB. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr.* 2000; 12: 263-268.
3. Saukat A, Tsai HT, Rutherford R, Anania FA. Epstein-Barr virus induced hepatitis: an important cause of cholestasis. *Hepatol Res.* 2005; 33: 24-26.
4. Massei F, Palla G, Ughi C, Macchia P, Maggiore G. Cholestasis as a presenting feature of acute Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 721-722.
5. Fernández Fernández S, Centeno Jiménez M, Cilleruelo Pascual ML. Colestasis como forma atípica de presentación de infección por virus de Epstein-Barr. *An Pediatr (Barc).* 2006; 64: 284-292.
6. Conoric P, Gajovic O, Todorovic Z, Mijailovic Z. Epstein-Barr virus hepatitis associated with icterus: a case report. *Med Pregl.* 2006; 59: 179-182.
7. Valentini P, Angelone DF, Miceli Sopo S, Ngalikpima CJ, Ranno O. Cholestatic jaundice in infectious mononucleosis. *Minerva Pediatr.* 2000; 52: 5-6.
8. Baudet Arteaga JS, Mesa Lorenzo MC, Vela González M, Moreno García A, Morales González S, González Febles M, et al. Intensa ictericia en el curso de una mononucleosis infecciosa por EBV. *Rev Esp Enferm Dig.* 1996; 88: 709-711.
9. Place E, Wenzel MT, Arumugan R, Belani K, Messinger Y. Successful plasmapheresis for extreme hyperbilirubinemia caused by acute Epstein-Barr virus. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007; 29: 323-326.
10. Iaria C, Arena L, Di Maio G, Francasi MG, Leonardi MS, Famulari C, et al. Acute acalculous cholecystitis during the course of primary Epstein-Barr virus infection: a new case and a review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2008; 12: 391-395.
11. Schaade L, Meilicke R, Büttgen S, Ritter K. Manganese superoxide dismutase: inhibiting autoantibodies in cholestatic Epstein-Barr viral hepatitis. *Dtsch Med Wochenschr.* 1998; 123: 1.478-1.482.
12. Mahjoub F, Shahsiah R, Ardalan FA, Iravanloo G, Sani MN, Zarei A, et al. Detection of Epstein-Barr virus by chromogenic in situ hybridization in cases of extra-hepatic biliary atresia. *Diagn Pathol.* 2008; 3: 19.