

## Insuficiência hepática aguda secundária à infecção pelo vírus Epstein-Barr

### Acute liver failure after infection by Epstein-Barr virus

RITA CHELLY FÉLIX TAVARES,<sup>1</sup> VERONICA MELO BENEVIDES QUEIROGA,<sup>2</sup> ALESSANDRA MARIA MONT ALVERNE PIERRE,<sup>3</sup> TÍCIANA MOTA ESMERALDO,<sup>4</sup> CHRISTIANE TAKEDA,<sup>5</sup> IVELISE REGINA CANITO BRASIL<sup>6</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** A infecção pelo vírus Epstein Barr (EBV) possui prevalência elevada, com mais de 90% da população mundial soropositiva. Em geral, é doença benigna, mas pode cursar com complicações. A alteração de transaminases é comum no curso da doença, mas hepatite fulminante é complicação rara que apresenta mortalidade elevada. Relatamos o caso de paciente imunocompetente com infecção por EBV e evolução para hepatite fulminante. Diagnóstico de hepatite fulminante pelo Epstein Barr foi feito através de biópsia hepática e sorologia. Houve boa evolução, sem necessidade de transplante hepático.

**Unitermos:** Epstein-Barr, Hepatite Fulminante.

#### SUMMARY

**Introduction:** The infection by Epstein-Barr Virus (EBV) has a high prevalence with more than 90% of the global population seropositive. It is usually benign but can be associated with complications. The change of transaminases is common in the disease course, but fulminant hepatitis is a rare complication that has high

mortality. We report the case of an immunocompetent patient with EBV infection and progression to fulminant hepatitis. The diagnosis of fulminant hepatitis Epstein Barr was made by liver biopsy and serology. Evolution was good, without the need for liver transplantation.

**Keywords:** Epstein-Barr, Liver Transplantation.

#### INTRODUÇÃO

O Epstein-Barr (EBV) é um membro da família dos herpesvírus, sua infecção é muito comum e apresenta um amplo espectro clínico dependendo da imunidade do hospedeiro.<sup>1</sup> É o agente causal da mononucleose infecciosa. Na infância, a infecção geralmente é assintomática ou oligossintomática enquanto adolescentes e adultos tipicamente manifestam a tríade faringite, febre e linfadenopatia.<sup>2</sup> A evolução para hepatite fulminante é incomum.

Mais de 90% dos pacientes com mononucleose aguda elevam aminotransferases e desidrogenase láctica em 2 a 3 vezes o valor superior da normalidade.<sup>3</sup> Elevações das aminotransferases acima de 10 vezes são menos

**1.** Médica Gastroenterologista do Serviço de Transplante Hepático do Hospital Geral de Fortaleza. **2.** Médica Gastroenterologista do Serviço de Transplante Hepático do Hospital Geral de Fortaleza. **3.** Médica Gastroenterologista e Hepatologista do Serviço de Transplante Hepático do Hospital Geral de Fortaleza. **4.** Médica Gastroenterologista e Hepatologista do Transplante Hepático do Hospital Geral de Fortaleza. **5.** Médica Infectologista do Hospital Geral de Fortaleza. **6.** Médica Cirurgiã, Chefe do Serviço de Transplante Hepático do Hospital Geral de Fortaleza. **Endereço para correspondência:** Rita Chelly Félix Tavares - Rua Solón Pinheiro 560, Centro, Fortaleza, CE - CEP: 60050-040/ **e-mail:** ritachelly32@gmail.com. **Recebido em:** 08/04/2015. **Aprovado em:** 16/09/2015.

prováveis de ocorrer principalmente em imunocompetentes.<sup>4</sup> Hiperbilirrubinemia leve é encontrada em mais de 45% dos casos, mas icterícia é observada em menos de 5% dos pacientes.<sup>4,5</sup>

O diagnóstico de hepatite por EBV é baseado no quadro clínico e em dados laboratoriais. É frequente a presença de leucocitose com linfocitose atípica e mais de 50% dos pacientes têm plaquetopenia leve.<sup>6</sup> A biópsia hepática para confirmação da infecção raramente é indicada. Técnicas moleculares para detecção do EBV DNA no sangue ou na amostra do tecido hepático podem ser usadas para confirmação da etiologia.

As complicações graves da infecção por EBV são geralmente tratadas por corticosteroides, embora não haja evidência,<sup>7</sup> e o uso de antiviral nas manifestações graves de pacientes imunocompetentes também é controverso.<sup>8</sup> O transplante hepático pode ser necessário na hepatite fulminante por EBV.<sup>2</sup>

O objetivo do presente trabalho é relatar um caso raro de hepatite fulminante por EBV em paciente imunocompetente.

## RELATO DE CASO

M.M.B, 66 anos, sexo feminino, do lar, procedente de Fortaleza, internou-se no Hospital Geral de Fortaleza em 04/12/12 com queixa de adinamia. Referia ter iniciado há 2 semanas quadro de adinamia, febre baixa (38°C) e cefaleia e há 1 semana icterícia. Negava dor abdominal, prurido, colúria ou acolia fecal.

Paciente hipertensa, dislipidêmica e portadora de colecistectomia prévia. Fazia uso de Losartan, Hidroclorotiazida e Ibuprofeno esporádico. Negava etilismo e tabagismo. Na admissão, encontrava-se orientada, ictérica (+/4+), hipocorada (+/4+). Ausculta cardíaca e pulmonar fisiológicas. Abdome flácido, doloroso em hipocôndrio direito, sem visceromegalias. Presença de flapping.

Exames prévios: 29/11/12 – Hb 10,g/dl Ht 30,6% Leucócitos 12200/mm<sup>3</sup> Linfócitos 8418/mm<sup>3</sup> Plaquetas 140000/mm<sup>3</sup> Bilirrubinas totais 5,53mg/dl Bilirrubina direta 3,7mg/dl Cr1,1mg/dl Ur 27mg/dl TGO 311U/l TGP 216U/l FA

508U/l GGT 635U/l INR 1,63 TTPa 1,35. US abdome 29/11/12 – fígado de contorno, morfologia e dimensões normais, com preservação do parênquima. Ausência de dilatação de vias biliares. TC de abdome 03/12/12 – fígado de aspecto normal, esplenomegalia homogênea e ausência de dilatação de vias biliares. Foram iniciadas medidas para encefalopatia hepática (Lactulona e Metronidazol) e como paciente continuava apresentando febre, iniciado antibiótico (Tazocin e Teicoplanina). Solicitados sorologias, culturas e anticorpos para elucidar etiologia do quadro.

Paciente evoluiu estável hemodinamicamente, sem piora do nível de consciência, ficando afebril após introdução dos antibióticos que foram administrados por sete dias. Os exames durante internação mostraram: 04/12/12 – Hb 10,9g/dl Ht 34,3% Leucócitos 14790/mm<sup>3</sup> com 10947 linfócitos/mm<sup>3</sup> Plaquetas 176700/mm<sup>3</sup> Cr 1,5mg/dl Ur 37mg/dl Bilirrubina total 7,08mg/dl Bilirrubina direta 5,13 mg/dl TGO 406U/L TGP 277U/L Na 134 mEq/L INR 1,75 05/12/12 Ferritina 2120ng/ml, Índice de saturação da transferrina 23,9%, Proteínas totais 8,5g/dl, GGT 764 U/L, FA 1896U/L, LDH 1050U/L, Eletroforese de proteínas: hipergamaglobulinemia (27,5% - referência de 10,6 a 19,2, com 2,34g/dl – referência de 0,64 a 1,54). Sumário de urina – presença de urobilinogênio ++.

Sorologia para herpes IgG positivo IgM negativo, sorologia para Chagas negativo, HTLV I e II negativo, HIV I e II negativo, sorologia para Epstein-Barr IgG positivo (71,9 – referência: >20 reagente) e IgM positivo (>160 – referência: > 40 reagente). Sorologias para hepatites A, B e C negativas, Citomegalovírus IgG positivo e IgM negativo. FAN, Ac anti-mitocôndria e Ac anti-músculo liso negativos. Urinocultura e hemocultura colhidas na admissão negativas. Endoscopia Digestiva alta 06/12/12 – esofagite erosiva grau B de Los Angeles. Gastrite erosiva antral leve e duas ulcerações rasas em fórnix. US abdome 11/12/12 – aumento isolado do lobo hepático direito (16,6cm), com textura homogênea. Iniciado Prednisona 40mg ao dia que após resultado de biópsia foi retirado.

Realizado biópsia hepática que revelou fígado com arquitetura lobular e trabecular preservada, hepatócitos com focos de glicogenação nuclear e discreta esteatose em médios e grandes gotas, e focos de balonização. Moderada linfocitose sinusoidal. Tratos portais expandidos por

intenso infiltrado mononuclear, com agressão de canalículos biliares, sem hepatite de interface. Discreta colestase intercelular focal. Não são vistos granulomas. Ausência de hemofagocitose. Conclusão: sugestivo de hepatite por Epstein Baar vírus. Não se diagnostica hepatite autoimune. Houve melhora progressiva dos exames laboratoriais.

## DISCUSSÃO

A primo infecção do EBV geralmente é autolimitada, podendo-se manifestar com diversidade de sintomas. O envolvimento hepático de forma leve e transitória ocorre em cerca de 80% dos casos,<sup>9</sup> entretanto hepatite severa com elevação de 10 vezes o LSN das transaminases é rara e geralmente acomete pacientes imunossuprimidos.<sup>4</sup> Nosso relato mostra uma paciente imunocompetente de 66 anos com primo infecção que evoluiu com forma severa de hepatite.

A patogênese do EBV causando hepatite é decorrente de estímulo imunogênico e não de ação direta do vírus contra os hepatócitos. O vírus do EBV estimula a produção de linfócitos T, que uma vez infectados, produz principalmente TNF-alfa e IFN- $\gamma$  responsáveis pela injúria hepática, assim a intensidade da lesão está diretamente relacionada com o grau de replicação viral e, conseqüentemente, o número de linfócitos TCD<sup>8</sup> infectados.<sup>10</sup>

A elevação de transaminases ocorre uma semana após a infecção, com pico na segunda e normalização na terceira semana.<sup>4</sup> Nossa paciente apresentou curso mais prolongado de doença, entretanto com pico de transaminases na terceira semana. Observou-se também colestase importante, que é um evento incomum e com poucos casos descritos na literatura, sendo ainda incerto o mecanismo no qual o EBV ocasiona essa colestase.<sup>11</sup>

Um importante achado encontrado em vírus não hepatotrópicos é a presença de linfocitose no sangue periférico que é encontrado em mais de 50% dos casos, sendo demonstrado no presente relato.

Nossa paciente ainda apresentou positividade de autoanticorpos (Anti-ML) e aumento de LDH, sendo condizente com dados prévios da literatura que demonstram que o EBV pode simular uma hepatite autoimune.<sup>1</sup> Os achados

histológicos da hepatite por EBV incluem mínimo edema e vacuolização de hepatócitos, assim como infiltração de linfócitos e monócitos nas áreas periportais e presença de áreas de necrose focal nos casos mais graves.<sup>4</sup>

O tratamento adequado de complicação grave do EBV permanece um desafio para os clínicos. Nestes casos, o tratamento com corticoides parece ser satisfatório, porém faltam estudos randomizados. Terapias anti-virais com aciclovir e valciclovir demonstraram melhora das manifestações orofaríngeas, mas nenhuma evidência clínica efetiva foi obida em estudos prévios.<sup>12</sup>

Em nosso relato devido à gravidade da paciente, evolução para hepatite fulminante e presença de pico de hipergamaglobulinemia, realizamos terapia com corticoide com evolução favorável do caso, já que é descrito seu uso previamente mesmo sem dados consistentes.

## CONCLUSÃO

A infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) é muito comum e apresenta um amplo espectro clínico dependendo da imunidade do hospedeiro. Apesar de raramente evoluir com a forma fulminante de hepatite, deve ser pesquisada nos casos de etiologia indeterminada.

Não há dados prévios na literatura para definir a melhor conduta em relação a casos de hepatite grave, uma vez que são raros e de difícil estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Kajima K, Nagayama R, Hirome S, Molda T, Takikawa H, Hiko K, *et al.* Epstein-Barr vírus infection resembling autoimmune hepatitis with lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase anomaly. *J Gastroenterol.*1999;34:706-712.
2. Grott I, Mimouni D, Huerta M, *et al.* Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in Young adults. *Epidemiol Infect.*2003;131:683.
3. Rosaki S, Jones T, Verney A. Transaminases and liver function studies in infectious mononucleosis. *BMJ.*1960;1:929.

4. Gupta E, Bhatia V, Choudhary A, Rastogi A, Gupta. Epstein- Barr vírus associated acute hepatitis with cross-reacting antibodies to other herpes viruses in immunocompetent patients: report of two cases. *N. J Med Virol.*2013;85:519-523.
5. Edoute Y, Baruch Y, Lachter J, *et al.* Severe cholestatic jaundice induced by Epstein-barr virus infection in the elderly. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998;13:821.
6. Schooley A. Epstein Barr virus. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases.* Philadelphia: Churchill Livingstone,2000.
7. Ader F, Chatellier D, Le Berre R, Morand P, Fourrier F. Fulminant Epstein-Barr virus (EBV) hepatitis in a young immunocompetent subject. *Med Mal Infect.*2006;36:396-8.
8. Rafailidis PI, Mavros MN, Kapaskelis A, Falagas ME. Antiviral treatment for severe EBV infectious in apparently immunocompetent patients. *J Clin Virol.*2010;49:151-7.
9. Albornoz V, Wainstein E, Andrade A, Reyes H. 1991. Hepatitis by infectious mononucleosis. *Rev Med Chil* 119:1109-1114.
10. Hara S, Hoshino Y, Naitou T, Nagano K, Iwai M, Suzuki K, *et al.* Association of virus infected-T cell in severe hepatitis caused by primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol.* 2006;35:250-6.
11. Kimura H, Nagasaka T, Hoshino Y, Hayashi N, Tanaka N, Xu JL, Kuzushima K, Morishima T. 2001. Severe hepatitis caused by Epstein-Barr virus without infection of hepatocytes. *Hum Pathol* 32:757-762.
12. R. Pisapia, A. Mariano, A. Rianda, A. Testa, A. Oliva, L. Vincenzi; Severe EBV hepatitis treated with valganciclovir. *Infection* 2013, 41:251-254.