

Caso Clínico

Colestasis postinfección por virus de Epstein-Barr sin elevación de gamma glutamil transpeptidasa

B. GOROZARRI GALLO, A. GRANDE BENITO, R. TORRES PERAL, L. RAMOS DÍAZ, E. GONZÁLEZ SALAS,
L. EXPÓSITO ALONSO

Departamento de Pediatría. Hospital Universitario de Salamanca.

RESUMEN

El virus de Epstein-Barr es el agente responsable de la mayoría de los casos de mononucleosis infecciosa, síndrome linfoproliferativo que suele ser benigno y autolimitado, aunque puede acompañarse en ocasiones de complicaciones neurológicas, respiratorias o hematológicas. A la sintomatología clínica habitual, caracterizada por fiebre, malestar general, odinofagia y adenopatías generalizadas, es frecuente que se asocie una hepatopatía subclínica, caracterizada en el niño por un leve y transitorio aumento de las transaminasas. A diferencia del adulto, en el niño, la existencia de un síndrome colestásico es excepcional.

Presentamos el caso clínico de una niña de 6 años que presenta una colestasis clínico-bioquímica en el curso de una infección aguda por el virus de Epstein-Barr, en la que destaca la normalidad de las cifras de gamma glutamil transpeptidasa durante toda la evolución de su proceso.

Palabras clave: Colestasis con GGT normal; Infección por virus Epstein-Barr.

ABSTRACT

The Epstein-Barr virus is the responsible agent for most of the cases of infectious mononucleosis, a lymphoproliferative syndrome that is generally benign and self-limited, although it may sometimes be accompanied by neurological, respiratory or hematological complications. Frequently,

it is frequent to find that subclinical liver disease, characterized in the child by mild and transitory increase of transaminases is associated to the usual clinical symptoms, characterized by fever, general malaise, odinophagia and generalized abnormal lymph nodes. On the contrary to the adult, the existence of a cholestatic syndrome in the child is rare.

We present the case of a 6-year old girl who presented a clinical-biochemical cholestasis during an acute infection due to Epstein-Barr virus in which the normality of the gamma glutamyl transpeptidase values during the entire course stands out.

Key words: Cholestasis with normal GGT; Virus Epstein Barr Infection.

INTRODUCCIÓN

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un virus DNA de la familia de los herpes virus, caracterizado por su capacidad de permanecer latente e inducir inclusiones intranucleares en las células que infecta. El único huésped conocido es el hombre quien lo adquiere vía orofaríngea por medio de la saliva en contacto íntimo y desde donde se disemina por el sistema linforreticular estimulando la inmunidad celular y humoral⁽¹⁾.

La primoinfección en niños menores de 4 años suele ser asintomática o indistinguible de otras infecciones víricas de la infancia, mientras que en el niño mayor y en el adolescente se suele manifestar como una "mononucleosis infec-

Correspondencia: Dra. Begoña Gorozarri Gallo. Hospital Universitario de Salamanca. Departamento de Pediatría.

Pº S. Vicente, 58. 37007 Salamanca

Correo electrónico: begosakis@hotmail.com.

Comunicación presentada en la Reunión de Primavera de la SCCALP celebrada en Salamanca los días 24 y 25 de abril de 2009.

© 2010 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.



Figura 1. Ictericia conjuntival.



Figura 2. Lesiones por rascado.

ciosa", caracterizada por la presencia de fiebre, amigdalitis, adenopatías, hepatoesplenomegalia y molestias abdominales. En la mayoría de los casos, cursa con una afectación hepática subclínica consistente en una elevación leve y auto-limitada de enzimas hepáticas que tienden a normalizarse en torno a las 4 semanas

La confirmación diagnóstica se realiza mediante estudio serológico determinando anticuerpos específicos frente a la cápside viral (Ig M e Ig G frente a VCA) y mediante determinación de anticuerpos heterófilos con el test de detección rápida, aunque el virus también puede detectarse en los tejidos mediante inmunohistoquímica o por técnicas de biología molecular^(1,3).

Los síntomas sugerentes de colestasis como ictericia o prurito, son raros en la edad pediátrica y sí más característicos en la edad adulta.

A continuación, describimos el caso de una niña de 6 años como forma de presentación atípica de infección por VEB en la que además destacaba, junto a un síndrome colestásico clínico-bioquímico, la normalidad de las cifras de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT)⁽²⁾.

CASO CLÍNICO

Niña de 6 años sin antecedentes familiares y personales de interés, que acude a urgencias por comenzar el día anterior con deposiciones blandas hipocólicas e ictericia en cara y escleras. Afebril desde hace 24 horas (previamente una semana con hipertermia). Desde hace varios días presenta orina colúrica, astenia e hiporexia.

En la exploración física tiene un buen estado general, con marcada ictericia de piel en cara, tronco y abdomen, así como en conjuntivas (Fig. 1); microadenias laterocervicales e inguinales, hepatomegalia no dolorosa de 1 cm y esplenomegalia de 3 cm; lesiones por rascado en abdomen y extremidades (Fig. 2). El resto de la exploración es normal.

Se realizó un estudio bioquímico que reveló leve aumento de transaminasas (AST 60, ALT 57 U/L) e hiperbilirrubinemia (7,20 mg/dl) sobre todo a expensas de la fracción directa (6,6 mg/dl), con FA 241 U/L y cifra de GGT normal (33 U/L). No había repercusión en la función hepática con estudio de coagulación normal, excluyéndose una posible anemia hemolítica al presentar una serie roja sin alteraciones. La serie blanca mostraba una leucocitosis de 14.030/ μ l con linfomonocitosis (10.420 linfocitos y 1.360 monocitos) y los reactantes de fase aguda fueron normales. El análisis de orina reveló coluria.

En el curso de su evolución presenta un marcado prurito con extensas lesiones de rascado, manifestándose un incremento sobre el valor previo de la bilirrubina total (9,90 mg/dl) a expensas de la fracción directa (7,80 mg/dl); transaminasas AST 40 y ALT 32 U/L, FA 283 U/L, manteniéndose en valores normales la cifra de GGT (21 U/L); sin cambios en el resto de parámetros bioquímicos. Tendencia a la normalización de la fórmula con 14.850 leucocitos/ μ l, 8.320 linfocitos y 750 monocitos; reticulocitos normales (4,1%). La función hepática permanece conservada: perfil lipídico discretamente elevado (colesterol total 202 mg/dl, triglicéridos 260 mg/dl) con proteinograma y coagulación normales. Anticuerpos de hepatitis autoinmune, ceruloplasmina sérica, alfa1-antitripsina y anticuerpos frente a enfermedad celíaca normales.

TABLA I. EVOLUCIÓN ANALÍTICA DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA.

	Diagnóstico	1ª sem.	4ª-5ª sem	7ª sem.	17ª sem.	33ª sem.
AST (U/L)	60	40	57	183	54	47
ALT (U/L)	57	32	54	211	112	56
GGT (U/L)	33	21	15	18	15	13
FA (U/L)	241	283	352	291	240	225
Bi total (mg/dl)	7.20	9.90	12.1	3.8	0.6	0.7
Bi directa (mg/dl)	6.6	7.8	9	2.6	0	0

Se realizó un estudio serológico para toxoplasmosis y virus hepatotropos (VHA, VHB, VHC, VHS, CMV y VEB), siendo positivas IgM e IgG para VCA del VEB, así como un test rápido para detección de anticuerpos heterófilos (Monosción®), que fue negativo inicialmente, positivizándose 7 días después.

Se lleva a cabo un estudio de imagen mediante ecografía abdominal, que es informada como hígado discretamente aumentado de tamaño con vía intrahepática y extrahepática normal.

En el seguimiento de la paciente se realiza un nuevo control analítico con una bilirrubina total de 12,10 mg/dl y una fracción de bilirrubina conjugada de 9 mg/dl; las transaminasas permanecían levemente incrementadas (AST 57, ALT 54 U/L), la FA era de 352 y la GGT de 15 U/L, dentro de la normalidad; fórmula normal sin otros hallazgos. Se inicia tratamiento con ácido ursodesoxicólico (Ursochol®) a 10 mg/kg/día.

Al tercer día tras el alta experimenta una clara mejoría clínica y se evidencia un descenso progresivo desde entonces de la bilirrubina sérica hasta 3,8 mg/dl con 2,6 mg/dl de bilirrubina conjugada, alcanzando valores normales en los controles posteriores (3º y 6º meses posteriores al alta). Por ello se retira el tratamiento con ácido ursodesoxicólico, tras desaparecer el prurito; la FA fue de 291, 240 y 225 U/L respectivamente y la GGT permaneció en parámetros normales (18, 15 y 13 U/L) con un incremento en las cifras de transaminasas: AST 183, ALT 211 U/L que tienden a normalizarse después (AST 54, 47 y ALT 112, 56 U/L), sin signos de insuficiencia hepática en ningún momento. La evolución analítica de la función hepática puede apreciarse en la Tabla I.

DISCUSIÓN

El término colestasis puede definirse como una reducción del flujo biliar canalicular debido a una alteración en la formación del mismo por el hepatocito, o a una obstrucción

de la vía excretora. Aunque hablar de colestasis implica disminución del flujo biliar y aumento de ácidos biliares en suero, en la clínica se va a diagnosticar por el aumento de la bilirrubina directa (más de 1,5-2 mg/dl o más del 5-20% de la bilirrubina total) junto con la sintomatología de ictericia, acolia/hipocolia, coluria y prurito⁽²⁾. La hepatitis colestásica es una forma infrecuente de evolución de hepatitis aguda; en la mayoría de estas, suele ser secundaria a infección por virus de la hepatitis A (VHA), aunque puede tener otras etiologías, siendo en el niño la infección por el virus de Epstein-Barr una de las posibles causas de su presentación, si bien a diferencia del adulto se considera poco habitual.

Clínicamente se caracteriza por ictericia prolongada de duración variable (menor en niños que en adultos), prurito y cifras elevadas de bilirrubina sérica con predominio de la fracción directa. Tiene una evolución favorable en el caso de las hepatitis virales, siendo innecesaria generalmente la biopsia hepática salvo en el caso de que existan indicios de cronicidad o presencia de autoanticuerpos⁽⁴⁾.

Aunque es bien conocido que la afectación hepática en forma de leve aumento de las transaminasas es muy frecuente en la infección por VEB, síntomas sugerentes de colestasis como ictericia o prurito son raros y más característicos de la población adulta⁽²⁾. En una revisión de casos ocurridos entre 1966 y 2004 (bases de datos EMBASE y MEDLINE), realizada en septiembre de 2005, se encontraron 24 casos de colestasis en enfermos de mononucleosis infecciosa incluyendo adultos y niños.

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 (linfocitos T y células natural-killer), reactivas a la proliferación de linfocitos B inducida por el VEB, podrían estar implicadas en la necrosis hepatocelular^(2,5). 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⁽⁶⁾.

Por tanto, esta paciente es una manifestación poco usual de una infección frecuente en la que paradójicamente no se evidencia incremento en las cifras de los enzimas de colestasis GGT y FA (discreta elevación de la segunda, que se aproxima a las cifras normales de un niño de esta edad), pero sí clínica compatible con prurito intenso y cifras de bilirrubina sérica marcadamente elevadas a expensas, fundamentalmente, de su forma conjugada, lo que queda constatado en las pruebas analíticas.

Descartado el déficit congénito de GGT, rara enfermedad autosómica recesiva con GGT indetectable, cuatro procesos se describen como colestasis con GGT normal: colestasis gravídica, colestasis por anticonceptivos orales, hepatitis colestásica por virus A y las colestasis intrahepáticas familiares (CIFP). No encuadrable nuestra paciente en ninguno de los tres primeros grupos, ni por la edad de presentación, tampoco en las formas CIFP 1 y 2 por la edad de presentación, podría tratarse de un primer episodio de la denominada *colestasis intrahepática recurrente benigna (BRIC)*, entidad que se caracteriza por episodios agudos intermitentes de ictericia y prurito, con GGT normal (no se eleva por el bajo nivel de sales en bilis y el menor efecto detergente de estas con respecto a otras colestasis clásicas), que se resuelven espontáneamente y con normalidad clínico-analítica en las intercrisis⁽⁷⁻¹¹⁾. Dado que las recurrencias pueden ser desencadenadas por infecciones, nuestra paciente podría padecer dicha entidad clínica y solo la evolución posterior nos lo confirmará.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barreales M, Pérez-Carreras M, Meizoso T, Garrido M, Masedo A, Colina F, Solís JA. Infección por el virus de Epstein-Barr y hepatitis aguda colestásica. *An Med Interna* 2006; 23: 483-486.
2. Fernández Fernández S, Centeno Jiménez M, Cilleruelo Pascual ML. Colestasis como forma atípica de presentación de infección por virus de Epstein-Barr. *An Pediatr* 2006; 64(3): 284-92.
3. Alberto Fica C. Síndrome de mononucleosis infecciosa en pacientes adolescentes y adultos. *Rev Chil Infect* 2003; 20(4): 235-242.
4. Molina Merino A, Martínez-Huguet F, Asensi Monzó M^aT, Brines Solanes J, Codoñer Franch P. Hepatitis de tipo colestasico en la infancia. *An Pediatr* 1998; 49: 225-229.
5. Méndez-Sánchez N, Uribe M. Infectious mononucleosis hepatitis: a case-report. *Ann Hepatol* 2004; 3: 75-76.
6. Hinedi TB, Koff RS. Cholestatic hepatitis induced by Epstein-Barr virus infection in an adult. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 539-541.
7. Albuquerque Miranda M, Vargas Cárdenas G, Lozano Miranda Z, Reyes Mugruza T, Li Torres W, Valdivia Roldán M. Colestasis Intrahepática Benigna Recurrente y su Progresión a Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva. *Rev Gastroenterol Perú* 2008; 28: 183-188.
8. Hierro L, Jara P. Colestasis infantil y transportadores biliares. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 388-395
9. Papadaki HA, Kosteas T. Low serum gamma-glutamyltranspeptidase in patients with chronic idiopathic neutropenia is not implicated in the pathophysiology of the disease. *Haematologica* 2007; 88(11): 157-158.
10. Barrio J, Castiella A. Colestasis intrahepática recurrente benigna. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93(1): 54-63.
11. Luketic V. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 133-149.