

Primo-infecção pelo Vírus Epstein-Barr

Forma menos vulgar de apresentação

Cristina Valente¹
 M. João Faria¹
 Luís Trindade¹
 M. S. José Barros²
 A. A. Vieira²

Centro Hospitalar de Coimbra, Serviço de Doenças Infecciosas (Dir: Dr.^a M. Teresa Barreto)

¹ Internos da Especialidade de Infeciologia

² Assistentes Hospitalares de Infeciologia

INTRODUÇÃO

A Mononucleose Infecciosa (MI) é uma doença linfoproliferativa, autolimitada, com ampla variedade de formas de apresentação e mais frequente em crianças e adultos jovens. Esta doença infecciosa viral, tem habitualmente uma evolução benigna, sendo muitas vezes assintomática naquela idade, ao contrário do que se passa na idade adulta, em que ela se torna clinicamente aparente em mais de metade dos casos.

A hepatite, no decurso desta entidade nosológica, é habitualmente subclínica sem evidência de evolução para hepatite crónica e sem alterações histológicas específicas na maioria das vezes. Apesar de pouco frequentes há referidas na literatura, formas em que a hepatite é o modo de apresentação, o que nos leva a pensar noutras situações de prognóstico mais reservado.

CASO CLÍNICO

J.R.C., sexo masculino, 32 anos de idade, raça branca, pintor, natural e residente em Figueiró dos Vinhos.

Recorre ao Serviço de Urgência por febre, cefaleias, mialgias, tosse pouco produtiva e tonturas desde uma semana antes. O doente foi medicado inicialmente pelo médico assistente com Amoxicilina e Ácido Clavulânico, não referindo melhoria, razão porque ao 4.º dia, o mesmo clínico lhe prescreve Doxiciclina 100mg 2id. Nessa altura há um agravamento de quadro clínico com instalação de anorexia, colúria, acolia e episódios de vómitos alimentares.

Serviço de Urgência (1.2.91)

Apresentava-se febril (38°C), com coloração ligeiramente ictérica das escleróticas e abdómen depressível, indolor com hepatomegalia de 3cm abaixo do rebordo costal.

Analicamente apresentava:

Hemograma com 4.700 leucócitos (N-55%; L-37%), Plaquetas - 101.000 e restantes parâmetros normais. Da Bioquímica (Unidades SI) salientam-se: FA - 814; AST -131; ALT - 200; DHL - 1320. VS - 50mm 1.ªH.; RX Tórax PA - sem alterações.

Os seus antecedentes pessoais eram irrelevantes e no inquérito epidemiológico negava transfusões, injeções, utilização de drogas ev., contactos com animais, ingestão de água não potável ou alimentos contaminados; fazia referência à utilização de novas tintas em ambiente fechado, seis dias antes do início da sintomatologia.

O doente é internado no Serviço de Infecciosas (2.2.91) para esclarecimento do quadro clínico (Fig. 1).

É instituída antibioterapia inicialmente com Penicilina G potássica 1.000.000 U ev 4/4h, que fez durante 7 dias e depois com Cefotaxime 1gr ev 6/6h por persistência da temperatura elevada.

Nesta altura continuava com mialgias intensas, cefaleias, odinofagia e sudorese nocturna; nesta data (8.º dia de internamento) surgem duas pequenas adenomegalias submaxilar e supraclavicular indolores. Dos exames complementares realizados salientam-se:

- Ecografia Abdominal — «hepatomegalia ligeira de ecoestrutura normal, baço aumentado de volume, sem outras alterações».
- VS - 64mm 1.ªH.

Primo-infecção pelo Vírus Epstein-Barr

Forma menos vulgar de apresentação

Cristina Valente¹
M. João Faria¹
Luís Trindade¹
M. S. José Barros²
A. A. Vieira²

Centro Hospitalar de Coimbra, Serviço de Doenças Infecciosas (Dir: Dr.^a M. Teresa Barreto)

¹ Internos da Especialidade de Infeciologia

² Assistentes Hospitalares de Infeciologia

INTRODUÇÃO

A Mononucleose Infecciosa (MI) é uma doença linfoproliferativa, autolimitada, com ampla variedade de formas de apresentação e mais frequente em crianças e adultos jovens. Esta doença infecciosa viral, tem habitualmente uma evolução benigna, sendo muitas vezes assintomática naquela idade, ao contrário do que se passa na idade adulta, em que ela se torna clinicamente aparente em mais de metade dos casos.

A hepatite, no decurso desta entidade nosológica, é habitualmente subclínica sem evidência de evolução para hepatite crónica e sem alterações histológicas específicas na maioria das vezes. Apesar de pouco frequentes há referidas na literatura, formas em que a hepatite é o modo de apresentação, o que nos leva a pensar noutras situações de prognóstico mais reservado.

CASO CLÍNICO

J.R.C., sexo masculino, 32 anos de idade, raça branca, pintor, natural e residente em Figueiró dos Vinhos.

Recorre ao Serviço de Urgência por febre, cefaleias, mialgias, tosse pouco produtiva e tonturas desde uma semana antes. O doente foi medicado inicialmente pelo médico assistente com Amoxicilina e Ácido Clavulânico, não referindo melhoria, razão porque ao 4.º dia, o mesmo clínico lhe prescreve Doxiciclina 100mg 2id. Nessa altura há um agravamento de quadro clínico com instalação de anorexia, colúria, acolia e episódios de vômitos alimentares.

Serviço de Urgência (1.2.91)

Apresentava-se febril (38°C), com coloração ligeiramente ictérica das escleróticas e abdómen depressível, indolor com hepatomegalia de 3cm abaixo do rebordo costal.

Analicamente apresentava:

Hemograma com 4.700 leucócitos (N-55%; L-37%), Plaquetas - 101.000 e restantes parâmetros normais. Da Bioquímica (Unidades SI) salientam-se: FA - 814; AST -131; ALT - 200; DHL - 1320. VS - 50mm 1.ªH.; RX Tórax PA - sem alterações.

Os seus antecedentes pessoais eram irrelevantes e no inquérito epidemiológico negava transfusões, injeções, utilização de drogas ev., contactos com animais, ingestão de água não potável ou alimentos contaminados; fazia referência à utilização de novas tintas em ambiente fechado, seis dias antes do início da sintomatologia.

O doente é internado no Serviço de Infecciosas (2.2.91) para esclarecimento do quadro clínico (Fig. 1).

É instituída antibioterapia inicialmente com Penicilina G potássica 1.000.000 U ev 4/4h, que fez durante 7 dias e depois com Cefotaxime 1gr ev 6/6h por persistência da temperatura elevada.

Nesta altura continuava com mialgias intensas, cefaleias, odinofagia e sudorese nocturna; nesta data (8.º dia de internamento) surgem duas pequenas adenomegalias submaxilar e supraclavicular indolores. Dos exames complementares realizados salientam-se:

- Ecografia Abdominal — «hepatomegalia ligeira de ecoestrutura normal, baço aumentado de volume, sem outras alterações».
- VS - 64mm 1.ªH.

MÊS FEVEREIRO

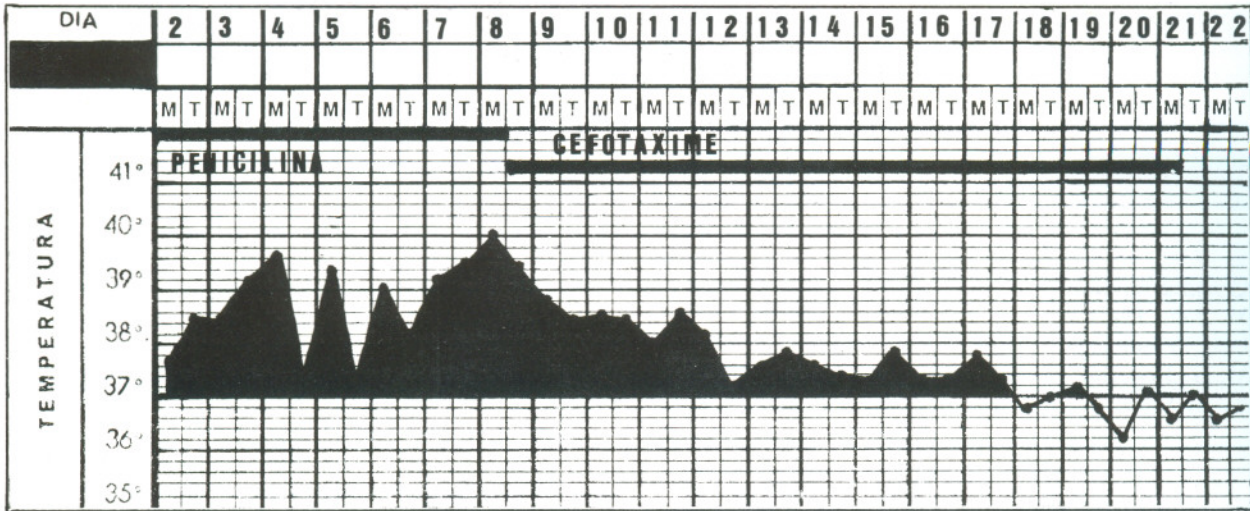


Figura 1

- Hemoculturas - negativas.
- R. Widal e R. Wright - negativas.
- Pesquisa de Leptospira no sangue e urina - negativos.
- VHA, VHB, VHC - negativos.
- Proteinograma electroforético - normal.
- Tuberculina a 3U - negativa.
- 5 'nucleotidase - 18,3; AFP - indoseável.
- Serologias VIH, VDRL, Weil - Félix - negativas.
- Doseamento de chumbo no sangue e urina - normal.
- Serologias para Leptospira, Febre Q, TORCH-negativas (2 amostras de soro).
- Evolução analítica: Figuras 2, 3, 4 e Quadro I.
- Serologia para EBV:
 1.^a amostra (6.2.91) - IgG - 1,4 - IgM - 3,0
 2.^a amostra (26.2.91) - IgG - 1,7 IgM - 2,8
 (Sugestivo de infecção recente)

QUADRO I

Leucograma	1.º Dia	8.º Dia	13.º Dia	19.º Dia
Leucócitos	4700	5700	7300	9300
Neutrófilos	55%	57%	26%	26%
Linfócitos	36.8%	31%	62%	64.5%
Plaquetas	101000	179000	198000	219000 (estragação com MN atípicos)

Evolução Clínica

O doente teve alta ao 21.º dia sem queixas, apirético, apresentando nesta altura uma elevação discreta das provas hepáticas. Foi observado posteriormente em consulta externa e reavaliado em Dezembro de 1992, no sentido de ser realizada uma Biópsia hepática que o doente recusou. O controlo analítico foi normal, bem como a Ecografia Abdominal.

A serologia para VHC foi negativa e a presença de IgG do anti VCA-EBV revelou Imunidade.

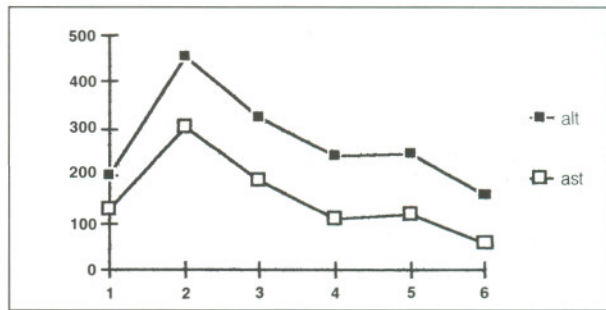


Figura 2

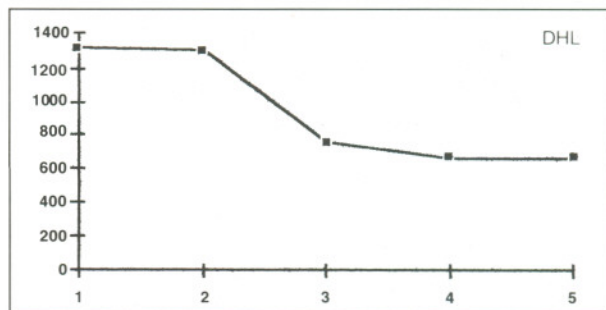


Figura 3

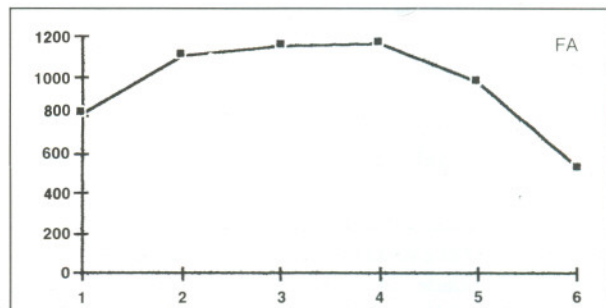


Figura 4

COMENTÁRIOS

A infecção primária pelo VEB, é habitualmente subclínica,^{1, 2} seguida de seroconversão³ mas podendo simular outras situações infecciosas nomeadamente hepatites A ou B.⁴

Este vírus infecta a maior parte da população, mas a idade da primoinfecção depende das condições socioeconómicas,^{5, 6} sendo a exposição mais tardia em países mais favorecidos. Cerca de 80-90% dos indivíduos com mais de 20 anos, têm anticorpos anti-VEB no soro.²

A apresentação desta infecção particularmente no adulto, pode dar-se com febre e desconforto no quadrante superior do abdómen, podendo estar ausentes a faringite e a linfadenopatia,⁴ tal como ocorreu com este doente.

Existem também formas atípicas de MI com lesões viscerais, envolvendo o SNC, coração, fígado, pulmões, baço e sistema hematopoético.⁷

Na infecção aguda pelo VEB, o atingimento hepático é constante,^{1, 8, 9, 10} ocorrendo em cerca de 95% dos casos,¹¹ embora a hepatite seja na maioria das vezes assintomática ou subclínica e mesmo rara na ausência de outras características da MI.¹³ No caso descrito, houve um aumento considerável das transaminases, na ausência da tríade clássica desta virose.¹

Ocasionalmente em indivíduos mais velhos, a hepatite pode ser a forma predominante, podendo simular outras hepatites,¹⁴ situação essa que ocorreu neste doente e que levou os autores a um atraso do diagnóstico.

A hiperbilirrubinemia é habitualmente moderada,¹⁵ ocorrendo em metade dos casos.⁴ As transaminases elevam-se em cerca de 10-80% das MI,^{2, 4, 5, 8, 16, 17} havendo desde um aumento moderado⁸ até cerca de vinte vezes o valor normal,^{4, 8, 13, 16} sendo de qualquer modo valores inferiores àqueles encontrados nos estadios iniciais de uma hepatite viral aguda.⁴ Neste doente a Fosfatase alcalina atingiu um valor de 1172 (Unidades SI), apesar deste parâmetro bioquímico aumentar apenas ligeiramente e em cerca de um terço dos casos.^{8, 13} As alterações das provas hepáticas são detectáveis entre a 2.^a e a 4.^a semana, atingindo valores máximos por volta da 2.^a normalizando por volta da 5.^a semana.^{10, 12}

A necrose hepática aguda fetal é uma complicação rara,⁴ podendo no entanto ocorrer em indivíduos imunocom-

prometidos.^{2, 18} As lesões histológicas são evocadoras mas não específicas,² mostrando a biópsia hepática, alterações entre o 5.^o - 13.^o dia.⁴ A arquitectura do fígado é habitualmente preservada,^{2, 8} e as lesões dos espaços-porta assemelham-se às observadas no início das hepatites A, B, e NA-NB; os sinusóides e os espaços-porta apresentam-se cheios de células mononucleares¹⁹ com proliferação das células de Kupffer.^{4, 8} As alterações histológicas desaparecem habitualmente ao fim de algum tempo, permanecendo intacta a arquitectura lobular.¹⁰ Após a recuperação clínica as células anormais desaparecem embora isso possa levar até 8 meses.⁴

A responsabilidade do VEB na doença hepática crónica ainda não foi demonstrada,^{2, 12} referindo a maioria dos autores que a hepatite crónica e a cirrose não constituem sequelas.^{4, 13, 14, 20} Apesar do que atrás foi dito, o VEB já foi citado como causa provável de granulomas hepáticos.²¹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Perante uma elevação significativa das transaminases, sem a presença dos marcadores A, B ou C, no soro, tentativas devem ser feitas no sentido de excluir a hepatite por VEB, como causa de disfunção hepática,^{6, 11} depois de ter em conta que outros vírus tais como o CMV e VHSI e 2 podem ser responsáveis,¹⁶ não pela sua gravidade, mas sim pelo facto de nos levar a estabelecer diagnósticos diferenciais com outras situações, obrigando por vezes a internamentos mais prolongados.

Um quadro clínico com febre e icterícia, não atribuível às hepatites referidas ou a doença biliar, deve fazer-nos pensar também numa infecção pelo VEB, especialmente em adultos, em que poucas vezes existe a faringite e linfadenopatia como principal manifestação e em que a Fosfatase alcalina esteja desproporcionalmente elevada.¹⁴ Sempre que diagnosticada uma hepatite por VEB, é importante ter a certeza de que não houve evolução para a cronicidade.¹⁴

Correspondência

CRISTINA VALENTE
Serviço de Doenças Infecciosas
Centro Hospitalar de Coimbra
3000 COIMBRA

RESUMO

O Vírus Epstein-Barr é o agente responsável pela Mononucleose Infecciosa, que tem habitualmente uma evolução benigna, sendo raras as complicações.

Uma dessas complicações é a hepatite, apontada na literatura como ligeira e sem consequências e sendo raramente a primeira manifestação.

Vêm por isso os autores apresentar um caso clínico de Mononucleose Infecciosa que teve como forma de apresentação, uma Hepatite de certa gravidade, levando os autores a estabelecer o diagnóstico diferencial com outras formas de hepatite mais frequentes na clínica.

O diagnóstico foi baseado tardiamente na clínica e na serologia excluindo-se muitas outras causas de doenças, que podem ter atingimento hepático, no decurso da sua evolução.

RÉSUMÉ

Dans le cas décrit, les auteurs ont diagnostiqué une forme rare de mononucléose infectieuse, sur un individu, du sexe masculin, âgé de 32 ans, peintre, présentant un cadre de fièvre, myalgies, céphalées, tousser, anorexie jaune l'urine foncé, acholie et vomissements.

Après une thérapeutique antibiotique sans succès, le patient a été hospitalisé, pour des examens qui ont permis d'arriver à un diagnostic différentiel d'hépatite qui, après des recherches complémentaires, a permis de conclure pour le diagnostic d'hépatite par EBV.

Considérant la rareté de cette pathologie, les auteurs ont fait une révision de littérature concernant ce sujet.

BIBLIOGRAFIA

- Schooley, RT — Epstein-Barr Virus Infections, including Infectious - Mononucleosis; Harrison's - Principle of Internal Medicine, 12.^a ed: 689-92.
- Chavoutier; Uzzan, F — Affections virales hépatiques; EMC -Foie - Pancreas; 10: 1988; 7015 B 60.
- Epstein, MA; Achong, BG — Various forms of EBV infection in man: Established facts and a general concept; *The Lancet*, 1973; vol. 2; n.º 7833: 836-839.
- Sherlock, S — Hepatite viral; Doenças do Fígado e do Sistema Biliar, 1991: 239-40.
- Huraux, JM; Nicolas, JC; Agut, H — Le Virus Epstein - Barr - Virologie - Flammarion, 1985: 102-12.
- Seigneurim, J-M — Infections à virus Epstein-Barr-EMC (Paris), *Maladies Infectieuses*, 1993; 8-071-A10, 4-310-A30.
- Duarte, N; Galvão, M; Araújo, FC — Anemia hemolítica no decurso da Mononucleose Infecciosa. *Rev. Port D Inf*, 1986; ano 9; n.º 3: 135-8.
- Miguet, JP; Coaquette, A; Bresson-Hadni, S — Les autres hépatites à virus; *Rev Prat*, 1990; 40 (18): 1656 - 9.
- Buffet, C — Hépatite à virus - Épidémiologie, diagnostic, évolution et pronostic. Principes du traitement préventif et curatif; *Rev Prat* (Paris), 1988; 38, 28: 2101-6.
- Christie, AB — Infectious Mononucleosis — Infectious Diseases — Epidemiology and Clinical practice, 1974: 964-79.
- Donhuijsen - Ant, R; Abken, H; Westerhausen, M; Küpper, J; Miller, B; Knieriem, HJ; Haefelin, DN — Aggressive hepatitis in a patient with acute myeloid leukaemia during complete remission and detection of EBV DNA in a liver biopsy; *British Journal of Haematology*, 1980; vol 76; n.º 4: 557-8.
- Rosalki, SB; Jones TG; Verney, AF — Transaminase and Liver — function studies in Infectious Monocleueosis; *Brit Med Journal*, 1960; 1: 929-32.
- Jacobson, IM; Gang, DL; Schapiro, RH — Epstein-Barr Viral hepatitis: An unusual case and review of the literature; *Am Journal of Gastro*, 1984; vol 79; n.º 8: 628-32.
- Ergun, CA; Miskovitz, PF — Viral hepatitis - The new ABC's; *Postgraduate Medicine*, 1990; vol 88; n.º 5: 69-76.
- Pilly, E — Infections a Virus D'Epstein-Barr. *Maladies Infectieuses*, 1988: 302-5.
- Markin, RS; Linder, J; Zuerlein, K; Mroczek, E; Grierson, HL; Brichacek, B; Purtilo, DT — Hepatitis in Fatal Infectious Mononucleosis; *Gastroenterology*, 1987; 93: 1210-7.
- Sohier, R — Mononucléose infectieuse et Syndromes mononucléosiques; EMC - *Maladies Infectieuses*, 3 - 1991; 8070 K10.
- Langnas, AN; Castaldo, P; Markin, RS; Stratta, RJ; Wood, RP; Shaw, BW — The spectrum of Epstein-Barr virus Infection with hepatitis following liver transplantation; *Transplantation Proceedings*, 1991; vol 23; n.º 1: 1513-14.
- Putillo, DT — Fatal Infectious Mononucleosis; *The New England Journal of Medicine*, 1980; vol 303, n.º 3: 159-60.
- Schooley, RT; Dolin R — Epstein-Barr virús (Infectious Mononucleosis) - Mandell - Principles and Praticce of Infectious Diseases, 1990: 1172-85.
- Biest, S; Schubert, TT — Chronic EBV Infection. A cause of granulomatous hepatitis?; *J Clin Gastroenterology*, 1989; 11 (3): 343-6.
- Lunel - Fiabiani, F — Le diagnostic des hépatites virales en 1991; *Rev Prat* (Paris), 1991; 41, 4: 315-23.

SUMMARY

The authors describe a case of a man, 32 years old, painter, that was admitted into the Infectious Diseases ward, with fever, mialgias, headaches, dry cough that had begun seven days earlier and also with anorexia, coluria, acolia and vomiting. An antibiotic was prescribed with no resolution of the situation.

Minimal hepatomegaly and splenomegaly was noticed and there was a significative increase in the blood analysis of the hepatic function.

A diferencial diagnosis of hepatitis was made and only after a lengthy research, it was concluded that it was an hepatitis caused by EBV.

It is an atypical presentation of infectious mononucleosis and due to that, a revision of the literature is done, regarding the hepatitis associated to infectious mononucleosis.