

## REFERÊNCIAS

1. Micheletti A, Lemos da Silva A, Nascimento A, Da Silva C, Murta E, Sheila A. Cellular angiofibroma of the vulva: case report with clinicopathological and immunohistochemistry study. Sao Paulo Med J. 2005;123:250-2.
2. Arora K. Soft tissue tumors-fibroblastic/myofibroblastic tumors: cellular angiofibroma. PathologyOutlines.com. [consultado 2016 jul 11]. Disponível em: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissuecellularangiofibroma.html>.
3. Mandato V, Santagni S, Cavazza A, Aguzzoli L, Abrate M, La Sala G. Cellular angiofibroma in women: a review of the literature. Diagn Pathol. 2015;10:114.
4. Nucci MR, Granter SR, Fletcher CD. Cellular angiofibroma: a benign neoplasm distinct from angiofibroma and spindle cell lipoma. Am J Surg Pathol. 1997;21:636-44.
5. Garjo MF, Val-Bernal JG. Extravulvar subcutaneous cellular angiofibroma. J Cutan Pathol. 1998;25:327-32.
6. Iwasa Y, Fletcher CD. Cellular angiofibroma: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 51 cases. Am J Surg Pathol. 2004;28:1426-35.
7. Priyadarshi V, Sehgal N, Gupta SK, Kumar V, Singh M. Cellular angiofibroma: two case reports of a rare vulvar tumor. J Obstet Gynecol India. 2014;64:65-7.

## Mononucleose Infecciosa e Hepatite Colestática: Uma Associação Rara

## Infectious Mononucleosis and Cholestatic Hepatitis: A Rare Association



Catarina SALGADO<sup>1</sup>, Ana Margarida GARCIA<sup>2</sup>, Catarina RÚBIO<sup>3</sup>, Florbela CUNHA<sup>3</sup>  
Acta Med Port 2017 Dec;30(12):886-888 - <https://doi.org/10.20344/amp.8715>

## RESUMO

A mononucleose infecciosa é uma das principais manifestações clínicas da infeção pelo vírus Epstein-Barr. Nesta síndrome, a elevação das aminotransferases é comum mas a colestase é rara, havendo poucos casos descritos na literatura. Adolescente, 14 anos, sexo feminino, admitida no serviço de urgência por febre, odinofagia e adenomegália cervical. Iniciou tratamento com amoxicilina e dois dias depois iniciou icterícia. A avaliação analítica foi compatível com hepatite colestática e a ecografia abdominal revelou hepatoesplenomegália, sem dilatação das vias biliares. O diagnóstico de infeção pelo vírus Epstein-Barr foi confirmado pela presença de marcadores serológicos. Este caso pretende alertar para uma manifestação rara de um agente infeccioso comum e, consequentemente, para a inclusão da infeção aguda a vírus Epstein-Barr no diagnóstico diferencial de hepatite colestática na idade pediátrica.

**Palavras-chave:** Adolescente; Colestase; Hepatite; Infecções por Vírus Epstein-Barr; Mononucleose Infecciosa; Vírus Epstein-Barr

## ABSTRACT

Infectious mononucleosis is one of the major clinical manifestations of Epstein-Barr virus infection. In this syndrome, elevation of liver transaminase levels is common but cholestasis is rare, with few cases described in the literature. We present the case of a 14-year-old female adolescent, admitted to the Emergency Room with fever, odynophagia and cervical adenomegaly. She was treated with amoxicillin and two days later she presented with jaundice. The analytical evaluation was compatible with cholestatic hepatitis and abdominal ultrasound revealed hepatosplenomegaly without dilatation of the bile ducts. The diagnosis of Epstein-Barr virus infection was confirmed by the presence of serological markers. This case aims to raise awareness of a rare manifestation of a common infectious agent and, consequently, to the inclusion of acute Epstein-Barr virus infection in the differential diagnosis of pediatric cholestatic hepatitis.

**Keywords:** Adolescent; Cholestasis; Epstein-Barr Virus Infections; Hepatitis; Infectious Mononucleosis

## INTRODUÇÃO

A infeção pelo vírus Epstein-Barr (VEB) é muito comum, estimando-se que mais de 90% da população mundial tenha sido infetada.<sup>1</sup>

Nos países desenvolvidos, a primoinfeção ocorre habitualmente na adolescência ou nos adultos jovens.<sup>2</sup> A gravidade da sintomatologia está relacionada com a resposta imunológica, sendo a infeção habitualmente subclínica durante a infância e francamente sintomática durante a adolescência.<sup>1,4-7</sup> Neste grupo etário pode manifestar-se como mononucleose infecciosa (MNI).<sup>5,8</sup> Inicialmente, existe um período prodromico com astenia, anorexia e mialgias, e pode observar-se esplenomegália e/ou hepatomegália.<sup>5</sup>

O diagnóstico de MNI é presuntivo, baseado na associação clínico-laboratorial de sintomas típicos e linfócitos

atípicos, podendo ser confirmado por testes serológicos. Estes dividem-se em testes inespecíficos: anticorpos heterófilos, e testes específicos, anticorpos contra antígenos do VEB.<sup>1,4</sup> O envolvimento hepático é frequente e traduz-se, habitualmente, pela elevação ligeira e autolimitada das aminotransferases.<sup>4,7</sup> A colestase embora não rara nos adultos, está descrita esporadicamente na população pediátrica.<sup>5,7,9</sup>

## CASO CLÍNICO

Adolescente, sexo feminino, 14 anos, previamente saudável, admitida no serviço de urgência (SU) de Pediatria por febre (com sete horas de intervalo de apirexia, temperatura de 38°C) com três dias de evolução, associada a

1. Departamento de Pediatria. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.

2. Departamento da Mulher, Criança e Adolescente. Centro Hospitalar Lisboa Central. Lisboa. Portugal.

3. Serviço de Pediatria. Hospital Vila Franca de Xira. Vila Franca de Xira. Portugal.

✉ Autor correspondente: Catarina Salgado. [catarina.salgado@gmail.com](mailto:catarina.salgado@gmail.com)

Recebido: 21 de janeiro de 2017 - Aceite: 26 de junho de 2017 | Copyright © Ordem dos Médicos 2017



odinofagia e adenomegália cervical unilateral. Estava sob terapêutica com ibuprofeno 400 mg cada oito horas (5 mg/kg/dose). Por hipótese diagnóstica de amigdalite estreptocócica foi medicada com amoxicilina na dose estabelecida de 50 mg/kg/dia. Dois dias depois, regressa por icterícia e exantema. Negava colúria, acolia, dor abdominal ou febre nas 48 horas prévias.

Do exame objetivo destacava-se o bom estado geral, icterícia da pele e escleróticas, exantema maculopapular, orofaringe com hiperémia amigdalina bilateral e adenomegália cervical dolorosa à direita. Não se evidenciou hepatoesplenomegália, dor abdominal à palpação ou Murphy vesicular.

Analicamente, apresentava hemoglobina 13,6 g/dL, leucócitos 22 100/ $\mu$ L, linfócitos 89,6%, plaquetas 174 000/ $\mu$ L, aspartato transaminase (AST) 245 UI/L (10 - 26 UI/L), alanina transaminase (ALT) 294 UI/L (19 - 44 UI/L),  $\gamma$ -glutamil transpeptidase ( $\gamma$ -GT) 173 UI/L (10 - 22 UI/L), fosfatase alcalina 488 UI/L (103 - 283 UI/L), lactato desidrogenase (LDH) 872 UI/L (117 - 213 UI/L), bilirrubina total/direta 7,71/6,33 mg/dL (< 1/0 - 0,3 mg/dL). A pesquisa de anticorpos heterófilos foi positiva. Exame sumário de urina sem pigmentos biliares. A ecografia abdominal mostrou moderada hepatoesplenomegália, sem dilatação da via biliar ou sinais de colecistite. As serologias para o VEB revelaram: *viral capsid antigen* (VCA) IgM e IgG positivos; *early antigen* (EA) e Epstein-Barr *nuclear antigen* (EBNA) negativos, com diagnóstico agudo de infecção a VEB. Não foram efetuadas outras serologias. Foram indicadas medidas sintomáticas e evicção escolar. A evolução foi favorável, com recuperação clínica completa e remissão analítica seis semanas após a apresentação inicial. O diagnóstico foi confirmado pela seroconversão (EBNA positivo, diminuição de IgM VCA e aumento de IgG VCA).

## DISCUSSÃO

O VEB é um agente infeccioso muito comum na população pediátrica, afetando por ano cerca de 345 - 671/100 000 adolescentes.<sup>7</sup> A manifestação clínica clássica neste grupo etário é a MNI,<sup>3,6,8,10</sup> podendo surgir com outros sinais e sintomas como esplenomegália (> 50%), hepatomegália (30% - 50%) e exantema (5%, 90% - 100% nos casos tratados com ampicilina).<sup>2</sup> A icterícia, por sua vez, é uma manifestação rara da infecção a VEB, estando descrita em menos de 5% dos doentes em idade pediátrica.<sup>6-7</sup> É mais frequente em pessoas com mais de 35 anos e a sua etiologia pode ser anemia hemolítica autoimune ou colestase, resultante de colecistite acalculosa, obstrução da via biliar por adenopatias ou hepatite colestatária.<sup>7</sup>

No caso descrito, figurou um quadro clínico típico de MNI com surgimento de exantema após tratamento com amoxicilina e icterícia. Os exames laboratoriais confirmaram hiperbilirrubinemia direta na ausência de anemia, pelo que a hipótese de anemia hemolítica auto-imune seria improvável. A ecografia abdominal, por outro lado, revelou hepatoesplenomegália, achado frequentemente descrito na literatura,<sup>5,6,10</sup> com vias biliares não dilatadas e vesícula sem

sinais de colecistite, excluindo, deste modo, uma causa de colestase extra-hepática.

O envolvimento hepático ligeiro é frequente (90% dos doentes têm elevação das aminotransferases inferior a três vezes o limite superior), geralmente assintomático e autolimitado, ocorrendo principalmente na segunda semana de doença e resolvendo totalmente em duas a seis semanas.<sup>6,8,10</sup> A lesão hepática grave é rara, mas quando ocorre é a principal causa de morte dos doentes com infecção aguda a VEB.<sup>10</sup> A hepatite colestatária, em contrapartida, caracterizada por hiperbilirrubinemia direta e elevação da fosfatase alcalina e  $\gamma$ -GT, não é comum.<sup>6</sup> Nestes casos, o nível de aminotransferases é significativamente superior em comparação com o grupo que não apresenta colestase, estando descrito valores sete vezes acima do limite superior, achado este que pode incitar investigação etiológica adicional desnecessária.<sup>6</sup>

No presente caso, a hiperbilirrubinemia predominantemente direta (82%) associada a elevações significativas da  $\gamma$ -GT, da AST e da ALT, traduzem lesão hepática mista, compatível com hepatite colestatária. O mecanismo da hepatite colestatária ainda permanece desconhecido, tendo sido sugeridas várias alternativas tais como: dano oxidativo; infecção direta dos linfócitos pelo vírus no epitélio biliar; diminuição da atividade dos sistemas de transporte sinusoidal e canalicular induzida por citocinas e disfunção dos organelos dos hepatócitos.<sup>4,5,6,11</sup> Ao contrário de outros vírus hepatotrópicos, não existe necrose hepatocelular nas biópsias hepáticas de doentes com hepatite colestatária associada a VEB. Os achados histológicos incluem edema, vacuolização dos hepatócitos e infiltração periportal de monócitos.<sup>6</sup>

A maioria dos doentes com hepatite colestatária associada a VEB recupera espontaneamente com terapêutica de suporte, não estando associado quadro de fadiga ou astenia crónica. A terapêutica antiviral e a corticoterapia não são eficazes e o seu uso é controverso.<sup>8</sup>

A doente que relatamos apresentava clínica típica de MNI (incluindo o exantema após amoxicilina) com icterícia, associada a serologias que confirmavam infecção aguda e confirmada a seroconversão posteriormente. Neste contexto, a hepatite colestatária secundária a VEB surge como a hipótese diagnóstica mais provável, pelo que não foram efetuados outros estudos. Na maioria dos casos descritos a hepatite colestatária pode ocorrer sem sintomas típicos de MNI, dificultando o diagnóstico que pode ser sugerido pela linfocitose e/ou esplenomegália.<sup>12</sup>

A toxicidade por fármacos é responsável por 10% das hepatites agudas e o quadro clínico é semelhante a uma hepatite vírica.<sup>14</sup> O ibuprofeno pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), um dos grupos implicados com maior frequência na toxicidade hepática, podendo produzir necroinflamação e colestase por hipersensibilidade. Contudo, no caso apresentado, o diagnóstico de infecção aguda por VEB com boa evolução clínico-laboratorial, a ausência de relação temporal com a administração de ibuprofeno e a dosagem correta colocam a toxicidade por

este fármaco como hipótese remota. Quando existe dúvida no diagnóstico pode efetuar-se biópsia hepática.<sup>4</sup>

Em conclusão, o presente caso pretende alertar para uma manifestação rara de um agente infeccioso comum, o VEB. Deste modo, a infeção a VEB deve ser considerada no diagnóstico diferencial de icterícia e hepatite colestática em todas as idades, mesmo na ausência de sinais clínicos clássicos de MNI, por forma a evitar atitudes diagnósticas e terapêuticas desnecessárias.<sup>3,5,6</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Moreira E, Machado A, Machado L, Xavier C, Monteiro C, Cunha J, et al. Infecção pelo vírus Epstein-Barr e hepatite. *Nascer Crescer*. 2011; 20:73-5.
2. Agergaard J, Larsen CS. Acute acalculous cholecystitis in a patient with primary Epstein-Barr virus infection: a case report and literature review. *Int J Infect Dis*. 2015;35:67-72.
3. Al-Refaee F, Al-Enezi S, Hoque E, Albadrawi A. A case report of pediatric Epstein Barr virus (EBV) related cholestasis from Al-Adan Hospital, Kuwait. *Open J Pediatr*. 2015;5:23-6.
4. Barreales M, Pérez-Carreras M, Meizoso T, Garrido M, Masedo A, Colina F, et al. Epstein-Barr virus infection and cholestatic hepatitis. *An Med Interna*. 2006;23:483-6.
5. Demirdal T, Dermirtuk N. A rare presentation on EBV hepatitis. *Eur J Gen Med*. 2007;4:33-5.
6. Shkalim-Zemer V, Shahar-Nissan K, Ashkenazi-Hoffnung L, Amir J, Bilavsky E. Cholestatic hepatitis induced by Epstein-Barr Virus in a Pediatric Population. *Clin Pediatr*. 2015;1-5.
7. Salva I, Silva I, Cunha F. Epstein-Barr virus-associated cholestatic hepatitis. *BMJ Case Rep*. 2013;10.1136:1-2.
8. Yang SI, Geong JH, Kim JY. Clinical characteristics of Primary Epstein Barr Virus Hepatitis with elevation of alkaline phosphatase and  $\gamma$ -Glutamyltransferase in Children. *Yonsei Med J*. 2014;55:107-12.
9. Shaikat A, Tsai H, Rutherford R, Ananja FA. Epstein-Barr virus induced hepatitis: An important cause of cholestasis. *Hepatol Res*. 2005;33:24-6.
10. Crum NF. Epstein Barr virus hepatitis: case series and review. *South Med J*. 2006;99:544-7.
11. Kimura H, Nagasaka T, Hoshino Y, Hayashi N, Tanaka N, Xu JL, et al. Severe hepatitis caused by Epstein Barr virus without infection of hepatocytes. *Hum Pathol*. 2001;32:757-62.
12. Vine LJ, Shepherd K, Hunter JG, Madden R, Thornton C, Ellis V, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus hepatitis among patients with jaundice or acute hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:16-21.

## CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Foi devidamente obtido o consentimento informado do doente.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não terem qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram não ter recebido subsídios ou bolsas para a elaboração do artigo.