

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**“MANIFESTACIONES HEPÁTICAS
POR LA INFECCIÓN
DEL VIRUS EPSTEIN-BARR”**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
**ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A :
DRA. GUADALUPE CECILIA AGUILAR DOMÍNGUEZ



ASESOR DE TESIS:
DR. NAHUM MÉNDEZ-SÁNCHEZ

MÉXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA de Vos.Bos.

Dr. Misael Uribe Esquivel

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna
Fundación Clínica Médica Sur



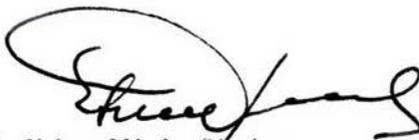
Dr. Luis Guevara González

Director Académico
Fundación Clínica Médica Sur



Dr. Javier Lizardi Cervera

Subdirector de Enseñanza
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Medicina Interna
Fundación Clínica Médica Sur



Dr. Nahum Méndez-Sánchez

Jefe de Investigación Biomédica
Profesor Asesor de Tesis
Fundación Clínica Médica Sur



Índice

I.	Agradecimientos	1
	1. Introducción	2
	2. Planteamiento del problema	31
	3. Justificación	31
	4. Objetivo	32
	5. Material y Métodos	33
	6. Resultados	35
	7. Discusión	42
	8. Bibliografía	46

I. Agradecimientos

Agradezco a Dios las bendiciones que me ha dado durante toda mi vida, lo cual me ha permitido llegar a este momento; a mi familia por el apoyo incondicional que siempre me ha brindado, a mis amigos porque pese a mi carácter y forma de ser siempre han estado a mi lado y a mis compañeros residentes e internos de los que he aprendido y vivido muchas cosas inolvidables durante estos cuatro años.

Gracias al Dr. Luis Guevara, por creer en mi y darme la confianza para tratar de organizar a los residentes e internos con el fin de cumplir sus objetivos durante estos años de formación. Conjuntamente agradezco al Dr. Guevara Arnal por el apoyo emocional recibido durante los momentos difíciles de carácter personal en mi primer año de residencia.

Gracias al Dr. Javier Lizardi, por su confianza y credibilidad en mi, por su incansable tenacidad para mejorar esta residencia y por todos sus consejos para lograr mi superación personal en el ámbito académico.

Gracias al Dr. Nahum Méndez-Sánchez, porque durante estos cuatro años me ha enseñado siempre estar al pendiente de los pacientes, que es lo más importante, y por su invaluable apoyo para la realización de este trabajo.

Gracias al Dr. Raúl Pichardo, por las atenciones que ha tenido para la realización de esta tesis.

Gracias al Dr. Norberto Chávez, por su amistad primeramente, por compartir conmigo esta etapa de la Jefatura de residentes y por el apoyo que he recibido en todo momento durante estos años de residencia y ahora en la realización de esta tesis.

Gracias a todos los revisores: Dr. Alessio, Dr. Mancillas, Dra. Zavala, Dr. Vidal y Dr. Rivera (Cardiólogo) por su enseñanza, dedicación y apoyo durante mi formación académica.

... En fin a todo el staff de médicos, enfermería y personal administrativo con el que he compartido durante estos cuatro años de residencia médica, y en donde he encontrado parte de mis mejores amigos.

1. Introducción

a. Generalidades

El virus de Epstein Barr (VEB) fue descubierto hace 36 años por microscopía electrónica de células cultivadas a partir del Linfoma de Burkitt por Epstein, Achong y Barr.¹ En 1968, se demostró que el VEB era el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa heterófila-positiva; este término de mononucleosis infecciosa fue empleado por primera vez en 1920 por Sprunts y Evans, cuando describieron los cambios hematológicos asociados, incluyendo la presencia de linfocitosis; más tarde en 1932 Paul y Bunnell describieron la elevación de los anticuerpos heterófilos en esta enfermedad.¹⁻³ Este virus ha sido implicado en una amplia variedad de enfermedades tanto benignas como malignas, de origen linfoide o epitelial.⁴ El ácido desoxirribonucleico (ADN) del VEB fue detectado en tejidos de pacientes con carcinoma nasofaríngeo en 1970. Pero fue hasta 1980 cuando se encontró al VEB asociado con el linfoma no Hodgkin y la leucoplasia vellosa oral en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Desde entonces, el ADN del VEB ha sido encontrado en tejidos de otras neoplasias incluyendo el linfoma de células T y enfermedad de Hodgkin.¹

b. Epidemiología

Más del 90% de la población mundial es portadora del VEB. En muchos casos la infección primaria ocurre de manera subclínica durante la niñez, generalmente por diseminación entre miembros de la familia al tener contacto con la saliva. Cuando la infección se contrae durante la etapa de adolescencia a través del beso, la mononucleosis infecciosa es denominada enfermedad del beso. Existen pocos reportes donde se ha

detectado el VEB en secreciones genitales de hombres y mujeres, sugiriendo pobremente la posibilidad de una transmisión sexual. La infección latente de los linfocitos B por el VEB en la sangre de donadores sanos puede ser otra ruta potencial de transmisión. Actualmente se conocen 2 tipos de VEB (1 y 2 o A y B), los cuales muestran variación en la secuencia del ADN en cuanto a los genes de latencia. El tipo 1 es más prevalente en el mundo occidental, mientras que el tipo 1 y 2 son igualmente prevalentes en África y Nueva Guinea.⁴

La edad del hospedero tiene influencia sobre la expresión clínica de la infección. Los niños pequeños tienden a presentar con mayor frecuencia signos como rash, neutropenia o neumonía y los anticuerpos heterófilos son negativos en cerca de la mitad de los casos; a los 25 años de edad la mayoría de las personas son seropositivas y no susceptibles de re-infección. En países desarrollados, la infección ocurre en la niñez avanzada y adultos jóvenes. En países con alto grado de higiene como Estados Unidos y el oeste de Europa, la infección se puede retrasar hasta la edad adulta temprana. En cambio, en países en vías de desarrollo ocurre en edades más tempranas, un gran porcentaje de la población en países subdesarrollados se infecta antes de la adolescencia.^{2,5}

c. Aspectos microbiológicos

El virus del VEB es un miembro de la familia de herpesvirus. El VEB y el herpes virus 8 (HHV8) pertenecen a la subfamilia de herpes virus gamma, ambos inducen transitoriamente la proliferación de las células infectadas de manera latente.⁶

El genoma viral está encapsulado dentro de una nucleocápside la cual es rodeada por la envoltura viral. Antes de que el virus entre a la célula B, la glucoproteína de envoltura mayor, gp 350, se une al receptor viral, la molécula CD21 (el receptor del complemento C3d) sobre la superficie de la célula B. El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II sirve como un cofactor para la infección de las células B. Los pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X carecen de células B maduras, y sus células B no pueden ser infectadas con el virus tanto *in vitro* como *in vivo*. La relación entre los virus herpes y la enfermedad oncogénica es restringida a la subfamilia del virus herpes gamma. Los virus herpes gamma humanos VEB y HHV8 colonizan a las células sistémicas como su sitio principal de latencia y ambos virus inducen transitoriamente la proliferación de las células infectadas latentemente (Figura 1).^{7,8}

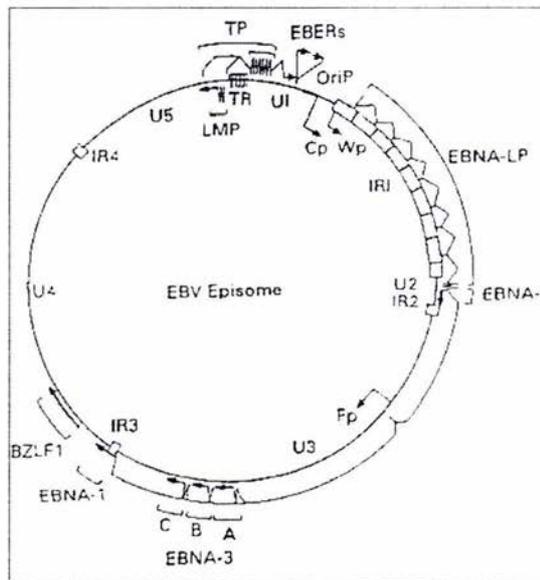


Figura 1. Genoma del virus de Epstein-Barr: Episoma

El genoma del VEB consiste de una molécula de ADN lineal que codifica cerca de 100 proteínas virales. Durante la replicación viral, estas proteínas son importantes para regular la expresión de los genes virales, replicando el ADN viral, formando componentes estructurales del virión, y modulando la respuesta inmune del huésped. Después de infectar a las células B, el genoma lineal del VEB llega a ser circular, formando un episoma, y el genoma usualmente permanece latente en estas células B. La replicación viral es espontáneamente activada en sólo un pequeño porcentaje de células B infectadas latentemente.⁸

Siguiendo con los eventos de la infección primaria del VEB, la primera célula blanco a ser infectada es a nivel de la orofaringe y la infección lítica en este sitio se amplifica ya que el virus es transmitido oralmente. La infección de humanos con VEB usualmente ocurre por contacto con secreciones orales, o exposición al virus fresco en otros líquidos corporales como secreciones genitales, de la mucosa rectal, del tracto respiratorio o sangre, no se transmite por fomites o aerosoles.³ El virus se replica en las células de la orofaringe y casi todas las personas seropositivas activamente tienen el virus en la saliva. Recientes estudios indican que el virus se replica en las células epiteliales a nivel de la orofaringe aunque también las células B son subsecuentemente infectadas después del contacto con estas células; también se ha postulado que las células B en la orofaringe pueden ser el sitio primario de la infección. Después de este ciclo de replicación lítica inicial en este sitio localizado, la infección se generaliza por la proliferación de las células B infectadas latentemente a través del cuerpo; esto se manifiesta clínicamente como mononucleosis infecciosa.¹

Las células B de memoria constituyen el sitio de persistencia del VEB dentro del cuerpo. El VEB desde la orofaringe puede ser erradicado en pacientes tratados con aciclovir, mientras que el número de células infectadas por el VEB en la circulación permanece como antes del tratamiento. En adultos normales se puede encontrar desde 1 a 50 células B por millón infectadas con VEB, y el número de células B infectadas latentemente dentro de una persona permanece estable por años.¹

Existen un par de promotores, denominados Wp y Cp. El Wp es el promotor inicial, el cual se encarga de la expresión del antígeno nuclear del virus (EBNA) en una célula infectada; ambos promotores tienen la capacidad de dirigir la expresión de seis antígenos nucleares, EBNA-1 es la proteína de mantenimiento del genoma viral y EBNA LP, 2, 3A, 3B y 3C son activadores transcripcionales o reguladores transcripcionales. La EBNA-1 se une al ADN viral y permite que el genoma del VEB pueda ser mantenido en las células B como un episoma de ADN circular; la acción principal de EBNA-2 es la transactivación de los promotores virales que expresan las proteínas de membrana de latencia (PML) PML-1, 2A y 2B; así como las proteínas celulares que contribuyen al crecimiento y transformación de las células B.¹

Las células infectadas por el VEB son capaces de abolir la apoptosis por la expresión de las PML.⁴ De éstas, PML-1 una proteína de membrana integral de 62kDa es el mayor efector del cambio celular inducido por el virus, esta proteína activa constitutivamente la vía CD40, una de las vías asociadas al receptor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la cual es particularmente importante en la activación fisiológica de las células B inducida por el antígeno, además de inducir esta activación y proliferación

celular, también inhibe la apoptosis. Mediante inmunohistoquímica se ha identificado la PML-1 lo cual ha servido para detectar al VEB en desórdenes linfoproliferativos postrasplante, enfermedad de Hodgkin y mononucleosis infecciosa. Sin embargo, la inmunohistoquímica es más laboriosa e intensiva comparado con el ensayo de inmunoanálisis ligado a enzimas (ELISA).^{1, 9, 10} La PML 2A imita al receptor de las células B e inhibe la activación lítica. Estos mecanismos pueden minimizar la pérdida de células B infectadas por el VEB asegurando su progresión hacia la población de células B de memoria de larga vida.⁴ Las proteínas EBNA-3 también regulan la expresión de los genes celulares y aumentar la capacidad de EBNA-2 para regular a la PML-1.¹

Las enfermedades asociadas al VEB generalmente muestran una expresión genética viral limitada a uno de los tres patrones de latencia (Tabla 1). En el primer patrón sólo EBNA-1 y el ácido ribonucleico (ARN) codificado del virus de Epstein-Barr (EBER) son expresados; en la segunda forma se expresa EBNA-1, PML-1, PML-2, y EBER; y en el tercer patrón, todos los genes de latencia son expresados. Un cuarto patrón de latencia es visto en las células B obtenidas desde la sangre periférica de personas sanas infectadas con VEB en el pasado, en la cual sólo EBER, PML-2, y en algunos estudios, el ARN EBNA-1 ha sido detectado.¹

El virus preferencialmente infecta por la vía de las células B interactuando con su glucoproteína mayor de envoltura la gp340 y CR2, un receptor del complemento, el cual es expresado sobre las células B, pero también sobre otros tipos celulares incluyendo las células dendríticas foliculares; el virus no es enteramente linfotrópico B por lo que puede infectar otro tipo de células.⁶ Aunque el hallazgo de anticuerpos dirigidos contra proteínas

estructurales virales y las EBNA es importante para el diagnóstico de la infección, la respuesta inmune celular es más importante para el control de la infección por VEB. Las células asesinas naturales y las células T citotóxicas CD4+ y CD8+ controlan la proliferación de las células B infectadas por VEB durante la infección primaria. En la mononucleosis infecciosa más del 40% de las células T CD8+ son blanco para una secuencia de proteínas replicativas del VEB, mientras que 2% son blanco para una secuencia de proteínas de latencia del VEB. Después de recuperarse de una infección aguda, las células T citotóxicas restringidas al HLA son importantes en controlar al VEB, y las células T CD8+ son blanco para porcentajes similares de antígenos replicativos y de latencia (Figura 2).¹

Tabla 1. Expresión de genes de latencia del VEB

Proteína de Latencia	EBNA-1	EBNA-2	EBNA-3	PML-1	PML-2	EBER	Enfermedad
Tipo 1	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Linfoma de Burkitt
Tipo 2	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Carcinoma nasofaríngeo Enfermedad de Hodgkin Linfoma periférico de células T
Tipo 3	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Enfermedad linfoproliferativa Enfermedad linfoproliferativa ligada al X Mononucleosis infecciosa
Otro	Positivo o Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Portador sano

VEB: Virus de Epstein-Barr; EBNA: antígeno nuclear del VEB; PML: proteína de membrana de latencia; EBER: ARN codificado del VEB.

La capacidad del VEB para persistir, a pesar de la respuesta efectora inmune potente contra éste, indica que el virus ha desarrollado estrategias para eludir al sistema inmune. El VEB codifica una citocina y un receptor de citocina que puede ser importante para modular el sistema inmune permitiendo la infección persistente. EBNA-1 ha mostrado bloquear su propia degradación por proteosomas en la célula. Las proteínas virales son normalmente fraccionadas por los proteosomas hacia péptidos para la presentación a las células T citotóxicas, la capacidad de EBNA-1 para inhibir su degradación puede permitir que la proteína suspenda la activación de las células T citotóxicas. El VEB codifica al menos dos proteínas que inhiben la apoptosis. La proteína del VEB BHFR1 es un homólogo a la proteína humana bcl-2, la cual también bloquea la apoptosis, mientras que PML-1 también regula la expresión de varias proteínas celulares que inhiben la apoptosis, incluyendo bcl-2 y A20.¹

Las concentraciones de VEB en saliva son generalmente bajas, por lo tanto el virus que procede de esta fuente requiere amplificación para establecer una persistencia en la población de células B; por lo que la expresión de los genes virales de latencia, los cuales inducen la proliferación de las células B, podrían servir para amplificar el número de células infectadas por el virus en el cuerpo y establecer una latencia antes que mecanismos inmunes se desarrollen. Después de la infección primaria y de establecer una latencia, el VEB puede ser detectado en 0.5 – 50 en cada millón de células B en la sangre periférica. Aunque la expresión de los genes del VEB está restringida, posiblemente sólo para las PML 2A, la cual está encargada de mantener la latencia e inhibir la activación de células B y la entrada al ciclo lítico. Para completar su ciclo de vida el VEB puede reactivarse desde una forma latente e infectar otras personas susceptibles.⁴ La técnica de reacción en cadena

de la polimerasa (PCR) puede ser utilizada para la detección del gen BZLF1, el cual codifica para la proteína ZEBRA, uno de los factores de la cascada de transactivación involucrada en el ciclo de vida lítico de este virus; el ensayo es rápido y puede detectar una sola copia del ADN del VEB.¹¹

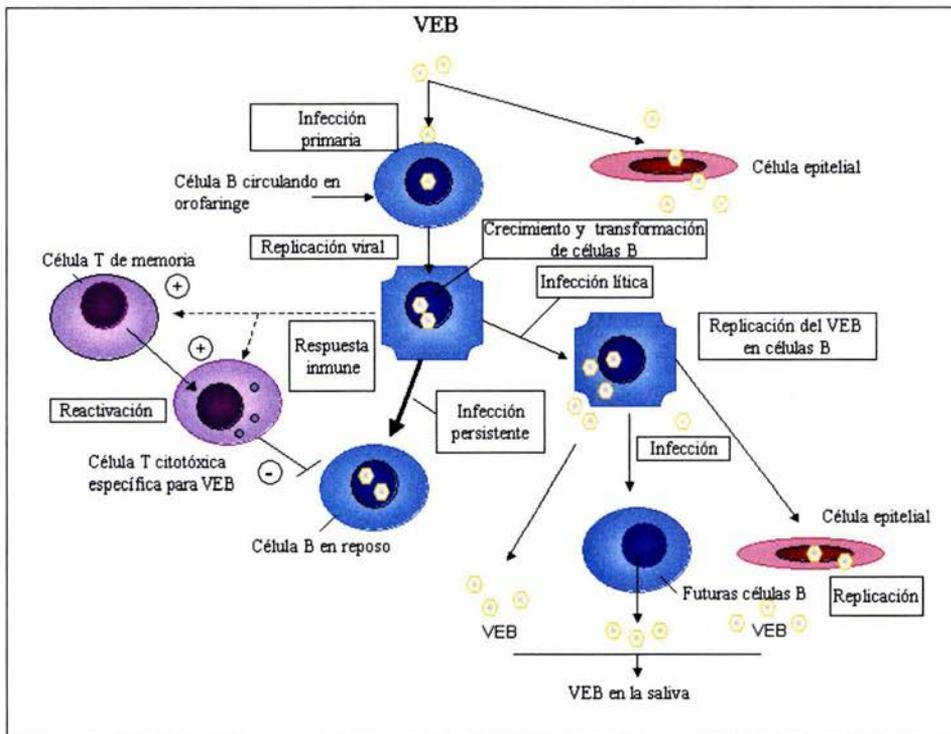


Figura 2. Mecanismo de replicación del virus de Epstein-Barr

d. Manifestaciones clínicas

Existe un balance a lo largo de la vida entre la infección por VEB y los mecanismos inmunes que exitosamente controlan la infección en la gran mayoría de los individuos. Si

este balance es alterado por alguna enfermedad intercurrente o iatrogénica, puede ocurrir entonces alguna de las enfermedades asociadas con el VEB.⁹ La mayoría de las infecciones por VEB en niños son asintomáticas o tienen síntomas inespecíficos, la infección de los adolescentes y adultos frecuentemente resulta en mononucleosis infecciosa, la cual presenta un periodo de incubación entre 4 y 7 semanas, pero puede prolongarse hasta 30 ó 50 días, con una duración de la fase sintomática de 2 a 4 semanas.^{1, 3, 12}

La gravedad de la infección por VEB depende de la edad de adquisición y el estado inmune del paciente.¹³ Cerca del 50% de los pacientes con mononucleosis infecciosa manifiesta la tríada de fiebre, linfadenopatía (90%) y faringitis exudativa (Tabla 2). Otras manifestaciones son: esplenomegalia (50%), petequias palatinas, hepatomegalia (más del 20%) e ictericia (5%).¹⁴ La esplenomegalia a menudo es difícil de detectar clínicamente por lo que usualmente se recurre al ultrasonido para su detección. El inicio puede ser abrupto, pero generalmente presentan síntomas prodrómicos como escalofríos, diaforesis, febrícula, anorexia y malestar. Es común la pérdida del gusto por el consumo del tabaco al inicio de la enfermedad, pero no es específico de mononucleosis infecciosa, puede haber cefalea retro-ocular, mialgias, sensación de plenitud abdominal, etc.⁵ La fiebre se presenta en más del 90% de los pacientes, usualmente en picos, vespertina, con valores de 38 a 39 grados centígrados, pudiendo ser hasta de 40 grados centígrados; en la mayoría de los casos la fiebre se resuelve en un periodo de 10 a 14 días. Esta infección también está asociada aunque en menor frecuencia (5%) con el desarrollo de urticaria transitoria por frío y casos graves de anafilaxia.¹²

Las complicaciones menos comunes incluyen anemia hemolítica, trombocitopenia, anemia aplásica, miocarditis, hepatitis, úlceras genitales, ruptura esplénica, rash y complicaciones neurológicas tales como síndrome de Guillain-Barré, encefalitis y meningitis. El rash incluyendo eritema malar, petequias y urticaria ocurre en 3% de los casos aproximadamente, y la administración concurrente de ampicilina puede ocasionar un rash en el 90% de los casos.^{1,4}

Tabla 2. Características clínicas y de laboratorio en la infección por VEB

Clínicas Fiebre Faringitis Linfadenopatías
Hematológicas Más del 50% de células mononucleares Más del 10% de células atípicas
Serológicas Apariencia transitoria de anticuerpos heterófilos Anticuerpos permanentes del VEB

La hepatitis es una característica común de la infección causada por el VEB, el daño hepático grave es raro y su patogénesis es incierta.¹⁵ En la fase aguda de la mononucleosis infecciosa, los niveles elevados de transaminasas se encuentran en un 80% de los pacientes, pero la ictericia sólo se observa en un 6.6% de éstos, en quienes la hiperbilirrubinemia ha sido atribuida a una combinación de hemólisis y daño hepático inducido por el virus.¹⁶ La hepatitis causada por la infección primaria por el VEB es usualmente leve y autolimitada, aunque el involucro hepático está uniformemente presente en pacientes con mononucleosis infecciosa fatal.¹⁷ La falla hepática grave es rara en la infección primaria por VEB; sin embargo, la falla hepática fulminante es la principal causa de muerte (85%) en pacientes con mononucleosis infecciosa fatal y ha sido reportada en la literatura en 17 casos.¹⁶

Excepcionalmente individuos inmunocompetentes sin enfermedad hepática subyacente pueden desarrollar una disfunción hepática aislada, grave, pero reversible.¹⁶ Muchas infecciones por VEB reportadas como fatales están asociadas con síndromes de inmunodeficiencias, incluyendo el virus de la inmunodeficiencia humana, deficiencia del complemento y enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X.

Pocos reportes han estudiado el mecanismo de la hepatitis asociada a la infección por VEB; la principal diferencia entre la hepatitis asociada con VEB y la hepatitis causada por el virus de hepatitis A, B o C, es que el VEB no parece infectar a los hepatocitos, epitelio biliar o endotelio vascular. El por qué y cómo las células T infectadas por el VEB infiltran hacia el hígado es desconocido; sin embargo, es posible que la lesión a los hepatocitos sea causada por daño indirecto.¹⁸ En series recientes de experimentos, se encontró que ciertos productos solubles de la respuesta inmune, especialmente interferón gamma, TNF α y el ligando Fas, indujeron hepatitis. En hepatitis asociada a VEB, estos productos son liberados tanto por las células T CD8+ infectadas por VEB o por los linfocitos T citotóxicos infiltrantes, y pueden inducir daño hepatocelular. En la hepatitis asociada con VEB, las células T CD8+ infectadas por este virus pueden acumularse en el hígado y causar daño hepatocelular, posiblemente a través de efectos indirectos.¹⁷

La ascitis es una complicación inusual de la hepatitis por VEB.¹³ Se ha observado que el engrosamiento de la pared vesicular en el ultrasonido es una secuela bien reconocida de alguna causa de hepatitis viral aguda, la cual requiere de tratamiento inespecífico, y podría no estar relacionada con la disfunción hepática identificada en estos pacientes.¹⁴ Por

otra parte, se han publicado casos de hepatitis asociada con el VEB complicada por ascitis en pacientes inmunocompetentes y reactivación sintomática subsecuente secundaria a una infección primaria por citomegalovirus (CMV).¹³

La hepatitis autoinmune tipo 1 (HAI 1) es una enfermedad de etiología desconocida, la cual puede afectar a niños, especialmente del género femenino. Se ha propuesto un papel como factor desencadenante a los virus, y la HAI 1 ha sido descrita en algunos casos después de la infección por VEB.¹⁹ Se requieren de estudios futuros para aclarar el mecanismo preciso de hepatitis causado por la infección primaria del VEB, sobre todo la patogénesis de la hepatitis sin causar infección de los hepatocitos.¹⁷

La muerte secundaria a la mononucleosis infecciosa es muy rara, aunque resultados fatales pueden ser secundarios a complicaciones neurológicas, obstrucción de la vía aérea, ruptura esplénica, miocarditis, arritmia cardiaca, falla hepática, infección bacteriana secundaria y trombocitopenia (Tabla 3). La fatiga prolongada, hipersomnia y desórdenes depresivos son comunes después de la mononucleosis infecciosa.⁴

Tabla 3. Complicaciones de la infección primaria por el VEB

Órgano/sistema	Complicación
Hepáticas	<ul style="list-style-type: none">• Ictericia clínica (5%)• Pruebas de función hepática anormales (80-90%)• Hepatitis fulminante (rara)
Respiratorias	<ul style="list-style-type: none">• Obstrucción del tracto respiratorio• Neumonitis intersticial (rara)
Neurológicas	<ul style="list-style-type: none">• Encefalitis• Síndrome cerebelar agudo• Meningitis aséptica• Síndrome de Guillain-Barré• Parálisis de nervios craneales especialmente VII• Mielitis transversa• Convulsiones• Mononeuritis• Neuritis óptica• Hemorragia cerebral
Bazo	<ul style="list-style-type: none">• Ruptura esplénica espontánea o después de trauma• Infarto esplénico
Hematológicas	<ul style="list-style-type: none">• Trombocitopenia• Anemia hemolítica• Neutropenia• Hemorragia secundaria a ulceraciones mucosas
Infección secundaria	<ul style="list-style-type: none">• Infección por Streptococo a nivel faríngeo
Psiquiátricas	<ul style="list-style-type: none">• Depresión• Ansiedad
Renales	<ul style="list-style-type: none">• Hematuria• Nefritis intersticial• Glomerulonefritis (raro)
Cardíacas	<ul style="list-style-type: none">• Miocarditis• Pericarditis• Arritmias• Cambios electrocardiográficos
Inmunológicas	<ul style="list-style-type: none">• Deficiencia de la inmunidad celular

La infección activa crónica por el VEB es un desorden muy raro, el cual tiene pobre pronóstico, y muchos de los pacientes portadores de este tipo de infección mueren por desórdenes hematológicos y no hematológicos dentro de pocos años, dentro de ellos el

hígado es el órgano blanco más comúnmente afectado y muestra diversas características clínicas y patológicas.⁸ La infección activa crónica debe distinguirse de la fatiga crónica; esta infección ha sido definida por la presencia de las siguientes tres características: enfermedad grave de más de seis meses de duración que empieza como una infección primaria por VEB o que está asociada con títulos de anticuerpos contra VEB anormales; como segunda característica existe evidencia histológica de enfermedad orgánica, tal como neumonitis, hepatitis, hipoplasia de médula ósea o uveítis; y finalmente la demostración de antígenos del VEB o ADN del VEB en tejidos.¹

En la enfermedad activa crónica por el VEB sucede una expansión clonal de los linfocitos T infectados por VEB o las células asesinas naturales pueden jugar un papel importante en la progresión de esta enfermedad, aunque los mecanismos precisos aún permanecen inciertos; se asocia a una alta morbilidad y mortalidad por falla hepática, sepsis, linfoma o síndrome hematófagocítico.⁴

OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS AL VEB

(1) Enfermedad linfoproliferativa ligada al X

La enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X es una forma rara, familiar y fatal de mononucleosis infecciosa, la cual ha sido reconocida desde hace 30 años.⁴ Este desorden familiar resulta en inmunodeficiencia selectiva al VEB. Caracterizándose por una proliferación incontrolada de linfocitos infectados por VEB dando como resultado un desorden linfoproliferativo fatal.¹³ El gen sobre el cromosoma X que es mutado en esta enfermedad ha sido identificado como molécula de activación de la señalización linfocítica asociada a proteína (ASP) también conocida como SH2D1A o DSHP.¹ Esta enfermedad

típicamente afecta a los hombres jóvenes quienes se encuentran clínicamente sanos antes de presentar una infección primaria por VEB, pero cuando se infectan rápidamente progresan hacia una forma fulminante. La hemofagocitosis es a menudo una característica prominente. La agammaglobulinemia y el linfoma de células B puede ocurrir antes o después de la infección por el VEB. El síndrome agudo es muy difícil de tratar, se ha visto que el etopósido puede tener algún efecto. En reportes recientes de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea se ha reportado un índice de éxito del 50%, sin embargo la sobrevivencia a largo plazo es desconocida.⁴

(2) Cáncer asociado con VEB

Algunos de los genes virales son transcripcionalmente activos, sugiriendo que el VEB participa en la patogénesis de tumores malignos como el carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y enfermedad linfoproliferativa.¹⁰

A. Carcinoma nasofaríngeo

El carcinoma nasofaríngeo es prevalente en el sur de China, norte de África y entre los esquimales de Alaska. Cerca del 100% de los carcinomas nasofaríngeos pobremente diferenciados o anaplásicos contienen el genoma del VEB y expresan las proteínas del mismo. El genoma del VEB está presente en las células epiteliales pero no en los linfocitos del tumor. También este genoma se ha encontrado en lesiones displásicas preinvasivas o carcinoma *in situ*, indicando que la infección por VEB precede al desarrollo de tumores invasivos malignos.¹

Los pacientes con carcinoma nasofaríngeo a menudo tienen títulos elevados de anticuerpos IgA para las proteínas estructurales del VEB. Un incremento en los títulos de

anticuerpos específicos para el VEB después del tratamiento para el carcinoma nasofaríngeo está asociado con un pobre pronóstico, mientras que una disminución o un nivel constante de anticuerpos está asociado con un mejor pronóstico.¹

B. Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt es un linfoma de alto grado. Estudios epidemiológicos sugieren que en África ecuatorial el linfoma de Burkitt puede estar asociado con *Plasmodium falciparum*, al igual que con el VEB. En Estados Unidos los pacientes con linfoma de Burkitt usualmente se presentan con una tumoración abdominal, y sólo 20% de los cuales está asociado con VEB. La expresión del antígeno viral en el linfoma de Burkitt está restringida sólo al EBNA-1.¹

(3) Enfermedad de Hodgkin

Existe una asociación causal entre el VEB y la enfermedad de Hodgkin, se ha sospechado que los anticuerpos contra los antígenos del VEB aparecen meses o años antes de presentar la enfermedad de Hodgkin y hay una incidencia incrementada en los 5 años siguientes a la mononucleosis infecciosa.¹ En EE.UU. el ADN del VEB ha sido detectado en tumores en un 40 a 60% de los pacientes con enfermedad de Hodgkin, en esta enfermedad el genoma del VEB está presente en las células de Reed-Stemberg.¹ El VEB está presente en la enfermedad de Hodgkin en los subtipos celularidad mixta o depleción linfocítica hasta en un 80% de los casos, en cambio, el subtipo de esclerosis nodular, forma más común en los adultos jóvenes en el mundo occidental, sólo se asocia a un 20% con el VEB. En casos de enfermedad de Hodgkin asociados con VEB, hay una clara evidencia de una expresión antigénica viral restringida, la cual incluye a la PML-1 y PML-2A así como

EBNA-1.⁶ Los pacientes con enfermedad de Hodgkin a menudo tienen títulos más altos de anticuerpos contra las proteínas estructurales del VEB antes de la aparición del linfoma o con el desarrollo del linfoma más que en la población general.¹

(4) Enfermedad linfoproliferativa

El VEB está asociado con enfermedad linfoproliferativa en pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida. Estos pacientes tienen alterada la inmunidad mediada por células T y son incapaces de controlar la proliferación de células B infectadas por VEB. Se presentan con síntomas de mononucleosis infecciosa o con fiebre y linfoproliferación localizada o diseminada involucrando los nodos linfáticos, hígado, pulmón, riñón, médula ósea, sistema nervioso central o intestino delgado. Incrementos en la carga viral en sangre periférica han sido detectados en pacientes antes del desarrollo de la enfermedad y estos niveles disminuyen con el tratamiento efectivo. El diagnóstico de VEB en la enfermedad linfoproliferativa requiere la demostración del ADN, ARN o proteínas del virus en tejido de biopsia.¹ En el contexto del trasplante de un órgano, la enfermedad proliferativa de células B asociada al VEB, es a menudo conocida como enfermedad linfoproliferativa postrasplante. Los factores de riesgo para ésta incluyen niveles altos de drogas inmunosupresoras e infección primaria por VEB durante el tratamiento; generalmente se encuentra una carga viral elevada y altas concentraciones de ADN del VEB en sangre periférica. Por lo anterior, la primer línea de tratamiento en éstos casos se considera disminuir la terapia inmunosupresora con el riesgo de un rechazo al órgano trasplantado. Sin embargo, la enfermedad proliferativa postrasplante a menudo recurre, y llega a ser progresivamente resistente a esta forma conservadora de tratamiento.⁴ La enfermedad proliferativa postrasplante en los pacientes que recibieron un órgano sólido está

asociada con las células B del huésped infectadas por el VEB, mientras que esta enfermedad linfoproliferativa postrasplante en receptores de médula ósea se origina de las células del donador. Varios estudios han reportado la detección del ADN del VEB en sangre como un marcador pronóstico y demostrado una relación entre los altos niveles de ADN del VEB y el desarrollo de enfermedad linfoproliferativa postrasplante.¹¹ Con respecto a esta enfermedad, estudios futuros podrían distinguir entre señales de sobrevida mediadas por el VEB y el papel de las alteraciones genéticas frecuentes en esta enfermedad que predominantemente involucra a los genes TP53, MYC y NRAS.²⁰

(5) VEB y virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

Los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA) tienen 10 a 20 veces más células B infectadas por VEB circulando que las personas previamente sanas. Las células T de los pacientes con SIDA suprimen a las células B infectadas por VEB menos efectivamente que las células de controles normales. Los pacientes con VIH tienen cantidades incrementadas del VEB en sus secreciones orofaríngeas y tienen un mayor título de anticuerpos contra el VEB que las personas seronegativas para el VIH.¹

El VEB está también asociado con leucoplasia vellosa oral la cual es común en la infección por VIH, y consiste en lesiones blanquecinas, dolorosas, corrugadas que aparecen primeramente en el margen lateral de la lengua en pacientes con SIDA y también se han visto en otro grupo de inmunosuprimidos, ésta puede ser tratada con aciclovir.⁴

El linfoma inmunoblástico usualmente se observa en el contexto de una supresión inmune intensa; esta enfermedad se presenta en los pacientes postrasplante y en los estadios

tardíos de los pacientes con SIDA donde la inmunidad celular está gravemente alterada. Los linfoma inmunoblásticos son positivos para los seis EBNA y las tres PML.⁶

e. Métodos diagnósticos

La confirmación del diagnóstico es usualmente por exámenes serológicos así como prueba de Paul-Bunnell. Estos exámenes serológicos son usados para estimar el estado o la actividad de la infección por VEB. Sin embargo, estudios sugieren que los títulos de ADN del VEB se correlacionan con la actividad de la enfermedad más precisamente que los datos serológicos.¹⁸

El diagnóstico clínico de la infección por VEB es apoyado por los hallazgos de laboratorio característicos, muchos pacientes con mononucleosis infecciosa tienen leucocitosis periférica mayor a $20,000/\text{mm}^3$, con presencia de linfocitosis (más del 50%), cuyo pico se presenta en la segunda o tercera semana de la enfermedad, también puede observarse leucopenia con un conteo menor de $5,000/\text{mm}^3$. Los linfocitos atípicos también conocidos como “células de Downey” componen aproximadamente el 10% o más del conteo de leucocitos y representan a las células T activadas en respuesta a células B infectadas. Sin embargo, estos linfocitos atípicos pueden ser observados en pacientes con toxoplasmosis o infecciones agudas con otros virus diferentes al VEB, como el VIH, CMV, hepatitis A y rubéola, por lo que su presencia no es patognomónica de la infección por VEB. La neutropenia puede observarse en la segunda semana de la enfermedad aguda, la trombocitopenia ($100,000$ a $140,000/\text{mm}^3$) en más del 50%, y elevación de transaminasas, ya que el 90% de los pacientes desarrolla hepatitis leve en la segunda o tercera semana de la infección sintomática, observándose elevaciones de dos a tres veces en fosfatasa alcalina

y transaminasas, éstas raramente exceden 1000 UI/L, puede haber elevaciones menores de la bilirrubina total sin evidencia clínica de ictericia, sólo un 3% de los casos presentan bilirrubina mayor a 8 mg/dL.^{3, 12, 14}

Dos patrones distintos de anormalidades bioquímicas han sido observados en niños con mononucleosis infecciosa: la primera es caracterizada por un incremento moderado y aislado de las aminotransferasas, mientras que la segunda presenta un incremento simultáneo de las aminotransferasas y la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT).¹⁶

Muchos de los síntomas de mononucleosis infecciosa son atribuidos a la proliferación y activación de células T en respuesta a la infección. La activación de las células B por el VEB con producción resultante de anticuerpos policlonales causa títulos elevados de anticuerpos heterófilos, y ocasionalmente causa incremento en las aglutininas frías, crioglobulinas, anticuerpos antinucleares o factor reumatoide.¹

La asociación de la respuesta de los anticuerpos heterófilos durante la fase aguda de la infección fue observada por Paul y Bunnell en 1932, estos anticuerpos son llamados así porque pueden reaccionar con antígenos de especies no relacionadas. Los anticuerpos heterófilos están presentes en el 85% de los adolescentes y adultos con mononucleosis infecciosa, pero a menudo se encuentran ausentes en los niños. Estos anticuerpos no son reactantes específicos en contra del VEB, se encuentran presentes en el 60 a 70% de los pacientes en la primera semana de la enfermedad clínica y en el 80 a 90% en la tercera o cuarta semana. Estos anticuerpos heterófilos son transitorios y desaparecen en un lapso de 3 meses, pueden persistir hasta por 12 meses. El 15 a 20% de los pacientes con infección por

VEB tienen negatividad para anticuerpos heterófilos. Por otra parte, este tipo de anticuerpos se pueden producir en otras enfermedades como parotiditis, malaria, rubéola y linfoma.³

Los métodos para la detección de los anticuerpos heterófilos incluyen el ensayo de aglutinación de microtitulación modificado de Paul-Bunnell (cuantitativa) y varios ensayos de “monospots” (cualitativa). El monospot es una prueba que requiere 120 segundos para realizarse, en cambio las pruebas para determinar anticuerpos heterófilos requiere de 24 horas. El monospot tiene una sensibilidad y especificidad del 85 y 97% respectivamente, en pacientes mayores de 4 años de edad. Las concentraciones del anticuerpo declinan después de la fase aguda de la enfermedad y permanecen detectables por un periodo de 9 meses, por lo que una prueba de monospot no realiza el diagnóstico de enfermedad activa. La prueba de elección para determinar infección aguda en un huésped inmunocompetente y monitorizar la progresión de la enfermedad a través del tiempo es la serología específica de anticuerpos virales.³

La serología específica debe ser utilizada como diagnóstico de mononucleosis infecciosa por el VEB en pacientes que tienen presentaciones atípicas, graves, o enfermedad prolongada con anticuerpos heterófilos negativos.²

Estos antígenos son clasificados en tempranos (ATs), tardíos o latentes basados en la fase de replicación viral en la cual son producidos. Los ATs son proteínas no estructurales expresadas en las células del hospedero infectadas tempranamente en el ciclo lítico por el VEB. Los antígenos tardíos son proteínas virales estructurales expresadas tardíamente en el ciclo lítico, incluyen el antígeno de la cápside viral (ACV) presente con

las células infectadas, y el antígeno de membrana presente en la superficie de las células infectadas. En la fase latente, estas células infectadas expresan el EBNA (Tabla 4).³

Tabla 4. Pruebas serológicas del VEB

Anticuerpo	Aguda (0-3 meses)	Reciente (3-12 meses)	Pasada (> 12 meses)
ACV IgM	Positivo	Negativo	Negativo
ACV IgG	Positivo	Positivo	Positivo
AT	Positivo o negativo	Positivo o negativo	Negativo
EBNA	Negativo	Positivo	Positivo
Heterófilo (IgM)	Positivo	Negativo	Negativo

ACV: anticuerpo de la cápside viral; AT: antígeno temprano; EBNA: antígeno nuclear del VEB.

El anticuerpo IgM contra el ACV del VEB se produce durante la infección aguda, aparece en el inicio de los síntomas, persiste por semanas a meses, y después desaparece de forma permanente, por lo que su detección es evidencia presuntiva de infección primaria reciente. La IgM anti-ACV generalmente persiste durante 1 a 2 meses, y resultados falsos positivos pueden ser ocasionados por la presencia del factor reumatoide; en cambio el anticuerpo IgG contra el ACV comienza a incrementarse poco después del inicio de los síntomas, alcanzando su pico máximo a los 2-3 meses, disminuyendo gradualmente, persiste durante toda la vida con títulos de 1:40 a 1:2560.

Los anticuerpos contra el AT aparecen tempranamente en la infección, usualmente persisten por meses y pueden reaparecer en cualquier momento, como respuesta espontánea, no específica a diversos estímulos; no siempre son detectables en las infecciones primarias. El anticuerpo IgG contra los antígenos tempranos comienza a elevarse con el inicio de los síntomas, las concentraciones pico se observan a las 3 ó 4

semanas después del inicio de los síntomas. La detección de anticuerpos IgG contra ATs en la fase aguda o EBNA (asociados a convalecencia) pueden ser útiles en casos seleccionados.⁴

Los anticuerpos contra el EBNA usualmente no aparecen hasta 2 a 4 semanas después del inicio de los síntomas, durante la convalecencia y persisten durante toda la vida. La presencia de IgM anti-ACV en la ausencia de EBNA-IgG medible, se considera evidencia para el diagnóstico de infección primaria por VEB.⁹ El patrón de anticuerpos para la mononucleosis infecciosa aguda es generalmente conservado: encontrando altos niveles de IgG anti-ACV y AT, falla para producir anticuerpos para EBNA-1 y algunas veces persistencia de IgM anti-ACV, con un marcado incremento de la carga viral en sangre periférica, a menudo con infección de células T y/o asesinas naturales y evidencia de involucro de órganos.¹

La persistencia de anticuerpos anti ATs, con niveles más altos de lo normal de IgG anti-ACV y la ausencia de anti-EBNA es común en pacientes con enfermedades proliferativas, pudiendo presentar estas características cualquier paciente con alteración de la inmunidad celular. Títulos muy altos de anticuerpos anti-ATs ($> 1:640$) e IgG anti-ACV ($\geq 1:5120$) se pueden observar en pacientes con inmunodeficiencia, y son compatibles con mononucleosis crónica (Tabla 5).^{3,5}

La persistencia a largo plazo requiere que el virus exprese homólogos virales de genes humanos que promuevan la activación (PML-1 y CD40) y la sobrevida (BHRF y bcl2) de las células B transformadas; el receptor para el VEB, el CD21, es expresado de

manera abundante sobre las células B de memoria.²⁰ El EBER en núcleos de linfocitos también ayuda a confirmar la presencia de infección primaria por VEB, ya que se trata de una técnica por la cual la replicación del VEB es documentada por la hibridación entre un ADN monocatenar marcado y el ARN-VEB, como un testigo de la actividad viral.²¹

Estudios recientes han demostrado que los exámenes serológicos aislados ocasionalmente fallan para diagnosticar la infección activa por el VEB. La demostración de un número alto de copias del ADN del VEB en los tejidos o sangre periférica es crucial para el diagnóstico definitivo. Un hallazgo a menudo observado en la infección activa crónica por el VEB es encontrar las células naturales asesinas y los linfocitos T infectados con el virus pero no las células B.¹⁸

En un estudio reciente, la carga viral encontrada en mononucleosis infecciosa complicada fue mucho más elevada que la encontrada en casos no complicados, el nivel de ADN-VEB disminuyó antes de la mejoría clínica. Esta carga elevada de VEB en plasma resulta de la proliferación de los linfocitos infectados por el VEB los cuales escapan a la inmunidad del huésped.¹⁷ La presencia del EBER en los núcleos de linfocitos pero no en los hepatocitos apoya la hipótesis sobre lo contrario a los virus de la hepatitis; es decir, que el daño del hepatocito relacionado al VEB resulta del efecto indirecto de los productos solubles de las células T infectadas como el interferón gamma, TNF α y ligando Fas.²¹ El uso de acetaminofén antes de la admisión a hospitalización puede ser un factor que contribuya al daño hepático.¹⁴

El aislamiento del virus no indica necesariamente infección primaria aguda y puede reflejar una diseminación intermitente prolongada seguida de una infección primaria o

latente. La infección primaria del VEB está asociada con la aparición y persistencia de los anticuerpos específicos del VEB y la aparición transitoria de los anticuerpos heterófilos no específicos. El entendimiento de los principios básicos del diagnóstico por laboratorio de la infección por VEB es crucial para el uso apropiado de la interpretación de esta prueba.³

La infección activa crónica se diagnostica por presentar títulos extremadamente elevados de anticuerpos (IgG ACV, IgA ACV, AT-IgG y EBNA) así como la presencia del genoma del VEB en la biopsia hepática cuando existe involucre hepático, en ésta se presenta con un amplio espectro de características patológicas que van desde una hepatitis inespecífica hasta la cirrosis. En ocasiones la infección activa crónica por VEB por sus características hepáticas puede imitar a la hepatitis autoinmune, especialmente en adultos jóvenes según algunos reportes de la literatura. Los agentes antivirales, citocinas, inmunoterapia o incluso el trasplante de médula ósea han mostrado resolución transitoria, pero el tratamiento específico estándar aún no se ha establecido. Por otro lado según algunos casos publicados recientemente, la infección por VEB parece ser un factor clave en la iniciación de trastornos autoinmunes.⁸

La infección hepática por el VEB debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de la hepatitis de etiología desconocida. El beneficio clínico moderado con la terapia con esteroides según algunos reportes de hepatitis asociada al VEB sugiere la importancia del daño inmunológico en la patogénesis de esta enfermedad.¹⁸

Tabla 5. Diagnóstico por laboratorio de la infección por VEB

Categoría general	Metodología específica	Ventajas	Desventajas
Aislamiento del virus	Transformación de linfocitos B del cordón umbilical a células inmortales	Específico	Difícil de realizar, no disponible, no distingue la infección primaria de la latente
Detección de antígeno	Ácidos nucleicos del VEB (PCR) Antígenos del VEB (inmunoblot)	Específico	No disponible
Respuesta de anticuerpos heterófilos (IgM)	Cuantitativo P-B-D, microtitulación, cualitativo, aglutinación, hemaglutinación y ELISA	Rápido, efectivo y costoso	No específico, insensible, falsos negativos en niños
Ensayos específicos del VEB	IFA indirecta EIA	Específica y sensible	Labor intensa, mayor costo

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; P-B-D: prueba diferencia de Paul-Bunnell-Davidsohn; ELISA: análisis por inmunoadsorbencia ligado a enzimas; IFA: análisis por inmunofluorescencia; EIA: inmunoanálisis enzimático.

f. Tratamiento

El tratamiento de la mononucleosis infecciosa no complicada sólo es sintomático. Se deben de evitar los deportes de contacto hasta la resolución de la esplenomegalia confirmada por ultrasonido o tomografía. El tratamiento con antibióticos debe limitarse a la presencia de infecciones bacterianas documentadas. El porcentaje de cultivos faríngeos en pacientes con mononucleosis infecciosa en donde crece el grupo de *Streptococcus* beta hemolítico grupo A varía de un rango de 3 a 30%.⁵ El aciclovir inhibe la replicación del VEB y reduce la producción viral, no tiene efectos significativos sobre la duración de los síntomas de la mononucleosis infecciosa. La ausencia de eficacia del aciclovir se explica porque los síntomas no son directamente debidos a la infección de las células B por el

virus, sino como resultado de la secreción de citocinas por un gran número de linfocitos T CD 8+ citotóxicos activados presentes en la sangre periférica y a nivel de los tejidos invadidos; aunque menos caracterizado pero se sabe que las células asesinas naturales y células T CD4+ como respuesta a la mononucleosis infecciosa pueden secretar interferón gamma y mediar una respuesta citotóxica.⁴ Los glucocorticoides acortan la duración de la fiebre y los síntomas orofaríngeos asociados con mononucleosis infecciosa; sin embargo, generalmente no son recomendados para el tratamiento de la enfermedad no complicada y han sido asociados con un incremento en ciertas complicaciones. La terapia con glucocorticoides puede ser considerada para pacientes con complicaciones graves de la mononucleosis infecciosa tales como obstrucción superior de la vía aérea, anemia hemolítica aguda, involucro cardíaco grave o enfermedad neurológica.¹ Algunos agentes antivirales como el aciclovir, ganciclovir, zidovudina y foscarnet, así como interferón alfa, beta y gamma, inhiben efectivamente la replicación viral del VEB o la transformación inicial del virus *in vitro*. Sólo la síntesis del ADN del VEB depende de la polimerasa viral (forma lineal del genoma) y es susceptible de inhibición. La forma latente circular del genoma, la cual se replica con el ciclo celular utilizando la ADN polimerasa celular, no es selectivamente inhibida.⁵

El tratamiento para la enfermedad linfoproliferativa y VEB puede incluir la reducción en la dosis de medicamento inmunosupresor cuando sea posible. El tratamiento quirúrgico y la radioterapia de las lesiones linfoproliferativas localizadas, especialmente en el tracto gastrointestinal, ha sido efectiva en pacientes seleccionados. El aciclovir el cual inhibe la replicación viral del ADN lineal del VEB pero no afecta los episomas en las células infectadas latentemente en general no es efectivo. El interferón alfa ha sido efectivo

sólo en algunos pacientes. La terapia con anticuerpos monoclonales ha sido utilizada en pacientes con enfermedad linfoproliferativa y VEB; sin embargo, estos anticuerpos monoclonales no son aprobados para uso clínico; el rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra las células B CD 20+ fue recientemente aprobado por la Oficina de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento del linfoma no Hodgkin de células B de bajo grado.¹ Considerando la gran importancia de la PML-1 en la patogénesis de los tumores asociados al VEB, el desarrollo de anticuerpos monoclonales anti-PML-1 es crítico en el diagnóstico y desarrollo de fármacos para las interacciones por el VEB. En publicaciones recientes se ha descrito el desarrollo de cinco anticuerpos monoclonales, los cuales podrían específicamente reconocer a la PML-1 de diferente origen celular.⁹

La vacunación contra el VEB puede ser útil para varios grupos de personas quienes son seronegativas para el VEB; esto incluye pacientes que se someterán a trasplante de órganos o médula ósea, personas con enfermedad linfoproliferativa ligada al X, personas en áreas con incidencia alta de linfoma de Burkitt o carcinoma nasofaríngeo, adolescentes y adultos en riesgo de infección por VEB. La vacunación con antígenos purificados del VEB gp350 o vacuna del virus expresando gp350 protegido por una cubierta de algodón, previene el desarrollo de linfomas asociados al VEB.¹

2. Planteamiento del Problema

Las manifestaciones hepáticas son relativamente comunes en los sujetos infectados por el VEB. Sin embargo, la hepatitis aguda como principal manifestación de la infección por el VEB es rara, y la evolución, manejo y pronóstico de estos enfermos no está bien determinado.

3. Justificación

No existen lineamientos claros, ni datos contundentes acerca de las manifestaciones hepáticas asociadas a la infección por el VEB. Esta entidad se considera de baja prevalencia, por lo que se requiere el reporte de casos aislados que aporten características, modalidades de manejo y pronóstico de estos enfermos, que permitan normar medidas estandarizadas para la atención de estos pacientes.

4. Objetivo

Primario

- Presentar una serie de casos donde se documentaron manifestaciones hepáticas por infección con el VEB en pacientes hospitalizados.

Secundario

- Describir las características clínicas, bioquímicas e histológicas, así como evolución y respuesta al tratamiento de los pacientes con manifestaciones hepáticas por VEB.
- Describir las características serológicas contra el VEB y su traducción clínica.
- Comparar de acuerdo a las diferentes series reportadas en la literatura, la presentación clínica y complicaciones que tuvieron los pacientes.

5. Material y Métodos

El estudio se realizó en la Fundación Clínica Médica Sur, en la Ciudad de México; en el periodo de tiempo comprendido desde junio del 2003 a junio del 2004.

Los criterios diagnósticos clínicos fueron aquellos pacientes que presentaran sintomatología inespecífica que incluyeran los siguientes signos y síntomas (Tabla 6):

- Fiebre
- Faringitis
- Linfadenopatía
- Malestar general
- Anorexia
- Astenia
- Adinamia
- Mialgias
- Dolor abdominal
- Hepatodinia
- Ictericia
- Cefalea
- Rash
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia

Tabla 6. Criterios diagnósticos clínicos y serológicos

Infección aguda (0-3 meses)	Infección reciente (3-12 meses)	Infección pasada (> 12 meses)
Cuadro clínico Linfocitosis absoluta Más del 10% de células atípicas Anticuerpos heterófilos* >1:56 ACV IgM positivo ACV IgG positivo Anticuerpos contra AT positivos EBNA negativo	Cuadro clínico Anticuerpos heterófilos negativos ACV IgM negativo ACV IgG positivo Anticuerpos contra AT positivos o negativos EBNA positivo	Anticuerpos heterófilos negativos ACV IgM negativo ACV IgG positivo Anticuerpos contra AT negativos EBNA positivo

ACV: antígeno de la cápsida viral; Ig: inmunoglobulina; AT: antígeno temprano; EBNA: antígeno nuclear del VEB; *Determinados por prueba de Paul-Bunnell.

Los criterios diagnósticos bioquímicos fueron:

- Leucocitosis
- Linfocitosis
- Linfocitos atípicos
- Elevación de aminotransferasas
- Elevación de bilirrubina
- Anticuerpos heterófilos
- Anticuerpos específicos para el VEB: ACV IgG e IgM, AT, EBNA y antígeno temprano difuso (ATD).

6. Resultados

Fueron un total de 9 pacientes, 6 hombres y 3 mujeres, con una media de edad de 46 años (rango de 19-73 años), todos de nacionalidad mexicana. Con un periodo de evolución promedio de 23 días (rango de 3 a 43 días) caracterizado por astenia, adinamia, anorexia, dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea, síntomas respiratorios superiores, cefalea, parestesias, prurito, fiebre, ictericia, hepatodinia, hepatomegalia, esplenomegalia y rash (Tabla 7 y 8). Siendo los 3 hallazgos clínicos más frecuentemente presentados: astenia (88.8%), adinamia (88.8%) y hepatodinia (77.7%), lo contrario a la tríada que reporta la literatura consistente en fiebre, faringitis exudativa y linfadenopatía, ésta última no se presentó en ningún caso. Cabe señalar que la ictericia se presentó en un 55.5% de los casos.

Tabla 7. Características clínicas de los pacientes

Parámetro	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9
Género (M/F)	M	M	F	F	F	M	M	M	M
Edad (años)	41	33	23	57	44	46	19	56	73
AHF	HAS	Ninguno	Cl, Ca Gástrico	DM, IAM, Ca Colon	Esclero- dermia	IAM, HAS	DM	Ninguno	IAM
APP	Ninguno	CUCI, EAP	Hepatitis A	Hiper- tiroidismo, EAP	Sx anémico	Dermatitis atópica	Hepatitis A	Ninguno	Arritmia inespecífica
Evolución (días)	3	7	15	7	5	3	30	43	30
Astenia (Sí/No)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Adinamia (Sí/No)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Anorexia (Sí/No)	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí
Dolor abdominal (Sí/No)	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No
Náuseas (Sí/No)	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Diarrea (Sí/No)	No	No	No	Sí	No	No	No	Sí	No
Síntomas respiratorios superiores (Sí/No)	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No	No	No
Cefalea (Sí/No)	Sí	No	No	No	Sí	No	No	No	No
Fiebre (Sí/No)	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No
Ictericia (Sí/No)	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Hepatodinia (Sí/No)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No
Hepatomegalia (Sí/No)	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	No	No
Esplenomegalia (Sí/No)	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No
Rash (Sí/No)	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No
Parestesias (Sí/No)	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No
Prurito (Sí/No)	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No

AHF: antecedentes heredofamiliares; APP: antecedentes personales patológicos; HAS: hipertensión arterial sistémica; IAM: infarto agudo del miocardio; CUCI: colitis ulcerativa crónica inespecífica; EAP: enfermedad ácido péptica; Ca: cáncer; DM: diabetes mellitus.

Tabla 8. Presentación de síntomas.

Hallazgo	n (%)
Astenia	8 (88.8)
Adinamia	8 (88.8)
Hepatodinia	7 (77.7)
Dolor abdominal	6 (66.6)
Náuseas	5 (55.5)
Fiebre	5 (55.5)
Ictericia	5 (55.5)
Síntomas respiratorios	4 (44.4)
Hepatomegalia	3 (33.3)
Diarrea	2 (22.2)
Cefalea	2 (22.2)
Anorexia	1 (11.1)
Esplenomegalia	1 (11.1)
Rash	1 (11.1)
Parestesias	1 (11.1)
Prurito	1 (11.1)

Con respecto a los resultados bioquímicos se encontró lo siguiente: leucocitos (media = 7,677/mm³; DE 2769.37; min-max 3,500-11,600), linfocitos (media = 1,250/mm³; DE 514.60; min-max 444-1900), plaquetas (media = 237,888/mm³; DE 103095.15; min-max 133,000-457,000), tiempo de protrombina (media = 13.22 seg; DE 2.44; min-max 10.6-18.7), bilirrubina total (media = 8.61 mg/dL; DE 10.87; min-max 0.45-26.33), ALT (media = 91 U/L; DE 196.06; min-max 18-605), AST (media = 171 U/L; DE 192.75; min-max 16-621), GGT (media = 189 U/L; DE 311.20; min-max 20-1009). Ningún paciente presentó positividad para los anticuerpos heterófilos. En dos pacientes se demostró en biopsia hepática mediante inmunohistoquímica positividad para el anticuerpo anti PML-1 (Tabla 9 y 10).

Tabla 9. Características bioquímicas de los pacientes.

Parámetro	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9
Hemoglobina (g/dL)	14.3	14.5	14.7	14	7.9	12.8	16.6	14.4	11.8
Plaquetas (mm ³)	157,000	156,000	318,000	289,000	457,000	133,000	184,000	209,000	238,000
Leucocitos (mm ³)	8,000	3,500	11,100	5,100	5,900	11,600	9,600	8,300	6,000
Linfocitos (mm ³)	880	1435	444	1,900	1,121	1,276	1,344	1,411	1,440
Linfocitos atípicos (%)		1							
Monocitos (mm ³)	960	280	1,110	500	250	560	384	498	120
Tiempo de protrombina (seg)	13.7	11.2	13.3	10.8	18.7	13.7	10.6	13.5	14
Albumina (g/dL)	2.4	3.46	3.21	3.7	3.02	2.85	3.74	2.49	2
Bilirrubina total (mg/dL)	14.03	0.6	1.04	0.45	6.69	1.8	0.74	26.33	26
Bilirrubina directa (mg/dL)	8.74	0.14	0.21	<0.1	4.52	0.83	0.12	15.46	16
ALT (U/L)	109	65	91	33	605	362	18	49	99
AST (U/L)	232	34	105	33	621	292	16	74	143
Fosfatasa alcalina (U/L)	633	144	74	78	159	85	65	166	151
GGT (U/L)	1009	160	58	68	95	180	20	64	60
Perfil de hepatitis	Ac IgG VHA	Negativo	Ac IgG VHA	Negativo	Ac IgG VHA	Ac IgG VHA	Negativo	Negativo	Negativo
Ac heterófilo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Ac temprano para VEB	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Ac capsida viral IgG VEB	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo
Ag temprano difuso VEB	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
Ag nuclear inducido VEB	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Ac capsida viral IgM VEB	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Ac para CMV		Negativo			IgG Positivo		Negativo		Negativo

ALT alaninaminotransferasa, AST aspartatoaminotransferasa, GGT gammaglutamiltranspeptidasa, Ac: anticuerpo, VEB virus de Epstein-Barr, CMV citomegalovirus

Tabla 10. Características por estudios de gabinete de los pacientes

Parámetro	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9
Hepatomegalia	Sí	No	No	No	No	No	Sí	No	No
Esteatosis hepática	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No
Edema de pared vesicular	Sí	No	No	No	Sí	No	No	No	No
Dilatación de la vía biliar	No	No	No	No	Sí	No	No	No	Sí
Esplenomegalia	No	No	No	No	Sí	No	Sí	No	No
Biopsia					Anti-PML+				Anti-PML+
Derrame pleural	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No
Derrame pericárdico	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No

PML: proteína de membrana de latencia.

En cuanto al seguimiento de los pacientes no hubo ninguna defunción secundaria a la infección por VEB, la mayoría tuvo una evolución intrahospitalaria favorable con el tratamiento sintomático. El caso 1, cumplió 7 días de estancia intrahospitalaria, con mejoría clínica sin fiebre y sin hepatodinia; sus niveles de BT disminuyeron de 14.03 a 9.88 al momento de su egreso, igual se apreció un descenso en las transaminasas ALT (109 UI/L a 55 UI/L) y AST (232 UI/L a 113 UI/L); recibió tratamiento sintomático y ácido ursodesoxicólico, se egresó sin complicaciones. El caso 2, cumplió 4 días de estancia intrahospitalaria, la infección de vías respiratorias superiores al momento del ingreso se manejó con ceftriaxona y clindamicina, posteriormente se descartó una etiología bacteriana; presentó evolución clínica favorable sin fiebre; disminuyeron sus niveles de transaminasas; se egresó sin complicaciones, sólo con tratamiento sintomático. El caso 3, cumplió 4 días de estancia intrahospitalaria; sólo los dos primeros días presentó fiebre, cedió la hepatodinia; durante su evolución disminuyó la leucocitosis, hiperbilirrubinemia y

transaminasemia; fue manejada sólo con tratamiento sintomático; se egresó sin complicaciones. El caso 4, cumplió 2 días de estancia intrahospitalaria; cedió el dolor abdominal y las evacuaciones diarreicas, no encontrando una causa precisa de éstas en base al coprocultivo y coprológico; presentó una evolución favorable y sólo recibió tratamiento sintomático. El caso 5, cumplió 7 días de estancia intrahospitalaria; a su ingreso presentó síndrome febril, dolor abdominal intenso en hipocondrio derecho e ictericia; se inició tratamiento con ceftriaxona, clindamicina, ácido ursodesoxicólico, vitamina K y plasma para la corrección del tiempo de protrombina, se transfundió en 3 ocasiones por la anemia sintomática que presentó; fue sometida a laparotomía exploradora con el diagnóstico preoperatorio de colesterosis vesicular y probable hepatitis viral, durante la cirugía se tomó biopsia hepática, la cual demostró por inmunohistoquímica anticuerpos anti-PML-1; evolucionó de manera satisfactoria, con disminución de las transaminasas e hiperbilirrubinemia. El caso 6, cumplió 10 días de estancia intrahospitalaria; presentó una faringitis tratada con ciprofloxacino sin mejoría; al ingreso presentaba ictericia, dolor abdominal y fiebre. Se documentó derrame pleural y pericárdico de 450cc sin compromiso hemodinámico; fue tratado con ofloxacino presentando un rash eritematoso generalizado, probablemente secundario al fármaco; continuó su tratamiento con ceftriaxona, gentamicina y sintomático; tuvo una evolución favorable y se egresó sin complicaciones. Posteriormente reingresó por dolor retroesternal, el cual requirió ventana pericárdica, evolucionó con neumonía basal izquierda; recibió tratamiento con ceftriaxona, amikacina y claritromicina; se descartó infección por tuberculosis, virus de inmunodeficiencia humana; el cultivo de tejido y líquido pericárdico fue negativo; se egresó asintomático. El caso 7, se manejó de manera ambulatoria, sus síntomas predominantes fueron parestesias, astenia y adinamia, con fatiga crónica; se evidenció por resonancia magnética una hernia discal L3-L4, L4-L5

sin compresión radicular; durante su evolución presentó ictericia, náusea y vómito; se encontró hepatomegalia y esplenomegalia por ultrasonido; la hiperbilirrubinemia disminuyó y no hubo elevación de transaminasas. Recibió tratamiento sintomático y egresó sin complicaciones. El caso 8, cumplió 5 días de estancia intrahospitalaria; un mes previo a su ingreso se le diagnosticó hepatitis viral tipo A la cual fue tratada con antivirales; posteriormente persistió con ictericia, dolor abdominal y se agregó prurito generalizado; su evolución fue satisfactoria con descenso de transaminasas e hiperbilirrubinemia; se manejó de manera sintomática, con ácido ursodesoxicólico y resina de colestiramina; se egresó asintomático y sin complicaciones. Y el caso 9, cumplió 21 días de estancia intrahospitalaria; su principal manifestación clínica fue la ictericia; recibió tratamiento con ademetonina, ácido ursodesoxicólico y resina de colestiramina; sin embargo, persistió con elevación progresiva de las bilirrubinas, edema de miembros inferiores, ascitis y fiebre. Fue sometido a MARS (sistema de adsorbentes moleculares, MARS por sus siglas en inglés: molecular adsorbent recirculating system) en dos ocasiones logrando un descenso de las bilirrubinas; se realizó biopsia hepática reportándose hepatitis viral aguda asociada a VEB (PML-1). Evolucionó de manera satisfactoria y fue egresado si complicaciones.

7. Discusión

La infección por el VEB tiene una alta prevalencia , más del 90% de la población a nivel mundial es portadora del virus a lo largo de su vida como infección latente. Es cierto que en muchos casos la infección primaria ocurre de manera subclínica sobretodo durante la niñez; sin embargo, cuando la enfermedad se contrae durante la adolescencia o en la etapa adulta ésta suele tener manifestaciones vagas o inespecíficas, distinguiéndose en la mayoría de pacientes sintomáticos una tríada frecuente de presentación, la cual consiste en fiebre, faringitis y linfadenopatías. Es de llamar la atención en este aspecto, que la serie de pacientes admitidos en el Hospital Médica Sur presentaron durante el inicio de su padecimiento un cortejo heterogéneo de manifestaciones clínicas, ninguno de ellos presentó esta tríada característica. Se ha visto según las series publicadas que la hepatitis ocasionada por este virus es una característica común, leve y autolimitada; sin embargo, la falla hepática fulminante es la principal causa de muerte (85%) de los pacientes con infección fatal por VEB, reportándose sólo 17 casos en la literatura.

En esta serie se observa que 4 de los 9 pacientes con infección documentada por VEB presentaron aumento de bilirrubinas totales, representando un 44% de esta muestra, siendo en una ocasión el valor de bilirrubina total de 26mg/dL, por lo cual este paciente fue tratado con un sistema MARS, éste es un método de asistencia hepática, extracorpórea, en el cual la sangre del paciente pasa a través de un hemofiltro con un dializante que contiene albúmina, con el objeto de remover de manera selectiva sustancias unidas a la albúmina, como bilirrubina y ácidos biliares, el remover estas toxinas resulta en una disminución en la encefalopatía hepática, incremento de la presión arterial media y mejoría de la función hepática y renal; dentro de las enfermedades que pueden ser tratadas con MARS se

encuentra la exacerbación aguda de la falla hepática crónica, síndrome hepatorenal, falla hepática aguda, pobre o nulo funcionamiento posterior al trasplante hepático o resección hepática mayor.^{22,23} El aumento de las bilirrubinas presentado por estos pacientes difiere con lo reportado en la literatura donde la ictericia como forma de presentación de esta infección es rara, sólo observada según algunas series en un 6.6%. La mayoría de los pacientes presentó aumento de transaminasas que fueron disminuyendo paulatinamente junto con la mejoría clínica, aunque el VEB no es un virus hepatotrope, es frecuente hallar un discreto aumento de las transaminasas (90% de los casos) consistente con daño parenquimatoso más que con disminución del flujo biliar.²⁴ La colestasis severa es rara, hasta el momento se desconoce el mecanismo por el cual el VEB produce colestasis, ésta se encuentra asociada con un incremento significativo de la actividad de la GGT, la elevación de ésta en la infección por VEB puede sugerir un daño colangítico autolimitado inducido por el virus, mientras que el incremento de las aminotransferasas es sólo moderado.²⁵ Otros herpesvirus, como el CMV, infectan el epitelio del tracto biliar además de los hepatocitos, pero no suele ser un hecho frecuente. También se ha descrito la formación de granulomas hepáticos, pero la enfermedad granulomatosa suele ser más insidiosa.²⁶ Los 9 pacientes aquí presentados, fueron pacientes inmunocompetentes, sin enfermedad hepática subyacente, por lo que es poco factible o excepcionalmente raro que desarrollaran una disfunción hepática grave. Sin embargo, en un caso como ya se comentó el paciente requirió de MARS por la evolución progresiva del daño hepático; y en otro caso el paciente se complicó con derrame pleural y pericárdico, que incluso requirió de ventana pericárdica por compromiso hemodinámico, ambas complicaciones son raras según lo reportado en la literatura. Por lo anterior, se puede decir que el VEB debe ser tenido en cuenta en el diagnóstico diferencial del paciente con colestasis transitoria y aumento de la fosfatasa

alcalina con el pico característico en la segunda semana desde el inicio de los síntomas. Dos pacientes de esta serie los cuales representan el 22% presentaron engrosamiento de la pared vesicular por ultrasonido, este hallazgo ha sido reportado previamente en asociación con la infección del VEB y puede reflejar la severidad del daño hepático.²⁷

Todos los pacientes fueron manejados con tratamiento sintomático, sólo en algunos casos se indicó antibióticoterapia como tratamiento empírico, una vez descartada la etiología bacteriana, parasitaria y/o micótica, se continuó sólo con tratamiento sintomático. En esta serie no se utilizaron esteroides, su uso es controversial; sin embargo, se ha reportado un beneficio clínico moderado en pacientes con hepatitis asociada al VEB, lo cual traduce la importancia del daño inmunológico en la patogénesis de esta enfermedad. Otro de los hallazgos que llama la atención, es la negatividad de los anticuerpos heterófilos en todos los pacientes, éstos no son reactantes específicos en contra del VEB, según se reporta aproximadamente del 15 al 20% de los pacientes con infección aguda por VEB tienen negatividad para este tipo de anticuerpos; por eso la importancia de la interpretación adecuada de las diversas pruebas serológicas del VEB como el ACV IgG e IgM, AT y EBNA, ya que su presencia o ausencia traduce el tiempo de evolución de la enfermedad, como un estado agudo, reciente, crónico o persistente.

Se observó una etapa reciente de la enfermedad en dos pacientes diferenciada por la presencia del antígeno temprano; en otros dos pacientes se demostró mediante biopsia la positividad para la PML-1 del VEB, uno de éstos paralelamente presentó títulos elevados de anticuerpos ACV IgG y EBNA, lo que sugiere la posibilidad de una infección activa crónica, la cual es un desorden raro, donde el hígado es el órgano blanco más comúnmente

afectado, tiene pobre pronóstico pues los portadores de este tipo de infección mueren por desórdenes hematológicos y no hematológicos dentro de pocos años, el resto de pacientes se encontró que cursaban una fase de convalecencia.

8. Bibliografia

1. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343:481-92.
2. Schaller RJ, Counselman FL. Infectious mononucleosis in young children. *Am J Emerg Med* 1995; 13:438-40.
3. Hickey SM, Strasburger VC. What every pediatrician should know about infectious mononucleosis in adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:1541-56.
4. Macsween KF, Crawford DH. Epstein-Barr virus-recent advances. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:131-40.
5. Straus SE, Cohen JI, Tosato G, Meier J. NIH conference. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management. *Ann Intern Med* 1993; 118:45-58.
6. Rickinson A. Epstein-Barr virus. *Virus Res* 2002; 82:109-13.
7. Vera-Izaguirre DS, Chavez-Tapia NC, Lizardi-Cervera J, Mendez-Sanchez N. Mononucleosis infecciosa. *Med Sur* 2003; 10:76-89.
8. Chiba T, Goto S, Yokosuka O, Imazeki F, Tanaka M, Fukai K, Takahashi Y, Tsujimura H, Saisho H. Fatal chronic active Epstein-Barr virus infection mimicking autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:225-8.
9. Papesch M, Watkins R. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Clin Otolaryngol* 2001; 26:3-8.
10. Fang CY, Chang YS, Chow KP, Yu JS, Chang HY. Construction and characterization of monoclonal antibodies specific to Epstein-Barr virus latent membrane protein 1. *J Immunol Methods* 2004; 287:21-30.

11. Patel S, Zuckerman M, Smith M. Real-time quantitative PCR of Epstein-Barr virus BZLF1 DNA using the LightCycler. *J Virol Methods* 2003; 109:227-33.
12. Ikediobi NI, Tying SK. Cutaneous manifestations of Epstein-Barr virus infection. *Dermatol Clin* 2002; 20:283-9.
13. Rajwal S, Davison S, Wyatt J, McClean P. Primary Epstein-Barr virus hepatitis complicated by ascites with epstein-barr virus reactivation during primary cytomegalovirus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:87-90.
14. Devereaux CE, Bemiller T, Brann O. Ascites and severe hepatitis complicating Epstein-Barr infection. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:236-40.
15. Mendez-Sanchez N, Uribe M. Infectious mononucleosis hepatitis: a case-report. *Ann Hepatol* 2004; 3:75-76.
16. Jimenez-Saenz M, Perez-Pozo JM, Leal-Luna A, Herrerias-Gutierrez JM. Lethal liver failure in an elderly patient with hepatitis B superinfected with Epstein-Barr virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:1283-4.
17. Kimura H, Nagasaka T, Hoshino Y, Hayashi N, Tanaka N, Xu JL, Kuzushima K, Morishima T. Severe hepatitis caused by Epstein-Barr virus without infection of hepatocytes. *Hum Pathol* 2001; 32:757-62.
18. Yuge A, Kinoshita E, Moriuchi M, Ohno Y, Haga H, Moriuchi H. Persistent hepatitis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:74-6.
19. Nobili V, Comparcola D, Sartorelli MR, Devito R, Marcellini M. Autoimmune hepatitis type 1 after Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:387.
20. Schuster VH, Muschen M. Epstein-Barr virus and the B cell: a secret romance. *Trends Microbiol* 2003; 11:243-5.

21. Collin L, Moulin P, Jungers M, Geubel AP. Epstein-Barr virus (EBV)-induced liver failure in the absence of extensive liver-cell necrosis: a case for cytokine-induced liver dysfunction? *J Hepatol* 2004; 41:174-5.
22. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Peszynski P, Schmidt R, Noldge-Schomburg G. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 Suppl 17:S75-82.
23. Sorkine P, Ben Abraham R, Szold O, Biderman P, Kidron A, Merchav H, Brill S, Oren R. Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure. *Crit Care Med* 2001; 29:1332-6.
24. Hinedi TB, Koff RS. Cholestatic hepatitis induced by Epstein-Barr virus infection in an adult. *Dig Dis Sci* 2003; 48:539-41.
25. 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; 20:721-2.
26. Bernstein CN, Minuk GY. Infectious mononucleosis presenting with cholestatic liver disease. *Ann Intern Med* 1998; 128:509.
27. Barlow G, Kilding R, Green ST. Epstein-Barr virus infection mimicking extrahepatic biliary obstruction. *J R Soc Med* 2000; 93:316-8.