

# Manifestação sistêmica atípica causada pelo vírus Epstein-Barr. Relato de caso

## *Atypical Systemic Manifestation caused by Epstein-Barr virus: case report*

Vitória Lana Massarente<sup>1</sup>, Vinicius Eiji Kameoka<sup>1</sup>, Zied Rasslan<sup>1</sup>, Giselle Burlamarqui Klautau<sup>1</sup>

Recebido de Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

### RESUMO

A infecção pelo vírus Epstein-Barr tem alta prevalência, ao passo que 90% da população mundial adulta já teve contato com ele. A primo-infecção geralmente ocorre na infância, apresentando-se de forma subclínica. Com o avançar da idade, a incidência de infecção sintomática aumenta progressivamente, atingindo o pico entre 15 e 24 anos de idade. Em geral, trata-se de uma doença benigna, na qual a manifestação clínica mais comum é a mononucleose infecciosa. No entanto, a infecção pode acometer qualquer órgão ou sistema, e podem estar presentes tosse, dor abdominal, náuseas, vômitos, hepatoesplenomegalia, icterícia, entre outros. As complicações são raras e podem acometer o fígado, os rins, o sistema nervoso central, o coração, os pulmões e os genitais. Relatamos o caso de paciente adolescente previamente hígido com infecção por vírus Epstein-Barr e evolução para icterícia, pericardite e lesões importantes em orofaringe e genitais. O diagnóstico de infecção pelo Epstein-Barr foi feito por sorologia, e houve boa evolução do caso.

**Descritores:** Infecções por vírus Epstein-Barr/complicações; Herpesvirus humano 4; Antivirais; Humanos; Relatos de casos

### ABSTRACT

Epstein-Barr virus infection has a high prevalence, since 90% of the adult population worldwide have already had contact with the virus. The primary infection usually occurs in childhood, being subclinically presented. With aging, the incidence of a symptomatic infection progressively increases, reaching the peak between 15 and 24 years of age. In general, it is a benign disease, in which the most common clinical manifestation is Infectious

Mononucleosis; however, the infection can occur in any organ or system, and cough, abdominal pain, nausea, vomiting, hepatosplenomegaly, jaundice, and other symptoms may be present. Complications are rare and can affect the liver, kidneys, central nervous system, heart, lungs and genitals. We report the case of a previously healthy adolescent patient with Epstein-Barr Virus infection and progression to jaundice, pericarditis, and important lesions in the oropharynx and genitals. The diagnosis of Epstein-Barr infection was made through serology, and the patient had good evolution.

**Keywords:** Epstein-Barr virus infections/complications; Herpesvirus 4, human; Antiviral agents; Humans; Case reports

### INTRODUÇÃO

O vírus Epstein-Barr (VEB) é um herpes-vírus humano tipo 4 (HHV-4) com dupla fita de DNA, como os demais da família *herpesviridae*.<sup>(1)</sup> Prevalente, aproximadamente 90 a 95% da população mundial apresenta sorologia positiva para ele.<sup>(2)</sup> O vírus está presente nas secreções da orofaringe e é transmitido pelo contato com a saliva; após a infecção, atinge o sistema reticuloendotelial, estimulando a imunidade celular e humoral.<sup>(1)</sup> A primo-infecção geralmente ocorre na infância, apresentando-se de forma subclínica. Com o avançar da idade, a incidência de infecção sintomática aumenta progressivamente, atingindo o pico entre 15 e 24 anos de idade.<sup>(2)</sup>

A manifestação clínica mais comum é a mononucleose infecciosa, que se caracteriza por febre, linfonodomegalia, fadiga, faringite e leucocitose com atipia linfocitária e aumento de mononucleares.<sup>(3)</sup> No entanto, a infecção pode acometer qualquer órgão ou sistema, e podem estar presentes tosse, dor abdominal, náuseas, vômitos, hepatoesplenomegalia, icterícia e edema bi-palpebral (sinal de Hoagland), entre outros.

As complicações são raras e podem acometer o fígado (hepatite aguda, hepatite aguda fulminante ou síndrome colestática)<sup>(4,5)</sup> – icterícia ocorre em apenas 5% dos casos;<sup>(2)</sup> rins (insuficiência renal aguda);<sup>(6)</sup> sistema nervoso central (meningite, encefalite e síndrome de Guillain-Barré); coração (miocardite e pericardite); pulmões (pneumonite e pneumonia)<sup>(2)</sup> e genitais (úlceras).<sup>(7)</sup> Doenças associadas ao VEB incluem doenças linfoproliferativas em indivíduos imunocomprometidos e tumores, como o carcinoma da rinofaringe e o linfoma de Burkitt, observados em países de zona tropical, como Brasil, China e países da África.<sup>(2)</sup>

<sup>1</sup> Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 08/11/2016 – Data de aceite: 09/11/2016

Conflito de interesse: não há.

Fonte de financiamento: nenhum.

#### Endereço para correspondência:

Zied Rasslan

Rua Dr. Cesário Mota Jr., 112 – Consolação

CEP 01221-020 – São Paulo, SP, Brasil

Tel.: (11) 2176-7000 – E-mail: ziedrasslan@uol.com.br

## RELATO DO CASO

Paciente de 15 anos, sexo masculino, pardo, sem antecedentes patológicos, natural e procedente de São Paulo (SP), admitido em pronto-socorro de hospital terciário com diarreia sem muco ou sangue, vômitos, picos febris de até 38,9°C e icterícia há 3 dias. Negava colúria, acolia fecal ou dor abdominal, uso de medicações ou suplementos alimentares. Referia vacinação adequada para a idade.

Na admissão, apresentava-se em regular estado geral, com icterícia pronunciada, febril, taquipneico (frequência respiratória – FR de 26irpm), taquicárdico (frequência cardíaca – FC de 110bpm), pressão arterial (PA) de 120/80mmHg e saturação de oxigênio (SatO<sub>2</sub>) de 95%, com lesões vesiculares agrupadas em lábio superior direito. Exame cardíaco, pulmonar e de extremidades sem alterações. Abdome normotenso com fígado palpável a 4cm do rebordo costal direito, baço percutível no espaço de Traube. As hipóteses diagnósticas formuladas inicialmente foram sepse devido à gastroenterocolite aguda e síndrome colestática.

Exames laboratoriais iniciais demonstraram bilirrubina total (BT) 18,2mg/dL, predomínio de bilirrubina direta (BD) 13,8mg/dL, razão normalizada internacional (INR) 2,02, albumina 4,3mg/dL, sem alterações de aminotransferases ou enzimas canaliculares. Hemograma com 9.200 leucócitos e reação em cadeia da polimerase (PCR) de 17,2mg/dL. Diante do quadro clínico e da suspeita de sepse secundária a foco infeccioso abdominal, a conduta adotada foi a prescrição de antibióticos (ciprofloxacina e metronidazol).

A ultrassonografia e a tomografia computadorizada do abdômen evidenciaram vesícula biliar espessada, sugerindo processo reacional, hepatoesplenomegalia e linfonomegalia em hilo hepático, medindo o maior 1,5cm. As sorologias para HIV, citomegalovírus (CMV), toxoplasmose, rubéola, dengue, VEB e hepatites A, B e C foram negativas. Fator antinúcleo (FAN) não reagente. Hemoculturas, uroculturas e coproculturas seriadas sem crescimento bacteriano. A radiografia simples de tórax revelou área cardíaca discretamente aumentada e transparência pulmonar normal.

Após 5 dias da admissão, evoluiu com piora clínica, apresentando vários episódios de diarreia e febre, apesar do uso contínuo de antipirético. Ao exame da cavidade oral, evidenciaram-se lesões pustulosas (Figura 1). Estas lesões foram submetidas à biópsia e a exame histopatológico, que evidenciaram células de inclusão viral não especificada, sugerindo diagnóstico de infecção por vírus do grupo herpes, associada à infecção bacteriana secundária, o que motivou a prescrição de gentamicina tópica e aciclovir.

Na evolução, observou-se hiperbilirrubinemia com predomínio da fração direta (com valor máximo de BT de 25mg/dL após 5 dias de sintomas, caindo após 7 dias para 6,8mg/dL), queda hematimétrica (hemoglobina inicial de 13,5g/dL e 7,8g/dL após 8 dias), com provas para hemólise negativas, sem sangramentos. Hemogramas seriados mostraram leucocitose (atingindo máximo de 18.300 leucócitos, com progressiva redução) e plaquetose progressiva (chegando a 914 mil plaquetas). Até a primeira semana do quadro, observou-se aumento das amino-

transferases, AST/ALT (160/180U/L) e das avaliadoras de fluxo biliar, FA/G-GT (592/917U/L), com queda gradual posterior.

A endoscopia digestiva alta revelou placas amarelas em esôfago semelhantes às presentes na cavidade oral. A fundoscopia foi normal. Embora não tivesse iniciado práticas sexuais, o paciente referiu à equipe médica surgimento de lesões em região genital há 2 dias. No exame do pênis e testículos, notaram-se lesões ulceradas em glândula e corpo peniano (Figura 2), lesões descamativas em região escrotal e linfonomegalia cervical, axilar e inguinal, consistência fibroelástica, não dolorosos e móveis a palpação.

Na investigação, foram descartadas as hipóteses de hepatite autoimune, doença de Wilson, deficiência de alfa-1-antitripsina e tuberculose. Outros exames realizados, como eletroforese de



Figura 1. Lesões pustulosas em cavidade oral.



Figura 2. Lesões ulceradas em glândula e corpo peniano.

proteínas, dosagem de imunoglobulinas (IgG, IgM e IgA), mielograma e mielocultura não apresentavam alterações.

A biópsia das lesões orais foi sugestiva de infecção viral. Foram solicitados PCR para herpes-vírus tipos 1 e 2, CMV e VEB, com PCR qualitativo positivo para VEB.

Evoluiu com atrito pericárdico. Ecocardiograma transtorácico revelou espessamento de pericárdio visceral, sem derrame pericárdico. Com conduta conservadora, houve resolução espontânea.

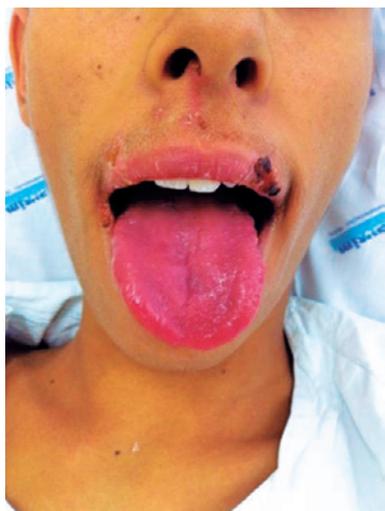
Houve melhora clínica e laboratorial, com remissão da icterícia, febre, diarreia e cicatrização das lesões orais (Figura 3), labiais e genitais, e alta no 12º dia de internação. Diante do quadro, concluímos tratar-se de primo-infecção aguda disseminada por VEB, com apresentação atípica. Após a alta, foi encaminhado para acompanhamento ambulatorial, sem sequelas pós-infecção.

## DISCUSSÃO

A primo-infecção pelo vírus VEB geralmente ocorre na infância. É pouco sintomática e facilmente confundida com quadro de amigdalite, faringite ou resfriado comum. Com o decorrer da idade, os sintomas se tornam mais exuberantes, visto que o pico de incidência da mononucleose infecciosa ocorre entre os 15 e 24 anos de idade.<sup>(2)</sup>

A principal manifestação clínica associada ao VEB em imunocompetentes é a mononucleose infecciosa, que se apresenta com febre, linfadenopatia, fadiga, faringite e linfocitose mononuclear. Além da apresentação típica, podem ocorrer quadros atípicos,<sup>(1)</sup> com manifestações hepáticas,<sup>(4,5)</sup> pulmonares, neurológicas, cardiológicas, hematológicas, renais<sup>(6)</sup> ou cutâneas.<sup>(7)</sup>

No caso relatado, o paciente iniciou quadro gastrointestinal, com febre, disfunção hepática (distúrbio de coagulação e icterícia relacionada à hiperbilirrubinemia com predomínio da fração direta) associada à anemia, seguida de lesões orais e genitais e, por fim, acometimento cardíaco (pericardite), caracterizando o caráter sistêmico infrequente que a infecção por VEB pode acarretar.



**Figura 3.** Lesões cicatrizadas em cavidade oral.

Dentre as manifestações atípicas, a mais comum é a hepatite viral aguda. Na maioria dos casos descritos, apresenta-se apenas com aumento transitório de aminotransferases, em média cinco vezes o valor de referência, com pico após 2 semanas e melhora após 3 a 5 semanas, sendo incomum a presença de icterícia e rara a evolução para hepatite fulminante.<sup>(8)</sup> Neste caso relatado, um aspecto marcante foi o surgimento de icterícia desde o início e dos valores de BD, transaminases e G-GT muito elevados.

A presença de lesões genitais e orais também é incomum, podendo ocorrer por resposta imunitária citotóxica antiviral, devido à deposição de complexos imunes ou por replicação direta do vírus da hepatite B nos queratinócitos.<sup>(9)</sup> O paciente apresentou lesões muito exsudativas e importantes, que até impediam a alimentação, demonstrando raro e intenso acometimento sistêmico.

Durante a evolução, o paciente apresentou pericardite. A miopericardite decorrente de infecção por VEB é uma manifestação rara, descrita em imunocompetentes pela primeira vez somente em 2008.<sup>(10)</sup>

Estudos mostraram que a infecção por VEB é responsável por apenas 1% das causas de miocardite, sendo menor ainda se forem considerados apenas os pacientes imunocompetentes.<sup>(11)</sup>

Diante do quadro apresentado com diversas manifestações atípicas, após extensa investigação, o principal diagnóstico foi infecção de etiologia viral ou coinfeção viral-bacteriana. Por esse motivo, foram solicitados exames sorológicos para herpes-vírus simples tipos 1 e 2, CMV, HIV, enterovírus, parvovírus B16 e VEB, além de culturas seriadas (hemocultura, urocultura, coprocultura e mielocultura).

O diagnóstico de infecção por VEB baseia-se nos achados clínicos e na confirmação laboratorial sorológica. No entanto, os anticorpos específicos, pesquisados por exame sorológico pelo método ELISA, só se tornam detectáveis 2 semanas após a infecção, sendo que o primeiro a se elevar é o IgM, que persiste elevado por 4 a 8 semanas, porém decresce progressivamente, enquanto o IgG se eleva lentamente e persiste indefinidamente.<sup>(3)</sup>

Por se tratar de quadro hiperagudo, só foi possível constatar a infecção pelo papilomavírus humano realizando a pesquisa pelo DNA-VEB por PCR. Após 4 semanas do início do quadro, em consulta de retorno ambulatorial, sorologias coletadas para VEB pela técnica de ELISA revelaram a presença de anticorpos da classe IgG reagente de 268,79U/mL, ou seja, muito acima do valor de referência (>14U/mL), e da classe IgM inconclusivos (valor de referência inconclusivo: 10 a 13U/mL; valor de referência reagente: >13U/mL; valor obtido: 11U/mL). Uma vez que o anticorpo de classe IgM após seu pico (2 semanas após início) decresce progressivamente, interpretamos o valor inconclusivo como indicativo de que houve infecção aguda por IgM e que, no momento em que foi coletada amostra para sorologia, estes títulos estavam em queda, enquanto que os valores de IgG aumentavam.

Na maioria dos casos, o prognóstico é bom, sem complicações tardias e com desenvolvimento de imunidade adquirida duradoura. Em relatos de casos divulgados na literatura, nota-se que o indicador de pior prognóstico nas apresentações graves de infecção aguda pelo VEB é a presença de hepatite fulminante, visto que a maioria dos óbitos é relacionada a tal condição. Fe-

lizmente, é uma complicação rara, visto que, dentre as causas de hepatite fulminante, apenas 0,21% correspondem à infecção aguda por VEB.<sup>(12)</sup>

Não há tratamento específico para o vírus, visto que o aciclovir não demonstrou benefícios em comparação ao placebo no tratamento de infecções agudas por VEB.<sup>(13)</sup> O tratamento baseia-se somente em suporte clínico e manejo das complicações.

## REFERÊNCIAS

1. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med.* 2000; 343(7):481-92.
2. Evans A, Niederman J. Epstein-Barr virus. In: Evans E. *Viral infections of human - epidemiology and control.* New York: Plenum; chapter 10: 265-292
3. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med.* 2010;362(21):1993-2000. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010; 363(15):1486.
4. Devereaux CE, Bemiller T, Brann O. Ascites and severe hepatitis complicating Epstein-Barr infection. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(1):236-40.
5. Ghosh A, Ghoshal UC, Kochhar R, Ghoshal P, Banerjee PK. Infectious mononucleosis hepatitis: report of two patients. *Indian J Gastroenterol.* 1997;16(3):113-4.
6. Lei PS, Lowichik A, Allen W, Mauch TJ. Acute renal failure: unusual complication of Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis. *Clin Infect Dis.* 2000;31(6):1519-24.
7. Hudson LB, Perlman SE. Necrotizing genital ulcerations in a premenarcheal female with mononucleosis. *Obstet Gynecol.* 1998;92(4 Pt 2):642-4.
8. Kofteridis D, Koulentaki M, Valachis A, Christofaki M, Mazokopakis E, Papazoglou G, et al. Epstein-Barr virus hepatitis. *Eur J Intern Med.* 2011;22(1):73-6.
9. Rahhal H, Nunes JT, Lopes L da C, Prokopowitsch AS. Simultaneous genital ulcer and meningitis: a case of EBV infection. *Autops Case Rep.* 2016;6(2):45-9.
10. Roubille F, Gahide G, Moore-Morris T, Granier M, Davy J, Piot M, et al. Epstein Barr Virus (EBV) ant acute myopericarditis in a immunocompetent patient: first demonstrated case and discussion. *Intern Med.* 2008;47(7):627-9.
11. Bowles NE, Ni J, Kearney DL. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(3):466-72.
12. Mellinger J, Rossaro L, Naugler W, Nadig S, Appelman H, Lee W, et al. Epstein-barr virus (EBV) related acute liver failure: a case series from the US Acute Liver Failure Study Group. *Dig Dis Sci.* 2014;59(7):1630-7.
13. Torre D, Tambini R. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis.* 1999;31(6): 543-7.