

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

**Paciente femenina de 18 años que presenta ictericia y dolor abdominal secundario a Hepatitis por infección del virus de Epstein Barr:**

**Andrés David Rosero Ávila**

**Luis Pedroza, Ph.D., Director de Tesis**

Trabajo de integración curricular presentado como requisito  
para la obtención del título de  
Médico

Quito, 5 de diciembre de 2019

Universidad San Francisco de Quito  
**Colegio de Ciencias de la Salud**

**HOJA DE CALIFICACIÓN  
TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR**

**Paciente femenina de 18 años que presenta ictericia y dolor abdominal secundario a Hepatitis por infección del virus de Epstein Barr:**

Caso clínico interactivo para educación médica

**Andrés David Rosero Ávila**

Calificación:

Nombre del Profesor, Título académico

Luis Pedroza, Ph.D.

Firma del profesor

---

Quito, 5 de diciembre de 2019

**© DERECHOS DE AUTOR**

Por medio de la presente certifico que todas las políticas de la Universidad San Francisco de Quito han sido leídas y entendidas las cuales incluyen la propiedad intelectual de la misma. Por lo mencionado los derecho de propiedad intelectual de este escrito que mantienen sujetos a las leyes establecidas por la institución académica.

Adicionalmente, queda establecida la autorización para la institución académica para realizar la publicación de este escrito en el repositorio digital todo conforme a la ley orgánica de educación superior.

Firma:

-----

Nombre: Andrés David Rosero Ávila.

C. I.: 1713149209.

Lugar y fecha: Quito, 5 de diciembre de 2019

## RESUMEN

La infección primaria por el virus de Epstein Barr (EBV) habitualmente termina en un síndrome de mononucleosis infeccioso que típicamente se resuelve después de un periodo de semanas a meses sin complicaciones o secuelas importantes. Sin embargo, existen contadas ocasiones en las que la infección primaria por EBV causa una hepatitis aguda en ausencia de un síndrome de mononucleosis. En este reporte se describe el caso de una paciente femenina de 18 años que presenta a la casa de salud con ictericia, malestar abdominal, fiebre, astenia y náusea que lleva al vomito en varias ocasiones. Se denota una elevación de bilirrubinas total y fracción conjugada así como una elevación de las enzimas hepáticas por lo que es admitida a hospitalización. Subsecuentemente las pruebas serológicas confirman una infección aguda por EBV y un ultrasonido abdominal reporta de una colecistitis alitiásica. La paciente recibe el diagnóstico de Hepatitis por EBV y es tratada con manejo clínico de soporte, sin embargo, por persistencia de su ictericia y dolor abdominal después de 5 días, la paciente es intervenida quirúrgicamente con una colecistectomía laparoscópica. La paciente evoluciona favorablemente en su estadio post operatorio y es dada de alta 14 días desde su hospitalización asintomática. El siguiente estudio se adentra en el apropiado diagnóstico diferencial de un paciente icterico y el adecuado manejo de tratamiento de la hepatitis por EBV.

## ABSTRACT

The Epstein Barr virus (EBV) commonly causes a primary infección resulting in infectious mononucleosis syndrome which typically resolves within weeks to a couple of months without any important sequel or complications. However, there are certain clinical scenarios in which the primary infection caused by EBV results in an isolated acute hepatitis without a mononucleosis syndrome. In this report, it is described the case of a female 18-year-old patient that presents with jaundice, abdominal pain, fever, malaise, and nausea that leads to vomiting on several occasions. It is noted an elevation of total and direct bilirubin along with a marked elevation of transaminases for which she is admitted to hospitalization. Additionally, serological testing confirmed an acute infection by EBV and an abdominal ultrasound described an alithiasic cholecystitis. The patient was diagnosed with acute Hepatitis by EBV and is managed with support therapy. However, due to persistence of jaundice and abdominal pain 5 days thereafter, the patient receives surgery with a laparoscopic cholecystectomy. The patient evolves favorably in her postoperative stay and is discharged with no symptoms 14 days after her initial hospital admission. The following report penetrates into the appropriate differential diagnosis of a patient that presents to the clinic with jaundice as well the appropriate management for EBV hepatitis.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>8</b>
OBJETIVO GENERAL .....	8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
<b>HISTORIA CLÍNICA</b> .....	<b>10</b>
ANTECEDENTES PERSONALES: .....	10
HÁBITOS SOCIALES:.....	10
HÁBITOS SEXUALES:.....	10
MOTIVO DE CONSULTA .....	11
ENFERMEDAD ACTUAL: .....	11
<b>EXAMEN FÍSICO:</b> .....	<b>13</b>
<b>LISTA DE PROBLEMAS:</b> .....	<b>15</b>
<b>EXÁMENES</b> .....	<b>16</b>
BIOMETRÍA .....	16
QUÍMICA SANGUÍNEA .....	16
PERFIL HEPÁTICO .....	17
URINALISIS .....	18
EXÁMENES COMPLEMENTARIOS.....	18
IMAGEN .....	20
<i>Ecografía abdomino-pélvica</i> .....	20
Reporte.....	20
<b>ANÁLISIS DE EXÁMENES</b> .....	<b>20</b>
<b>EVOLUCIÓN DE PACIENTE</b> .....	<b>25</b>
<b>TRATAMIENTO</b> .....	<b>26</b>
<b>HISTOPATOLOGÍA</b> .....	<b>26</b>
<b>EVOLUCIÓN SUBSECUENTE</b> .....	<b>27</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>30</b>
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	<b>35</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>36</b>

## TABLA DE FIGURAS

TABLA 1- LISTA DE PROBLEMAS.....	15
TABLA 2-BIOMETRÍA.....	16
TABLA 3-QUÍMICA SANGUÍNEA.....	16
TABLA 4- PERFIL HEPÁTICO .....	17
TABLA 5- URINALISIS.....	18
TABLA 6- EXÁMENES COMPLEMENTARIOS .....	18
GRÁFICO 1- ECOGRAFÍA ABDOMINO-PÉLVICA.....	20

## **Introducción**

El virus de Epstein-Barr (EBV), un virus herpes gamma con mas del ochenta por ciento de seroprevalencia, es uno de los causantes mas comunes de infecciones alrededor del mundo (Chowdhury & Chowdhury, 2018). Aproximadamente cincuenta por ciento de niños y niñas menores a cinco años resultan ser seropositivos provenientes de contactos cercanos que involucran el intercambio de secreciones orales por medio de objetos compartidos como juguetes, botellas, utensilios, etc.; en este grupo poblacional, la mayor parte de infecciones son asintomáticas o producen únicamente una enfermedad aguda que comúnmente no es identificada (Moniri, Tabarsi, Marjani, Doosti, 2017). El resto de la población afectada involucra principalmente a los adolescentes con la presentación de mononucleosis infecciosa por EBV caracterizada por fiebre, amigdalitis que puede ser supurativa o no, y linfadenopatía. Otras manifestaciones comunes son malestar prolongado así como fatiga, anorexia, náusea y vomito (Moniri et al., 2017). A la examinación física, se puede encontrar esplenomegalia así como un rash maculopapular generalizado. Adicionalmente, los pacientes pueden desarrollar ictericia pero únicamente esta descrito en menos del diez por ciento de adolescentes y treinta por ciento de los individuos correspondientes a la población geriátrica. Complicaciones menos comunes incluyen problemas respiratorios y psicológicos, meningitis, encefalitis, síndrome de Guillain-Barre, anemia hemolítica auto inmunitaria, ruptura esplénica, miocarditis y necrosis hepática. Sin embargo, las pruebas de función hepática, en especial transaminasas elevadas e hiperbilirrubinemia, pueden estar presentes y son comunes durante periodos de infección primaria que ocurren especialmente en la población adolescente y adulta mayor y es reconocida como una causa importante de colestasis hepática. No obstante, considerando que existe algunos reportes que indican la presencia de colestasis inducida por infección de EBV, es invaluable enfatizar que la

infección por este virus debe formar parte de todo diagnóstico diferencial en todos los grupos de edad (Moniri et al., 2017).

En el síndrome de mononucleosis infecciosa no complicada causada por EBV, las tasas de mortalidad y morbilidad son extremadamente bajas. No existe una terapia antiviral que demuestre ser completamente efectiva para el tratamiento de dicho síndrome en personas afectadas que demuestren ser inmunocompetentes (Moniri et al., 2017). Sin embargo, el personal médico comúnmente administra fármacos como Aciclovir y Ganciclovir para disminuir la carga viral pero sin encontrar resultados clínicos satisfactorios. Por otra parte, existe un limitado número de estudios que han demostrado que en infecciones de EBV complicadas y asociadas a falla hepática fulminante y anemia hemolítica autoinmune, el tratamiento con utilización de plasmaféresis acompañada de Aciclovir y Prednisolona ha demostrado ser un tratamiento satisfactorio. A pesar de ello, no existe evidencia convincente actual que esta línea terapéutica sea adecuada para utilización clínica en casos no complicados por dicha infección (Moniri et al., 2017).

De acuerdo a la evidencia actual, los casos de infección aguda por EBV han demostrado ser causantes de anomalías en pruebas de función hepáticas pero sin evidencia de hepatitis sintomática. No obstante, existen algunos pocos reportes que han revelado una coincidencia con hepatitis aguda y síndrome de mononucleosis infecciosa relacionado a infección por EBV primaria; inclusive, existe un reporte de fallecimiento por hepatitis causado por la reactivación de infección por EBV (Kofteridis, et al., 2011).

En la actualidad existen algunos pocos reportes y artículos de revisión que han descrito la relación entre la enfermedad hepática autoinmune y la infección por EBV, y han sugerido que dicho virus puede actuar como un agente gatillo para una hepatitis



autoinmune (Moniri et al., 2017). Por esto, la hepatitis crónica podría ser una manifestación de una infección crónica por EBV con frecuentes reactivaciones y cargas virales moderadas o bajas. Sin embargo, casos de hepatitis por EBV aislados y no asociados a síndrome de mononucleosis infeccioso es una muy rara manifestación de una infección primaria por dicho virus y existen únicamente muy pocos reportes que detallan casos de hepatitis fulminante sin que haya existido un síndrome de mononucleosis concomitante (Moniri et al., 2017). Por dicho motivo, todo paciente que presente con sintomatología de hepatitis aguda y signos como ictericia e hiperbilirrubinemia, deberá ser evaluado con un diagnóstico diferencial que incluya todas las patologías referentes a una colestasis intrahepática y extrahepática sin olvidar la posibilidad de los agentes virales típicos causantes de hepatitis con especial consideración de evaluar una hepatitis aguda por EBV aislada (Moniri et al., 2017).

## **CASO CLINICO PARA ENSEÑANZA MÉDICA**

### **Objetivos**

#### **Objetivo General**

- El objetivo general consiste en poder reconocer a pacientes que presenten con ictericia y malestar abdominal y crear subsecuentemente un diagnostico diferencial de este con el objetivo de adecuadamente diferenciar el manejo quirúrgico o clínico de los pacientes. Específicamente se desea resaltar que existen etiologías poco frecuentes y de baja incidencia que deben estar consideradas durante el proceso de diagnostico clínico. Se plantea ofrecer una detallada revisión bibliográfica sobre el tema así como también los pasos a seguir para obtener un diagnostico final y su correspondiente manejo de tratamiento. Se espera que, mediante una detallada metodología diagnostica, tanto los estudiantes de medicina como médicos tratantes amplíen sus conocimientos referentes a la ictericia y específicamente la Hepatitis por el virus de Epstein Barr así como su adecuado tratamiento.

#### **Objetivos Específicos**

- Reconocer la aproximación de la ictericia en un adulto.
- Esquematizar un diagnostico diferencial de ictericia y sus acompañantes.
- Enfatizar en tomar en cuenta etiologías poco comunes dentro del diagnóstico diferencial.

- Realizar una investigación bibliográfica sobre cada una de etiologías incluidas en el diagnóstico diferencial.
- Esquematizar los pasos a seguir basados en la sospecha clínica y los resultados objetivos de imagen y laboratorio.
- Detallar la terapéutica basada en el diagnóstico y pronóstico de la Hepatitis por el virus de Epstein Barr.

## **Historia Clínica**

Paciente femenina de 18 años de edad nacida y residente en Quito, soltera, estudiante, de religión Católica, diestra.

### **Antecedentes personales:**

Transfusiones sanguíneas: No refiere.

Alergias: No refiere.

Antecedentes patológicos personales:

- Migraña sin aura sin tratamiento.

Diagnóstico dudoso de asma sin tratamiento.

Antecedentes patológicos familiares: No refiere.

Antecedentes quirúrgicos: No refiere.

Viajes al extranjero: No refiere.

Consumo de productos herbolarios: No refiere.

Antecedentes Gineco-obstétricos:

- No especificados en la historia clínica.

### **Hábitos sociales:**

Alcohol: No refiere.

Tabaco: No refiere.

Drogas ilícitas: No refiere.

### **Hábitos sexuales:**

Inicio de vida sexual: No especificado en la historia clínica.

**Motivo de consulta**

Ictericia y dolor abdominal de localización en hipocondrio derecho con irradiación abdominal generalizada.

**Enfermedad actual:**

Paciente femenina de 18 años acude a la consulta por ictericia conjuntival acompañada de dolor en hipocondrio derecho tipo punzante opresivo 5/10 en la escala de EVA con irradiación abdominal difusa de una semana de evolución. Adicionalmente la paciente refiere astenia generalizada, náusea que lleva al vomito en varias ocasiones y alza térmica no cuantificada por lo que se auto medica medicamento analgésico no especificados.

La ictericia es un problema clínico común que puede ser causado por una variedad de problemas los cuales incluyen una sobreproducción de bilirrubina o una falla en la conjugación de esta, así como también obstrucción biliar e inflamación hepática (Chowdhury & Chowdhury, 2018). Por motivos de facilidad clínica la bilirrubina sérica es clasificada en elevación sérica de bilirrubina no conjugada y la elevación de tanto la no conjugada concomitantemente con la conjugada (Chowdhury & Chowdhury, 2018). Con esta clasificación en mente la elevación de la bilirrubina no conjugada puede ser atribuida a una sobreproducción de bilirrubina, una falla en la toma de bilirrubina por el hígado, o una variedad de anormalidades en la conjugación de la bilirrubina. Por otro lado, una elevación plasmática de tanto la bilirrubina no conjugada como la conjugada puede ser atribuida a enfermedad hepatocelular, falla en la excreción canalicular, o una obstrucción biliar. A pesar que esta comúnmente es referida como una hiperbilirrubinemia conjugada, en realidad las

dos fracciones se encuentran frecuentemente elevadas (Chowdhury & Chowdhury, 2018).

Una vez que la hiperbilirrubinemia ha sido clasificada, el diagnóstico diferencial puede ser más fácilmente dirigido. De esta manera, la hiperbilirrubinemia no conjugada puede ser secundaria a hemolisis, extravasación sanguínea en tejido, diseritropoiesis, situaciones de estrés fisiológico como sepsis, disminución de la conjugación hepática. Por otro lado, la hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina conjugada puede ser causada por una obstrucción biliar por cálculos biliares, malignidad biliar o pancreática, SIDA, colangiopatía, parásitos; hepatitis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, toxinas y fármacos, hepatopatía isquémica, infiltración hepática, desordenes hereditarios como síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, colestasis intrahepática familiar progresiva, ictericia por operativa, enfermedad hepática en estadio terminal y muy importante hepatitis viral (Kofteridis, et al., 2011).

En algunos casos dos o más factores pueden contribuir para el desarrollo de la ictericia. Eso es particularmente cierto en casos de anémica falciforme, trasplante de órganos o inclusive en estados post operativos de cirugía general, nutrición parenteral total y en el SIDA. Por estos motivos al momento de evaluar a estos pacientes es de vital importancia realizar una anamnesis completa y tomar énfasis en antecedentes patológicos personales y familiares, antecedentes quirúrgicos y fármacos que estén siendo administrados concomitantemente (Kofteridis, et al., 2011).

Como se ha descrito, la evaluación diagnóstica en un paciente icterico empieza y se basa en una toma de historia medica completa, examinación física y estudios

de laboratorio. Con estos pasos iniciales el diagnóstico diferencial es planteado basado en resultados iniciales y examinación de imagen y otras pueden ser tomadas en cuenta con el fin de estrechar las posibilidades diagnósticas. A pesar que la evaluación de un paciente icterico comúnmente no entra dentro de urgencias inmediatas, en ciertos casos la ictericia puede reflejar una emergencia medica como en casos de hemolisis masiva secundaria a un estado de sepsis por *Clostridium perfringens* o por *Plasmodium falciparum*, casos extremos de colangitis ascendente o en falla hepática fulminante (Chowdhury & Chowdhury, 2018).

## **Examen físico:**

### **Signos vitales:**

TA: 125/85 mmHg, FC: 90 LPM, Temperatura: 38.1 C, SatO<sub>2</sub>: 97% al aire ambiente.

**Peso:** 59 kg Talla: 165 cm.

**Aspecto general:** paciente despierta orientada en tiempo espacio y persona con apariencia álgica.

**Neurológico:** La paciente no presenta focalidades neurológicas, Glassgow 15/15, sin presencia de signos meníngeos, fuerza muscular 5/5.

**Cabeza:** Normocefalica.

**Ojos:** Se denota ictericia conjuntival moderada.

**Nariz:** Fosas nasales permeables sin patología obstructiva o inflamatoria evidente.

**Boca:** Mucosas orales húmedas. Se denota ictericia moderada en frénulo.

**Cuello:** Simétrico sin presencia de adenopatías cervicales, no se evidencia ingurgitación yugular, tiroides A0.

**Tórax:** Simétrico de expansibilidad conservada

**Pulmones:** murmullo vesicular conservado, no ruidos sobreañadidos.

**Corazón:** ruidos cardíacos rítmicos sin presencia de soplos

**Abdomen:** Suave depresible doloroso a la palpación profunda en hipocondrio derecho; Murphy dudoso, RHA conservados, no se puede palpar borde hepático o esplénico, no se evidencia presencia de circulación colateral.

**Extremidades:** Simétricas sin presencia de edema periférico, pulsos distales presentes, llenado capilar menor a dos segundos.

De manera que ha sido brevemente mencionado, existen varias claves que nos pueden guiar hacia la etiología de la hiperbilirrubinemia de un paciente y es importante mantener una alta sospecha durante la examinación física. De esta manera un historial de fiebre, especialmente cuando este se encuentra asociado a escalofríos o dolor en cuadrante superior derecho, historial de previa cirugía biliar, puede ser sugestivo de una colangitis aguda (Chowdhury & Chowdhury, 2018). Así mismo, sintomatología que incluya anorexia, malestar general, mialgias pueden ser sugestivas de una hepatitis viral. En casos en que exista un dolor en hipocondrio derecho aislado se puede sospechar de una obstrucción biliar extrahepática. Adicionalmente, un interrogatorio que revele acolia, lo cual significa eses pálidas o de cal, indican ausencia de desdoblamiento de los productos de bilirrubina que incluyen urobilina y estercobilina, puede ser significativo para presencia de una hepatitis viral así como en una obstrucción biliar común casi completa derivada de malignidad de cabeza de páncreas o ámpula duodenal (Chowdhury & Chowdhury, 2018). Por añadidura, la examinación física puede revelar el signo de Courvoiser, el cual se denota por una vesícula palpable causada por una



obstrucción distal del ducto cístico secundario a una malignidad, o signos de falla hepática o hipertensión portal como ascitis, esplenomegalia, angiomas aracnoide o ginecomastia (Chowdhury & Chowdhury, 2018).

Adicionalmente a la examinación física debemos arrimar nuestra investigación clínica a la ayude de exámenes de laboratorio que deben ser ordenados para complementar nuestra información clínica. Las pruebas de laboratorio iniciales incluyen la medición de bilirrubina sérica total y no conjugada, fosfatasa alcalina, aminotransferasas que incluyan aminotrasnferasa de aspartato (AST) y amonitrasnferasa de alanina (ALA), la tasa de protrombina y INR, y albumina (Kofteridis, et al., 2011). La presenica o ausencia de anormalidades nos ayudaran a guiar nuestra orientación diagnostica. Sin embargo, se debe mantener en cuenta que mientras las pruebas de función hepáticas nos proveen de una guia amplia para la distinción inicial entre las diferentes causas de ictericia, existen excepciones importantes. Como un ejemplo de esta, la hepatitis viral que comúnmente se presenta como una elevación primaria de las aminotransferasas séricas, se podría presentar en vez predominantemente como un síndrome colestásico con o sin presencia de prurito marcado (Kofteridis, et al., 2011).

Con lo mencionado en mente podemos proseguir a la realización de una lista de problemas con el propósito de plantear una tabla de jerarquías que nos ayudaran a evaluar adecuadamente las posibilidades diagnosticas y pasos a seguir para estrechar aun mas el diagnostico diferencial.

### **Lista de problemas:**

*Tabla 1- Lista de problemas*

#	Tiempo	Problema	Activo/Pasivo	Jerarquía
1		Edad adolescente (18 años)	P	

2		Femenino	P	
3	1 semana	Ictericia	A	I
4	1 semana	Fiebre	A	II
5	1 semana	Dolor abdominal	A	III

## Exámenes

### Biometría

*Tabla 2-Biometría*

	<b>Valor</b>	<b>Valor Referencial</b>
Linfocitos	10116	2500 - 9000 /uL
Monocitos	1367	80 – 880 / uL
Eosinofilos	273	80 – 440 / uL
Basófilos	123	0 – 100 / uL
Hematocrito	38.6	36.9-44.6 %
Hemoglobina	13.3	12.3 – 15.3 g/dL
Granulocitos inmaduros	0.10	0 – 1%

### Química sanguínea

*Tabla 3-Química sanguínea*

	<b>Valor paciente</b>	<b>Valor referencial</b>

Glucosa	86	70- 100 mg/dL
Urea	21	16.5- 48 mg/dL
Creatinina	0.75	0.7- 1.1 mg/dL
BT	1.8	0.0 -1.0 mg/dL
BD	1.1	0.0 – 0.4 mg/dL
Albumina	4.8	3.3 – 5.0 g/L

### Perfil Hepático

*Tabla 4- Perfil Hepático*

	<b>Valor</b>	<b>Valor Referencial</b>
AST	433	9 – 32 u/L
ALT	693	19 – 25 u/L
GGT	420	5 – 36 u/L
FA	750	30 – 100 u/L

## Urinalisis

Tabla 5- Urinalisis

	Valor	Valor Referencial
Bilirrubinas	Negativo	NA
Sangre	Negativo	NA
Piocitos	5 – 10 campo	0 – 5 campo
Hematíes	0 – 1 campo	0 – 3 campo
Bacterias	+	NA
Cilindros	Negativo	NA
Cristales	Negativo	NA

## Exámenes complementarios

Tabla 6- Exámenes complementarios

	Valor	Valor Referencial
Herpes 1 IgM	Negativo	NA

Herpes 1 IgG	Negativo	NA
Herpes 2 IgM	Negativo	NA
Herpes 2 IgG	Negativo	NA
CMV IgM	Negativo	NA
CMV IgG	Negativo	NA
EBV IgM	Positivo	NA
EBV IgG	Negativo	NA

## Imagen

### Ecografía abdomino-pélvica

Gráfico 1- Ecografía abdomino-pélvica



### Reporte

- Hepatomegalia a expensas del lóbulo izquierdo.
- Esplenomegalia.
- Colecistitis alitiásica.
- Ganglios Mesentéricos inflamatorios.
- No concluyente de apendicitis.
- Resto de órganos sin hallazgos patológicos.

### Análisis de Exámenes

El análisis de examinación de un paciente que presenta a la clínica con ictericia y sintomatología asociada debe basarse en una partición analítica que involucre a cada

uno de ellos para finalmente realizar una hipótesis diagnóstica complementaria. Se propone seguir el siguiente esquema de análisis que ofrece un paso a paso sintetizado para que el evaluador no cometa errores procesales.

Si los valores de fosfatasa alcalina y aminotransferasas son normales, lo más probable es que la ictericia no sea secundaria a una injuria hepática o enfermedad de tracto biliar (Chowdhury & Chowdhury, 2018). En dichos pacientes, lo más probable que exista una hemólisis o como también desordenes hereditarios relacionados al metabolismo de la bilirrubina y sean estos quienes están causando una hiperbilirrubinemia. Como una excepción toma parte pacientes que sufren de la enfermedad de Wilson no controlada, en la cual la actividad sérica de la fosfatasa alcalina puede encontrarse en niveles normales o bajos (Chowdhury & Chowdhury, 2018). Los casos de desordenes hereditarios y asociados a una hiperbilirrubinemia no conjugada aislada son los síndromes de Gilbert y Crigler-Najjar. De la misma manera, desordenes hereditarios asociados con hiperbilirrubinemia conjugada aislada son los síndromes de Rotos y Dubin Johnson (Chowdhury & Chowdhury, 2018).

Las elevaciones de la fosfatasa alcalina sérica fuera de proporción en relación con las aminotransferasas séricas comúnmente sugieren que existe una obstrucción biliar así como una colestasis intrahepática. De la misma manera, una fosfatasa alcalina sérica incrementada también puede ser encontrada en enfermedades granulomatosas hepáticas como es el caso de tuberculosos o sarcoidosis y estas condiciones pueden estar asociadas a ictericia pero no necesariamente es el caso en todos los pacientes. Adicionalmente, una elevación en la concentración de fosfatasa alcalina sérica también puede ser derivada de tejidos extra hepáticos, en especial tejido óseo. Comúnmente los desordenes extra hepáticos no son causantes de ictericia con ciertas muy raras excepciones como son los casos de tumores óseos con metástasis hepáticas. En caso

fuera necesario, la actividad sérica de enzimas canaliculares como GGT y 5 prima nucleotidasa pueden ser medidas para poder confirmar el origen de la fosfatasa alcalina (Kofteridis, et al., 2011).

En casos en los que se encuentra predominantemente una elevación de la actividad intrínseca de aminotransferasas sugiere que la ictericia posiblemente esta siendo causada por enfermedad hepatocelular y el patrón de estos son significativos para diferentes etiologías (Chowdhury & Chowdhury, 2018). De esta manera y como un ejemplo practico, un caso de hepatitis alcohólica esta asociada con una elevación desproporcionada de AST en relación a ALT. Dicha elevación de esta aminotransferasa es usualmente menos de ocho veces el nivel superior de su límite normal, así como la elevación de ALT es típicamente menor a cinco veces el límite superior habitual. Adicionalmente, la tasa de relación de AST a ALT es usualmente mayor a dos los cual es muy infrecuentemente visto o asociado a otras formas de enfermedad hepática (Chowdhury & Chowdhury, 2018).

Otro marcador que nos sirve de ayuda en nuestra búsqueda etiológica es la tasa de racionalización internacional, o INR por sus siglas en inglés. Una elevación en el INR que es satisfactoriamente corregida luego de la administración de vitamina K nos sugiere una falla en la absorción intestinal de vitaminas liposolubles y esto subsecuentemente seria compatible con una ictericia obstructiva (Kofteridis, et al., 2011). Por otro lado, una elevación de INR que no se corrige con la administración de vitamina K nos sugiere que estamos frente a una enfermedad hepatocelular severa acompañada de una disminución en su capacidad funcional, en especial si estos resultados están siendo acompañados de hipoalbuminemia (Kofteridis, et al., 2011).



Adicionalmente a la evaluación de marcadores hepáticos, se debe tomar atención cercana a las fracciones de bilirrubina total como es el caso de las bilirrubinas conjugada y no conjugada (Moniri et al., 2017). La evaluación de la hiperbilirrubinemia no conjugada típicamente envuelve la evaluación de una anemia hemolítica, drogas que impidan la absorción hepática de bilirrubina, y el síndrome de Gilbert. En un paciente con un historial consistente con síndrome de Gilbert que sea consistente con periodos episódicos de ictericia durante periodos estresantes, no es necesario realizar pruebas de diagnóstico subsecuentes. Dado el caso que la evaluación inicial sea negativa y se mantenga una hiperbilirrubinemia no conjugada, obligatoriamente se debe evaluar la presencia de otras etiologías como es el caso del síndrome de Crigler Njjar (Moniri et al., 2017).

En el caso de pacientes que presenten con hiperbilirrubinemia conjugada, la evaluación debe ser basada en si las anormalidades son posiblemente secundarias a una obstrucción biliar, colestasis intrahepática, injuria hepatocelular, enfermedades hereditarias (Kofteridis, et al., 2011). En ocasiones que exista evidencia suficiente de una obstrucción biliar o colestasis intrahepática lo cual se evidenciaría por una elevación de fracción de bilirrubina conjugada acompañada de una elevación de fosfatasa alcalina, el primer paso a seguir es imagenología hepática. Ejemplos de imagenología apropiada para los casos predichos son ultrasonido, colangiopancreatografía de resonancia magnética, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, con el principal objetivo de evaluar si existe evidencia de obstrucción biliar intra o extrahepática. Dada la situación que los exámenes de imagenología sean negativos, la evaluación típicamente deberá incluir un estudio que evalúe la presencia de inmunoglobulinas antimitocondriales con el objetivo de investigar la presencia de colangitis biliar primaria (Kofteridis, et al., 2011). En la mayor parte de casos, el

ultrasonido abdominal es el primer examen de elección obtenido en pacientes en quienes se sospecha una obstrucción biliar de etiología desconocida. Sin embargo, en algunos casos es necesario realizar otros estudios de imagen iniciales para poder evaluar a los pacientes. En el ejemplo de un paciente con una baja probabilidad de obstrucción, se deberá evaluar con la utilización de una tomografía computada abdominal, y en el caso de que exista evidencia de obstrucción, se deberá continuar con una evaluación dirigida hacia causas de enfermedad hepatocelular. Por otro lado, si fuese el caso de poder visualizar dilatación de ductos biliares, se deberá realizar una ERCP para poder visualizar la arborización biliar (Kofteridis, et al., 2011).

Cuando es el caso de un paciente en el cual existe la alta sospecha de que existe una obstrucción extrahepática, se puede iniciar la evaluación con ayuda de una endoscopia por ultrasonido o ERCP. Es importante tomar en cuenta que un resultado negativo ultrasonográfico no invalida la posibilidad de continuar con una evaluación dirigida por ERCP (Chowdhury & Chowdhury, 2018).

Adicionalmente, en un paciente con evidencia de obstrucción pero que no se pueda distinguir si esta es de proveniencia intra o extra hepática, se deberá hacer un tamizaje con ultrasonido para obtener información relevante en la determinación el óptimo uso de ultrasonido endoscópico o ERCP en contra de una colangiografía intrahepática. Adicionalmente, la evidencia actual nos indica que el ultrasonido por endoscopia es de mayor preferencia en los previstos casos en especial cuando existe una moderada sospecha de obstrucción (Chowdhury & Chowdhury, 2018).

Existen situaciones clínicas en las que existe suficiente evidencia para sospechar una injuria hepatocelular, como es el caso de una elevación predominante de aminotransferasas séricas. En estas ocasiones se deberá evaluar con pruebas

serológicas para obtener información de disfunción hepatocelular. De esta manera, las pruebas necesarias deberán incluir serología para hepatitis viral de panel amplio que incluyan al virus de Epstein Barr, anticuerpos antimitocondriales para evaluar conlangitis biliar primaria, medición de inmunoglobulinas anti musculo liso y microsomales anti hepáticas y renales pensando en una hepatitis auto inmunitaria. Adicionalmente se deberá obtener niveles de hierro, transferrina y ferritina para evaluar hemocromatosis, pruebas de función tiroidea, tamizaje para enfermedad celiaca, niveles de ceruloplasmina para enfermedad de Wilson, actividad de anti-tripsina alfa 1 para evaluar una deficiencia en esta, y finalmente una insuficiencia adrenal (Kofteridis, et al., 2011).

En escenarios en lo que el evaluador clínico se encuentre con una hiperbilirrubinemia conjugada pero sin otras anormalidades en las pruebas hepáticas se puede sospechar en dos condiciones hereditarias raras como son el caso del síndrome de Dubin Johnson y el síndrome de Rotor. Estos dos síndromes se los puede sospechar en pacientes con una hiperbilirrubinemia que tengan una fracción conjugada de aproximadamente cincuenta por ciento pero en la ausencia de otras anormalidades en pruebas hepáticas estándares. En ocasiones en las que se encuentre niveles normales de fosfatasa alcalina y GGT nos ayudaría a poder distinguir a estas condiciones de otros desordenes de obstrucción biliar. A pesar que es necesario identificar correctamente a estos síndromes su manejo de tratamiento es nada mas que sintomático dada su benignidad (Chowdhury & Chowdhury, 2018).

## **Evolución de Paciente**

Luego de recibir el diagnostico de una Hepatitis viral por el virus de Epstein Barr la paciente recibió tratamiento basado en hidratación parenteral con solución

salina acompañado de analgesia parenteral a base de antiinflamatorios no esteroideos no selectivos. Sin embargo la paciente evoluciona con una leve disminución de ictericia conjuntival pero con un marcado mantenimiento de dolor en hipocondrio derecho. El cuadro se mantiene por 4 días por lo que la paciente es dirigida a una segunda evaluación ecográfica con los siguientes resultados:

- Hepatomegalia a expensas de lóbulo izquierdo
- Esplenomegalia
- Colecistitis alitiasica
- En comparación al primer análisis ecográfico, mejora de

condición hepática pero consistente con inflamación vesicular.

## **Tratamiento**

La paciente es intervenida quirúrgicamente con una colecistectomía total laparoscópica sin complicaciones pre o post operatorias con el siguiente análisis histopatológico del tejido vesicular extraído.

## **Histopatología**

- Macroscópica: vesícula biliar de 7 x 3 cm, cubierta de serosa verdosa en un 60% y un espesor de pared de 0.3cm
- Microscópica: pared vesicular con epitelio regenerativo. El corion contiene infiltrado linfomononuclear e invaginaciones de la mucosa en la muscular. Ganglio cístico con hiperplasia de patrón difuso.
- Diagnostico histopatológico: colecistitis crónica.

## **Evolución subsecuente**

La paciente evoluciona favorablemente en su evolución post quirúrgica con el siguiente tratamiento clínico:

- Dieta líquida
- Solución isotónica IV 60cc/hr
- Paracetamol 1g IV c6hrs
- Metamizol 1g IV c8hrs
- Omeprazole 40 mg IV QD
- Ondansetron 8m IV TID
- Ketoloraco 30mg IV PRN
- Clemastina 2 mg IV QD

La paciente es dada de alta dado que su cuadro icterico había disminuido significativamente y el dolor en hipocondrio derecho había desaparecido prácticamente en su totalidad.

Las infecciones primarias por EBV raramente requieren otra terapia que no sea únicamente de soporte. Inclusive en situaciones en las que el tratamiento deseado sea por parte de terapia antiviral o inmunomoduladora, no existe evidencia significativa de que el virus responda a dicha terapia (Kofteridis, et al., 2011).

El pilar del tratamiento para individuos que presenten con síndrome de mononucleosis infeccioso o inclusive en casos en los que no se presente dicho síndrome pero existen otras manifestaciones primarias, el cuidado del paciente es basado en terapia de soporte con Paracetamol o antiinflamatorios no esteroideales para tratar sintomatología como la fiebre, dolor de garganta, malestar generalizado (Chowdhury &

Chowdhury, 2018). Adicionalmente, se recomienda la administración de fluidos y nutrición acompañados de reposo relativo dado que el reposo absoluto en cama no es recomendado ni necesario. Sin embargo, existe evidencia que se debe evitar realizar actividad estrena por al menos un periodo de tres semanas (Chowdhury & Chowdhury, 2018).

El uso de terapia con corticoides en el tratamiento de EBV ha sido controversial. En algunos estudios se ha evidenciado que la combinación de Aciclovir con Prednisona redujo la replicación viral pero no obstante no tuvo un efecto en la duración de la sintomatología o en el tiempo de morbilidad de los pacientes. En la actualidad no es recomendado utilizar terapia con utilización de corticoides tanto en casos de síndrome de mononucleosis infecciosa u casos aislados de infección por EBV que no esté acompañado de este dado que todos estas afectaciones son enfermedades auto limitadas y existen preocupaciones teóricas referente a la inmunomodulación de un virus y su potencial de transformación (Chowdhury & Chowdhury, 2018) Sin embargo, existen ocasiones en las que la terapia con agentes corticoides es indicada pero únicamente en individuos en los que se presenten a la clínica con obstrucción de vía aérea la cual se manifestaría por una dificultad al respirar o una obstrucción total inminente. Así también, en pacientes que presenten una condición actual que ponga en riesgo su vida tal como es el caso de una falla hepática fulminante u otras complicaciones severas como anemia aplásica, se deberá muy seriamente considerar la utilización de corticoterapia (Chowdhury & Chowdhury, 2018).

La terapia antiviral para las infecciones por el virus del EBV es comúnmente utilizada en situaciones clínicas hospitalarias, sin embargo, con poca evidencia de su eficacia. El medicamento Aciclovir es un análogo de nucleosidos que inhibe la infección por el EBV por medio de la inhibición de la polimerasa de DNA viral, sin

embargo no tiene efecto en casos de infección latente. En la actualidad existe evidencia de estudios en los que pacientes han sido tratados con terapia antiviral. Estos han demostrado que si bien ha existido una supresión temporal en la replicación viral, no se ha podido demostrar que ha existido un beneficio clínico. En un meta análisis que incluyo cinco pruebas controladas randomizadas referente al Aciclovir y su tratamiento para síndromes causados por el EBV, que inclusive incluyo tratamiento para pacientes con enfermedad grave, no se pudo demostrar una mejoría clínica significativa comparada al placebo. Adicionalmente, la replicación viral disminuyo significativamente en los grupos que recibieron la terapia con Aciclovir, sin embargo esta diferencia no pudo ser observada tres semanas después que la terapia fue descontinuada. Estos resultados no son del todo sorprendentes dado que existe poca evidencia que la replicación activa viral juegue un papel importante en la fase de síntomas clínicos (Kofteridis, et al., 2011).

Por adición, en la mayor parte de casos asociados a malignidad por EBV en el que el estado de vida del virus ya ha podido ser caracterizado, se ha evidenciado que existe muy poca actividad de infección lítica. Dado que el fármaco Aciclovir es únicamente efectivo para inhibir la replicación lineal del DNA viral, no hay beneficio en su administración para infecciones latentes. Actualmente existe un poco de evidencia únicamente anecdótica que apoye la noción de la utilización del Aciclovir linfocitosis hemofagocítica por EBV dado que en esta condición se ha observado que existe replicación activa del virus (Kofteridis, et al., 2011).

Para finalizar, existe limitada evidencia anecdótica de la utilización de otros agentes como interleucina 2 e inmunoglobulina intravenosa en enfermedades asociadas con la infección de EBV. Sin embargo no se ha podido demostrar completamente los beneficios de dichas modalidades de tratamiento con algunas muy contadas excepciones

que incluyen la granulomatosis linfomatoidea y la enfermedad linfoproliferativa después de un trasplante. Por añadidura, en la actualidad de esta evaluando la eficacia de terapia dirigida con el uso de linfocitos citotóxicos específicos para EBV para enfermedades linfoproliferativas y malignidades con resultados optimistas (Chowdhury & Chowdhury, 2018).

## **Discusión**

El virus de Epstein Barr (EBV) por sus siglas en inglés, es un miembro de la familia de los herpesvirus y comúnmente infecta las células epiteliales orofaríngeas así como las células B, lo cual da como resultado una expansión citotóxica de células CD8 y una linfocitosis atípica consecuente (Moniri et al., 2017). La infección primaria de EBV es muy común en niños pequeños y es frecuentemente asintomática. Sin embargo, una infección sintomática típicamente se presenta en la adolescencia y debuta con amigdalitis, linfadenopatía cervical y fiebre, lo cual se lo considera un síndrome de mononucleosis infecciosa. Sin embargo, dicha sintomatología sindrómica puede estar ausente, lo cual comúnmente confunde a los practicantes médicos (Moniri et al., 2017).

En la mayor parte de casos de pacientes infectados por EBV y que presentan un síndrome de mononucleosis infecciosa se ha podido identificar una afectación hepática de característica subclínica o auto limitada. Esta generalmente se manifiesta por elevaciones de transaminasas que son por lo general transicionales o leves las cuales comúnmente no superan más de dos o tres veces los valores superiores normales. Sin embargo, y de manera que se ha expuesto en este escrito, existe un limitado número de casos en los que ha existido una infección primaria hepática por dicho virus asociada a una ictericia clínica y en ausencia de un síndrome mononucleosico (Kofteridis, et al., 2011).



La familia viral de los herpesviridae son singulares dado que no únicamente infectan a un gran rango de especies animales lo cual sugiere que han evolucionado conjuntamente y que contienen una gran capacidad de progresar hacia una latencia. Esto se explica por un lado por su habilidad de mantener una cronicidad durante la infección de células anfitrionas, y por otra lado por su capacidad de expresar muchos genes que son diseñados para interactuar con su animal anfitrión (Kofteridis, et al., 2011).

En el caso del virus de Epstein Barr, este no es la excepción dado que infecta más de un noventa por ciento de la población alrededor del mundo y por ende representa una de las infecciones virales más difusa en los seres humanos. Este es transmitido por medio de contactos cercanos con saliva y por eso su nombre de la “enfermedad del beso” causando primeramente un apegamiento en la orofaringe por medio de contacto celular íntimo entre los linfocitos y las células locales. El virus activamente se replica en estas células y los viriones son secretados y consecuentemente pueden difundirse a otras células epiteliales lateralmente así como infectar otros linfocitos B del anfitrión. A pesar que el EBV estimula las células B en su proceso proliferativo, una respuesta inmunitaria adaptativa fuerte de células T frecuentemente es formada en contra de los antígenos de este virus, y por ende como es en el caso de los anfitriones inmunocompetentes, la infección es satisfactoriamente controlada. La persistencia viral se establece únicamente cuando este hace un cambio hacia la latencia. Existe un equilibrio que es mantenido entre la expresión viral y los mecanismos de defensa, que, cuando este es alterado como en situaciones de inmunosupresión, ocurre una reactivación viral que esta acompañada de sintomatología clínica significativa que incluye el desarrollo de linfomas y tumores. De esta manera, las infecciones por EBV toman cuenta de el uno por ciento de el riesgo global de cáncer y el 5.6% de todas las

neoplasias atribuibles a ser relacionadas a infecciones (Moniri et al., 2017). Así mismo, las manifestaciones clínicas asociadas a la infección de EBV son extremadamente diversas. Muchas de ellas son muy comunes como es el caso del síndrome de mononucleosis infecciosa que ocurre durante la prima infección de dicho virus. Otras, sin embargo, son muy raras y pueden requerir una tendencia genética o de presiones ambientales, como es el caso de los tumores. Adicionalmente, en situaciones en las que los pacientes se encuentren en un estado de inmunosupresión profundo como es el caso de desórdenes linfoproliferativos que afecten a recipientes de trasplantes hepáticos, demostrarán una sintomatología muy marcada y potencialmente que amenace su vida (Moniri et al., 2017).

Las entidades clínicas asociadas al EBV que son de interés para un clínico hepatólogo son multifacéticas. De manera que ha sido descrito previamente, la más común toma cuenta de una elevación autolimitada transitoria de enzimas hepáticas que por lo general están asociadas a un síndrome mononucleosico. Así también, en un pequeño número de pacientes esto se puede acompañar de ictericia que se presente conjuntamente de un cuadro colestatico. Un cuadro de hepatitis severa es muy infrecuentemente visto secundario a una infección primaria en poblaciones inmunocompetentes y a pesar que es posible que dichos cuadros se presenten en estos individuos, un daño hepático significativo es primordialmente visto en estados de inmunosupresión como en infección de VIH, post trasplante y desórdenes linfoproliferativos cromosomales (Chowdhury & Chowdhury, 2018).

En todas las predichas situaciones, el diagnóstico es basado en un análisis serológico, análisis patológico o la detección del virus en si en tejidos afectados. La misma existencia de un daño hepático asociado a EBV es sin embargo una paradoja dado que a diferencia de otros herpesvirus como es el caso de el Citomegalovirus, el

EBV nunca ha podido ser aislado en tejido hepático. Por el contrario, productos específicos relacionados a la latencia de este virus como son pequeños RNAs pueden ser fácilmente detectados por medio de hibridación in situ en linfocitos hepáticos infiltrativos. Sin embargo, hasta el momento no se ha podido determinar por completo el motivo por el cual la infiltración de linfocitos infectados por EBV en el hígado causa una franca elevación de enzimas hepáticas. Como alternativas de explicación, es posible que linfocitos T citotóxicos reconozcan a los linfocitos B infectados y los ataquen con mediadores citotóxicos, y en el proceso, los hepatocitos aledaños sufrirían de un daño colateral. La naturaleza de infiltrado hepático se ha demostrado ser predominantemente por parte de linfocitos B con una tasa de concentración de infiltración mayoritariamente por dichas células en comparación a linfocitos T. La severidad de el daño hepático puede ser ligado a no únicamente una viremia elevada, pero también a una desenfrenada infiltración de células CD8 al tejido hepático. A pesar de esto, existe actual evidencia limitada que indica que puede existir replicación viral en hepatocitos de modelos murinos que podría servir como una alternativa explicativa (Chowdhury & Chowdhury, 2018).

El tropismo por parte del EBV hacia células B depende de la expresión de receptor de EBV conocido como CD21. Este es expresado en la superficie de los linfocitos B así como en otras células hematopoyéticas como linfocitos T y monocitos. A pesar de esto, este receptor nunca ha podido ser aislado en células epiteliales, por lo que esta infección independiente de CD21 parece ser secundaria a una expresión de integrinas lo cual facilitaría el apego y entrada del virus a dichas células. Esta metodología de entrada e infección viral ha podido ser encontrada en otros agentes virales causativos de la enfermedad de boca y pie así como en la de adenovirus. Entonces, si en efecto el EBV logra su entrada a los hepatocitos, podría llegar a hacerlos

por medio de un contacto de célula a célula con por medio de linfocitos B infiltrativos o por medio de la interacción de viriones circulantes con sus apropiadas integrinas. A pesar de esto, no existe evidencia actual que apoye dicha hipótesis en su totalidad (Chowdhury & Chowdhury, 2018).

En cuanto a la prevención de infección del virus de EBV, se puede recomendar que se mantenga una higiene de lavado de manos y no se comparta utensilios, vasos de bebida y cepillos de dientes. A pesar que no existe evidencia actual que nos guíe efectivamente, estudios nos sugieren que la infección primaria por EBV ocurre a una edad más adulta en niños que crecen en países desarrollados en comparación a niños que residen en países en vías de desarrollo, y esto sea atribuible a una mejor higiene (Kofteridis, et al., 2011).

En cuanto a una inmunización que sea activa para EBV, la evidencia actual que liga a dicho virus con un sinnúmero de neoplasias han permitido que se cree un prospecto para el desarrollo de una vacuna basada en componentes virales. De estos una glicoproteína 350-220 parece ser una de las más abundantes en el sobre del EBV, y adicionalmente esta parece estar implicada en la unión con el receptor CD21 en células B. Adicionalmente, la mayor parte de neutralización de inmunoglobulinas esta dirigida a dicha proteína, por lo que esta se encuentra en activa investigación para el desarrollo de una vacuna efectiva. Sin embargo estudios animales en la actualidad han demostrado no ser efectivos cuando estos han sido vacunados en base a dicha glicoproteína, con únicamente resultados satisfactorios en cuanto a su disminución en sintomatología (Kofteridis, et al., 2011).

## **Conclusión**

En conclusión, como ha sido demostrado en este escrito, es de suma importancia el adentrarse en un diagnóstico diferencial que sea completo y detallado al presentarse ante un paciente que esté icterico. Como es práctica habitual, las etiologías consideradas dentro de la elaboración de un diagnóstico diferencial no deben únicamente constar de aquellas epidemiológicamente relevantes, pero deberá incluir todas aquellas que sean relevantes a la presentación clínica y corroboradas por la investigación de imagenología y laboratorio. Adicionalmente, el manejo de tratamiento deberá ser guiado en acuerdo a la evidencia respectiva para cada etiología y no influenciado por presiones ajenas a este como es el caso de evidencia anecdótica del personal medico. Se espera que al finalizar este escrito se cree un incrementado grado de conciencia entre la comunidad medica en cuanto al esquema apropiado a seguir durante el diagnostico diferencial de la ictericia y el apropiado acercamiento al tratamiento de cada una de las etiologías identificadas.

## **Bibliografía**

Chowdhury, N., Chowdhury, J., (2018). Diagnostic approach to the adult with jaundice or asymptomatic hyperbillirubinemia. In S. Grover (Ed.). UpToDate. Retrieved Nov 15, 2019 from

<https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-the-adult-with-jaundice-or-asymptomatic-hyperbilirubinemia>

Chowdhury, N., Chowdhury, J., (2018). Classification and causes of jaundice or asymptomatic hyperbilirubinemia. In S. Grover (Ed.). UpToDate. Retrieved Nov 15 2019 from <https://www.uptodate.com/contents/classification-and-causes-of-jaundice-or-asymptomatic-hyperbilirubinemia>

Kofteridis, D., Koulentaki, M., Valachis, A., Christofaki, M., Mazokopakis, E., Papazoglou, G., Samonis, G., (2011). Epstein Barr virus hepatitis. European Journal of Internal Medicine 22(1): 73-76

Moniri, A., Tabarsi, P., Marjani, M., Doosti, Z., (2017). Acute Epstein – Barr virus hepatitis without mononucleosis síndrome. [Gastroenterol Hepatol Bed Bench.](#) Spring; 10(2): 147–149.