



OBSERVACIÓN CLÍNICA

Hepatitis crónica E en paciente inmunocompetente

Ana Isabel González Tallón^{a,*}, Víctor Moreira Vicente^a, María Luisa Mateos Lindemann^b y Linette María Achécar Justo^a

^a Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 1 de diciembre de 2010; aceptado el 21 de febrero de 2011

Disponible en Internet el 14 de mayo de 2011

PALABRAS CLAVE

Hepatitis crónica E;
Inmunocompetente;
Hepatitis viral

KEYWORDS

Chronic hepatitis E;
Immunocompetent;
Viral hepatitis

Resumen El virus de la hepatitis E (VHE) es un virus de la familia Hepeviridae, del que hay descritos 4 genotipos diferentes. Los genotipos 1 y 2 suelen causar hepatitis agudas que cursan como brotes epidémicos en las regiones endémicas de Asia y África. Los genotipos 3 y 4 causan casos de hepatitis aguda esporádicos en Europa y Norteamérica, donde se empieza a considerar una zoonosis. Habitualmente, el cuadro clínico se resuelve de manera espontánea, pero en los últimos años se están detectando casos que evolucionan a hepatopatía crónica principalmente en pacientes inmunodeprimidos (trasplante de órgano sólido, linfomas, virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], inmunodeficiencias primarias, pacientes en tratamiento con corticoides e inmunosupresores, etc.). Presentamos a continuación el caso de un varón sano inmunocompetente que presentó un cuadro de hepatitis aguda por VHE, que en el plazo de año y medio evolucionó a hepatopatía crónica, con fibrosis grado III/IV en la biopsia hepática.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Chronic hepatitis E in an immunocompetent patient

Abstract Hepatitis E virus (HEV) is a Herpesvirus, with four different genotypes. Genotypes 1 and 2 often cause acute hepatitis, which presents as outbreaks in endemic regions of Asia and Africa. Genotypes 3 and 4 cause sporadic cases of acute hepatitis in Europe and North America, where it is considered a zoonosis. Symptoms usually resolve spontaneously, but in recent years cases have been detected that progress to chronic liver disease mainly in immunocompromised patients (patients with solid organ transplants, lymphoma, human immunodeficiency virus, primary immunodeficiencies, and those under treatment with corticosteroids and immunosuppressive agents...). We report the case of a healthy, immunocompetent man who developed an episode of acute HEV hepatitis, which progressed to chronic liver disease with fibrosis grade III/IV in the liver biopsy within a year and half.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aigleztallon@gmail.com (A.I. González Tallón).

Introducción

La hepatitis E es una infección viral con un patrón de transmisión entérica. Está producida por el virus de la hepatitis E (VHE), virus ARN, único integrante de la familia Herpesviridae, con una amplia distribución mundial. Actualmente hay descritos 4 genotipos diferentes. Los genotipos 1 y 2 afectan principalmente a humanos y son propios de Asia, África y México, donde generan brotes epidémicos. Los genotipos 3 y 4 generan casos esporádicos en Europa y Norteamérica. Además, presentan gran similitud con las cepas que afectan a cerdos, gallinas, ovejas y animales salvajes como ciervos y jabalíes¹, habiéndose descrito casos de transmisión de animales a seres humanos, por lo que actualmente se considera que la hepatitis E es una zoonosis², lo que podría explicar los casos autóctonos en occidente.

El cuadro clínico generalmente cursa como una hepatitis aguda que cede de manera espontánea. Sin embargo, en los últimos años se están detectando casos que evolucionan a hepatopatía crónica. Presentamos a continuación el caso de un varón sano inmunocompetente que presentó un cuadro de hepatitis aguda por VHE, que en el plazo de año y medio evolucionó a hepatopatía crónica.

Caso clínico

Varón de 73 años que consultó en enero de 2009 por un cuadro de malestar general, ictericia, coluria y acolia de 2 semanas de evolución. No tenía enfermedades previas. No tomaba medicación de manera habitual. Negaba el consumo de alcohol, confirmado por la familia, así como por la presencia de volúmenes corpusculares normales en torno a 84 fl (valores normales 82-98) y GGT normales fuera del proceso agudo hepático, en torno a 42 U/l (valores normales 10-50). Así mismo, no tenía antecedentes de transfusiones, no había viajado recientemente al extranjero, ni consumido alimentos o agua en mal estado. En la exploración física se encontraba normotenso, afebril, con ictericia mucocutánea, hepatomegalia de 2 traveses y leves edemas bimaolares. En la analítica destacaba bilirrubina total (BT) 25 mg/dl; transaminasa glutamicooxalacética (GOT) 1.122 U/l, transaminasa glutamicopirúvica (GPT) 1.118 U/l, gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT) 548 U/l, LDH 373 U/l, y fosfatasa alcalina (FA) de 182 U/l. Función renal normal; leucocitos 7.720/ μ l con fórmula normal, plaquetas 234.000/ μ l, INR 1,5 y actividad de protrombina (AP) del 50%. Se realizó una ecografía abdominal en la que el hígado presentaba un aspecto y ecogenicidad normales con la presencia de 3 lesiones ocupantes de espacio (LOE), 2 de ellas correspondientes a quistes simples y una a un hemangioma. La vesícula, vía biliar, porta, suprahepáticas y bazo eran normales. No presentaba ascitis ni otros datos de hipertensión portal (HTP). Ingresó en el servicio de gastroenterología para seguimiento clínico y completar estudio de hepatopatía. Presentó IgM VHE positivo e IgG VHE positivo con PCR VHE negativo. El resto del estudio, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (Ag S VHB) negativo, anticuerpo del core del virus de la hepatitis B (anticore VHB) negativo, PCR virus de la hepatitis C (VHC) negativo, IgM virus de la hepatitis A (VHA) negativo, IgM virus de Epstein-Barr (VEB) negativo, IgM citomegalovirus (CMV) negativo, VIH

negativo, anticuerpos antitransglutaminasa negativos y anticuerpos antinucleares (ANA, ASMA, AMA, LKM) negativos. Durante el ingreso se trató únicamente con medidas de soporte (hidratación, analgesia simple y antieméticos). Evolucionó favorablemente tanto clínica como analíticamente siendo dado de alta para revisión en consultas de gastroenterología. A los 3 meses del cuadro agudo, el paciente se encontraba asintomático. Se le practicó una ecografía abdominal de control (realizada por el mismo ecografista), en la que presentaba un hígado marcadamente irregular con un bazo aumentado de tamaño. Analíticamente persistían elevadas la bilirrubina y las transaminasas con cifras de Br: 3,2 mg/l; GOT: 358 U/l; GPT: 285 U/l, con la aparición de plaquetopenia de 145.000/ μ l e INR 1,2. A los 15 meses del ingreso se le realizó nueva ecografía presentando ya un hígado con hipertrofia del lóbulo izquierdo, superficie nodular, parénquima irregular y esplenomegalia de 13 cm. La porta era permeable pero presentaba recanalización de la vena umbilical. Analíticamente presentaba Br: 0,9 mg/l; GOT: 41 U/l; GPT: 57 U/l; plaquetas 138.000/ μ l e INR: 1,2. La IgM e IgG del VHE persistían positivas y el ARN del VHE era positivo (genotipo 3F). Se realizó una biopsia hepática al año y medio del cuadro agudo, en la que presentaba datos de hepatitis crónica con signos moderados de actividad necroinflamatoria y fibrosis grado III/IV (METAVIR score).

Discusión

El VHE es un virus de distribución mundial. Existen 4 genotipos como se ha comentado previamente. La prevalencia de hepatitis E en los países endémicos se estima en torno al 50-70% de todos los casos de hepatitis, mientras que en los países desarrollados su incidencia está en torno al 1%, siendo casi siempre genotipo 3³. Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo en Italia en el que determinaron que hasta un 20% de las hepatitis agudas virales no A, no C, fueron debidas a VHE⁴. La prevalencia de anticuerpos frente al virus en Europa y Estados Unidos se estima en torno al 80-97% de los cerdos y 40% de las gallinas¹. Así mismo, la prevalencia de anticuerpos entre seres humanos sin evidencia de enfermedad hepática se estima entre el 17-21%⁵, siendo en cirróticos más elevada, llegando en alguna serie como la de Atiq et al⁶ hasta el 29%. Sin embargo, no podemos conocer si estos pacientes pudieran presentar una hepatitis crónica por VHE asociada, sobre todo en los casos idiopáticos, dado que no determinaron la positividad o no del ARN del VHE.

La diferencia encontrada entre la prevalencia de anticuerpos frente al VHE y la tasa de hepatitis agudas detectadas en los países desarrollados podría deberse a una infravaloración de la misma debido a que los kits de detección que se usaban hasta la fecha presentaban una sensibilidad menor⁷.

El cuadro clínico que generan los genotipos 1 y 2 suele cursar como hepatitis aguda en forma de brotes, mientras que los 3 y 4 cursan como casos esporádicos. Incluso se estima que dada la diferencia existente entre la prevalencia de anticuerpos y la incidencia de casos agudos detectados, la enfermedad podría cursar de manera subclínica³. Hasta ahora se pensaba que esta hepatitis tendía hacia la recuperación espontánea, sin embargo, en los últimos años han aparecido en la literatura médica casos que

han evolucionado a hepatopatía crónica, algunos incluso hasta estadio de cirrosis⁸. Los casos descritos en los que esto sucede son pacientes inmunodeprimidos, ya sea por haber recibido un trasplante de órgano sólido^{9–11}, tener un linfoma¹², trasplante de médula ósea¹³, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹⁴ o ser pacientes tratados con corticoides e inmunosupresores por cuadros autoinmunes¹⁵, entre otros.

Nosotros presentamos el caso de un paciente inmunocompetente, previamente sano y sin antecedentes de enfermedad hepática, que sin haber viajado a países donde el VHE es endémico, ni haber tenido contacto con otros individuos que presentaran un cuadro de hepatitis, desarrolló una hepatitis aguda por VHE que en el transcurso de año y medio evolucionó a hepatopatía crónica evidenciada por biopsia hepática. En la primera muestra obtenida de este paciente, el ARN fue negativo, mientras que en las siguientes fue positivo. Esto podría deberse a una conservación inadecuada de la muestra inicial produciéndose destrucción del ARN, estando por lo tanto ante un caso de falso negativo, que no se confirmó en las muestras sucesivas.

La evolución a hepatopatía crónica del VHE era hasta hace unos años algo desconocido, sin embargo, los estudios publicados evidencian que es posible. Hasta ahora, los casos descritos han sido en pacientes inmunodeprimidos, puede ser porque el hecho de esperar que el VHE no cronifique en pacientes con una inmunidad celular conservada hacía que el seguimiento fuera más corto. Sin embargo, ante este caso, cabría la posibilidad de replantearse el hecho de que el VHE se puede cronificar también en pacientes inmunocompetentes y que algunas de las hepatopatías crónicas y cirrosis que actualmente consideramos de etiología idiopática podrían estar en relación con una infección por el VHE previa que pudo pasar desapercibida. Ante este hecho cabría la posibilidad de pensar introducir el VHE en un posible diagnóstico diferencial de la hepatitis crónica, pero actualmente no disponemos de datos suficientes para recomendar realizar de manera sistemática una detección de ARN de VHE en todas las cirrosis sin causa etiológica aparente; aunque sí podría estar indicado en los pacientes inmunodeprimidos. Así mismo, recientemente han sido publicados 2 estudios para tratamiento del VHE con interferón¹⁶ y ribavirina¹⁷, sin embargo, dado que es una cuestión muy reciente, son necesarios más estudios que precisen el tipo de tratamiento, la dosis y duración más adecuada del mismo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Meng XJ. Recent advances in hepatitis E virus. *J Viral Hepatitis*. 2010;17:153–61.
- Lewis HC, Wichmann O, Duizer E. Transmission routes and risk factors for autochthonous hepatitis E virus infection in Europe: a systematic review. *Epidemiol Infect*. 2010;138:145–66.
- Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: current status. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:1484–93.
- Romanò L, Paladini S, Tagliacarne C, Canuti M, Bianchi S, Zanetti AR. Hepatitis E in Italy: a long-term prospective study. *J Hepatol*. 2011;54:34–40.
- Turner J, Godkin A, Neville P, Kingham J, Ching ChL. Clinical characteristics of hepatitis E in a "non-endemic" population. *J Med Virol*. 2010;82:1899–902.
- Atiq M, Shire NJ, Barrett A, Rouster SD, Sherman KE, Shata MT. Hepatitis E virus antibodies in patients with chronic liver disease. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:479–81.
- Bendall R, Ellis V, Ijaz S, Ali R, Dalton H. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. *J Med Virol*. 2010;82:799–805.
- Abravanel LF, Kamar N, Sandres-Saune K, Garrouse C, Dubois M, Mansuy JM, et al. Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *JID*. 2010;202:835–44.
- Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Quezzani L, Pèron JM, Guitard J, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2008;358:811–7.
- Gèrolami R, Moal V. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med*. 2008;8:859–60.
- Haagsma E, Van den Berg AP, Porte R, Benne CA, Vennema H, Reimerink J, et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transplant*. 2008;14:547–53.
- Ollier L, Tieulie N, Sanderson F, Heudier P, Giordanengo V, Fuzibet JG, et al. Chronic hepatitis after hepatitis E virus infection in a patient with non-hodgkin lymphoma taking rituximab. *Ann Intern Med*. 2009;150:430–1.
- Coutre P, Meisel H, Hofmann J, Röcken C, Vuong GL, Neuburger S, Hemmati PG, et al. Reactivation of hepatitis E infection in a patient with acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic stem cell transplantation. *Gut*. 2009;58:699–702.
- Dalton H, Bendall RP, Keane FE. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med*. 2009;361:1025–7.
- Pischke S, Malinski P, Suneetha PV, Lehner F, Heiringhoff KH, Barg-Hock H, et al. Should all patients with autoimmune hepatitis be screened for HEV-infection? *J Hepatol*. 2010;52:S135.
- Haagsma EB, Riezebos-Brilman A, Van den Berg AP, Porte RJ, Niesters HGM. Treatment of chronic hepatitis E in liver transplant recipients with pegylated interferon alpha-2b. *Liver Transplant*. 2010;16:474–7.
- Mallet V, Louvel A, Chakvetadze C, Lebray P, Hillaire S, Roulot D, et al. Ribavirin treatment for chronic hepatitis E: a case-series. *Hepatology*. 2010; 52:869A870A.