

## Hepatitis fulminante por herpes virus tipo 6 en adultos inmunocompetentes



### Fulminant hepatitis caused by herpes virus 6 in immunocompetent adults

El virus herpes tipo 6 (VHH-6) es un virus linfotropo de la familia herpesvirus<sup>1</sup>. La infección primaria por este virus afecta habitualmente a niños, causando exantema súbito<sup>2,3</sup>. La afectación hepática se ha descrito asimismo más frecuentemente en niños, aunque también existen casos en adultos jóvenes. El curso suele ser autolimitado, aunque puede llegar a producir hepatitis fulminante con necesidad de trasplante hepático<sup>4,5</sup>.

Reportamos un caso de hepatitis aguda fulminante producida por el VHH-6 en adultos sin factores predisponentes ocurrido en nuestro centro.

Se trata de una mujer de 37 años sin antecedentes de interés, excepto episodios de herpes zoster lumbosacro con reactivaciones periódicas. Consultó por malestar general y astenia de 10 días de evolución, sin fiebre asociada. A su ingreso presentó en la analítica elevación de transaminasas y bilirrubina que fueron aumentando progresivamente alcanzando niveles de AST y ALT 2.000 U/l al cuarto día, con bilirrubina total (BT) 35 mg/dl y deterioro de los parámetros de coagulación con INR máximo 4,1. Ninguna de las pruebas de imagen realizadas (ecografía, TAC toraco-abdominopélvico) mostró afectación crónica. Se solicitó estudio microbiológico con serologías y determinación de ARN o ADN cuando fue necesario para VHA, VHB, VHC, VHE, VIH, VEB, CMV, HLTV-1 y parvovirus B19, descartándose afectación aguda hepática por estas etiologías. También se realizó estudio de hierro, cobre y alfa-1-antitripsina, que fueron negativos. En un inicio, lo único que resultó positivo fue los anticuerpos antinucleares a título de 1/160 con resto de estudio autoinmune negativo y proteinograma normales. Dadas las dudas diagnósticas y el rápido empeoramiento de la paciente se realizó una biopsia hepática transyugular que mostró necrosis hepatocitaria de > 50% sin poder objetivar la causa del fallo hepático. Coincidiendo con el empeoramiento analítico presentó datos de encefalopatía hepática grave, por lo que se incluyó en lista de trasplante hepático realizándose este en menos de 24 h.

En sangre extraída previa al trasplante como parte del estudio etiológico, se obtuvo mediante técnica de hibridación *in situ* una PCR positiva para VHH-6, lo que hizo plantearlo como posible diagnóstico causal. Dado el resultado positivo de esta prueba se solicitó estudio de virus herpes en el explante hepático, aislándose también ADN del VHH- en el tejido obtenido, no objetivándose otros virus añadidos. En muestras de sangre obtenidas en el periodo inmediatamente posterior al trasplante se comprobó la negativización del ADN viral.

EL VHH-6 es un virus de la familia herpesvirus, que se ha descrito como causa de hepatitis aguda en niños y, de forma excepcional, en adultos jóvenes inmunocompetentes.

La presentación es muy variable. En adultos, la forma más frecuente es un síndrome mononucleósico<sup>6</sup>. La seroprevalencia en adultos se ha demostrado en torno al 90%<sup>7</sup>.

Es posible su establecimiento como infección latente y, por tanto, puede ocurrir su reactivación en pacientes inmunodeprimidos con contacto previo con el virus<sup>8</sup>, siendo muy difícil de diferenciar de una primoinfección, ya que la IgM en este caso no es específica de infección aguda. El diagnóstico debe realizarse mediante demostración del virus en sangre periférica o tejido afecto mediante técnicas de hibridación *in situ* de ADN o de inmunohistoquímica para detectar sus antígenos<sup>9</sup>.

La afectación hepática abarca desde elevación leve de transaminasas hasta hepatitis fulminante, con necesidad de trasplante. Se ha descrito, también, la posibilidad de afectación del injerto por reactivación del virus en pacientes con infección previa en inmunodeprimidos tras un trasplante hepático<sup>7</sup>. En un estudio realizado en Japón en 2002, se estudiaron 11 pacientes con fallo hepático fulminante de causa desconocida para descartar etiología viral, encontrándose en 7 de ellos (5 niños y 2 adultos) presencia de DNA del VHH-6 en tejido hepático<sup>10</sup>. En otro estudio posterior de 2003 se valoraron 15 adultos con fallo hepático fulminante de causa desconocida, encontrándose en 12 de los 15 positividad para antígenos VHH-6 en tejido hepático, y en 10 de los 12 también positividad en sangre periférica<sup>7</sup>. No se encontraron otros virus presentes en los explantes, y el virus solamente se objetivó en 4 de 17 controles con otra causa conocida para el fallo hepático. Con los datos de los estudios realizados hasta el momento es muy difícil determinar si el VHH-6 puede ser el causante del fallo hepático fulminante, o su presencia puede deberse a una reactivación en este contexto, si bien la coexistencia de antigenemia y positividad del antígeno en tejido hepático junto con la ausencia de otros virus coexistentes hace más plausible la atribución del fallo hepático a esta etiología.

En nuestro caso, dada la positividad de la PCR tanto en sangre periférica como en el explante, la posterior negativización de la misma inmediatamente tras el trasplante hepático y la ausencia de otra etiología objetivada en el estudio realizado hacen pensar que la causa más probable para el fallo hepático fulminante de nuestra paciente fue el VHH-6.

Aunque se considera una causa infrecuente de hepatitis aguda en adultos, se han descrito en la literatura varios casos de hepatitis en los que el VHH-6 se ha demostrado como causante más probable de esta grave enfermedad. Por tanto, aunque el diagnóstico debe realizarse con precaución tras exclusión de otras causas conocidas de fallo hepático, pensamos que este virus debería incluirse en el diagnóstico diferencial del cuadro de hepatitis aguda fulminante en adultos jóvenes.

## Bibliografía

1. Lopez C, Pellett P, Stewart J, Goldsmith C, Sanderlin K, Black J, et al. Characteristics of human herpesvirus-6. *J Infect Dis.* 1988;157:1271-3.
2. Tajiri H, Nose O, Baba K, Okada S. Human herpesvirus-6 infection with liver injury in neonatal hepatitis. *Lancet.* 1990;335:863.
3. Niederman JC, Liu CR, Kaplan MH, Brown NA. Clinical and serological features of human herpesvirus-6 infection in three adult. *Lancet.* 1988;8:817-9.

4. Sobue R, Miyazaki H, Okamoto M, Hirano M, Yoshikawa T, Suga S, et al. Fulminant hepatitis in primary human herpesvirus-6 infection. *N Engl J Med*. 1991;324:1290.
5. Tronconi GM, Mariani B, Pajno R, Fomasi M, Cococcioni L, Biffi V, et al. Acute liver failure due to human herpesvirus 6 in an infant. *Pediatr Med Chir*. 2012;34:229–33 [Article in Italian].
6. Gallegos-Orozco JF, Rakela-Brödner J. Hepatitis viruses: Not always what it seems to be. *Rev Med Chile*. 2010;138:1302–11.
7. Harma M, Höckerstedt K, Lautenschlager I. Human herpesvirus-6 and acute liver failure. *Transplantation*. 2003;76:536–9.
8. Prichard MN, Whitley RJ. The development of new therapies for human herpesvirus 6. *Curr Opin Virol*. 2014;9:148–53.
9. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:313–35.
10. Ishikawa K, Hasegawa K, Naritomi T, Kanai N, Ogawa M, Kato Y, et al. Prevalence of herpesviridae and hepatitis virus sequences in the livers of patients with fulminant hepatitis of unknown etiology in Japan. *J Gastroenterol*. 2002;37:523–30.

Julia Arribas Anta\*, Celia Zaera de la Fuente, Javier Graus Morales, Sergio López Durán, Ángel Cañete Ruiz, Francisco Gea Rodríguez y Agustín Albillos Martínez

*Departamento Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España*

\* Autor para correspondencia.

*Correo electrónico:* [jantiart@gmail.com](mailto:jantiart@gmail.com) (J. Arribas Anta).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.09.003>