

Hepatitis aguda per virus de l'hepatitis E

Maria Adell, Maria Mercadal-Hally, Javier Juampérez, Jesús Quintero

Unitat d'Hepatologia i Trasplantament Hepàtic Pediàtric. Servei de Pediatria. Hospital Universitari Infantil i de la Dona Vall d'Hebron. Barcelona

RESUM

Introducció. L'hepatitis aguda és un procés necroinflamatori del fetge causat per una noxa puntual. Analíticament es manifesta per un augment de les transaminases i la presentació clínica pot ser variable (de formes subclíniques a insuficiència hepàtica aguda). L'estudi d'hepatitis inclou proves per valorar el grau d'alteració fisiològica i per identificar-ne l'etiologia. La causa més freqüent són les infeccions víriques.

Cas clínic. Pacient de 8 anys amb família originària del Pakistan, d'on retorna poc abans d'iniciar la clínica. Presenta abdominàlgia, diarrea, febre, colúria i acòlia. En l'exploració física destaca icterícia mucocutània, esplenomegàlia i hepatomegàlia lleus. L'analítica presenta augment de transaminases i bilirubina directa. S'ingressa per a estudi i tractament simptomàtic. En les serologies s'obté un resultat positiu a virus d'hepatitis E.

Comentaris. El virus de l'hepatitis E (VHE) és un virus RNA que pertany a la família *Herpesviridae*. La caracterització molecular ha permès identificar-ne quatre genotips: HVE1 i HVE2 infecten únicament humans i són predominants en països en vies de desenvolupament. HVE3 i HVE4 infecten també altres mamífers. Són responsables dels casos esporàdics a escala mundial. La majoria d'infeccions són asimptomàtiques en pacients immunocompetents, però de més risc en pacients immunodeprimits pel risc més alt de cronificació.

Paraules clau: *Virus de l'hepatitis E. Hipertransaminasèmia. Hepatomegàlia.*

HEPATITIS AGUDA POR VIRUS DE LA HEPATITIS E

Introducción. La hepatitis aguda es un proceso necroinflamatorio del hígado causado por una noxa puntual. Analíticamente se manifiesta por un aumento de las transaminasas y la presentación clínica puede ser variable (de formas subclínicas a insuficiencia hepática aguda). El estudio de hepatitis incluye pruebas para valorar el grado de alteración fisiológica y para identificar su etiología. La causa más frecuente son las infecciones víricas.

Caso clínico. Paciente de 8 años con familia originaria de Pakistán, de donde vuelve poco antes de iniciar la clínica. Presenta abdominalgia, diarrea, fiebre, coluria y acolia. En la exploración física destaca ictericia cutánea-mucosa, esplenomegalia y hepatomegalia leves. En la analítica presenta aumento de transaminasas y

bilirrubina directa. Se ingresa para estudio y tratamiento sintomático. En las serologías se obtiene un resultado positivo a virus de la hepatitis E.

Comentarios. El virus de la hepatitis E (VHE) es un virus RNA que pertenece a la familia *Herpesviridae*. La caracterización molecular ha permitido identificar cuatro genotipos: HVE1 y HVE2 infectan únicamente a humanos y son predominantes en países en vías de desarrollo. HVE3 y HVE4 infectan también a otros mamíferos. Son responsables de los casos esporádicos a nivel mundial. La mayoría de infecciones son asintomáticas en pacientes inmunocompetentes, pero de mayor riesgo en pacientes inmunodeprimidos por el mayor riesgo de cronificación.

Palabras clave: *Virus de la hepatitis E. Hipertransaminasemia. Hepatomegalia.*

ACUTE HEPATITIS BY HEPATITIS E VIRUS

Introduction. Acute hepatitis is a necroinflammatory process of the liver caused by isolated noxa. Its laboratory findings are characterized by an increase in liver transaminases, and the clinical presentation may be variable (from subclinical forms to acute liver failure). The study of hepatitis includes tests to assess the degree of physiological alteration and to identify its etiology. The most common cause is viral infections.

Clinical case. An 8-year-old patient who recently returned from a trip to Pakistan presented with abdominal pain, diarrhea, fever, choloria and acholia. Physical examination revealed mild mucocutaneous jaundice, splenomegaly, and hepatomegaly. Laboratory evaluation showed an increase in liver transaminases and direct bilirubin. He was admitted for diagnostic evaluation and symptomatic treatment. Serology for hepatitis E virus resulted positive.

Comments. Hepatitis E virus (HEV) is an RNA virus of the *Herpesviridae* family. Molecular characterization has identified four genotypes, HVE 1-4. HVE1 and HVE2 infect only humans and are predominant in developing countries, whereas HVE3 and HVE4 also infect other mammals. HVE is responsible for sporadic cases worldwide. Most infections are asymptomatic in immunocompetent patients but risk is higher in immunocompromised patients due to increased risk of chronicity.

Keywords: *Hepatitis E virus. Hypertransaminasemia. Hepatomegaly.*

Introducció

L'hepatitis aguda és un procés necroinflamatori del fetge degut a l'acció lesiva d'una noxa puntual habitualment viral o tòxica. Analíticament es posa de mani-

Correspondència: Maria Adell Puigdevall
Unitat d'Hepatologia i Trasplantament Hepàtic Pediàtric
Servei de Pediatria. Hospital Infantil i de la Dona Vall d'Hebron
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
adell.puigdevall@gmail.com

Treball rebut: 06.04.2021
Treball acceptat: 19.04.2022

Adell M, Mercadal-Hally M, Juampérez J, Quintero J.
Hepatitis aguda per virus de l'hepatitis E.
Pediatr Catalana. 2022;82(3):106-8.

fest per un augment de les transaminases amb hiperbilirubinèmia o sense. La presentació clínica és molt variable, i oscil·la des de formes subclíniques autolimitades fins a insuficiència hepàtica aguda irreversible. Per al seu estudi s'empren una sèrie d'exploracions complementàries que permetran avaluar la gravetat de la lesió hepàtica i l'etiologia. Les exploracions de primera línia serviran per valorar el grau d'alteració fisiològica: hemograma, ionograma, funció renal, enzims hepàtics (AST-aspartat aminotransferasa, ALT-alanina aminotransferasa), albúmina, coagulació (temps de protrombina/INR)¹⁻². L'objectiu de les proves de segon nivell és estudiar l'etiologia. Inicialment s'inclouen exploracions per descartar causes infeccioses (serologies per identificar virus d'hepatitis A, B, C; herpes simple 1, 2 i 6; VIH, citomegalovirus i parvovirus; PCR (reacció en cadena de la polimerasa) en exsudat faringi a enterovirus i adenovirus. Posteriorment s'han de descartar causes metabòliques (nivells i fenotipus d'alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina en sang, coure en orina, gasometria, glucosa, amoni i lactat), autoimmunitàries (immunoglobulines, anticossos ANA, antimúscul llis i LKM1) i tòxiques (tòxics en orina i nivells de paracetamol sanguinis segons sospita). Malgrat la seva escassa especificitat, l'ecografia abdominal s'ha de practicar de manera sistemàtica davant la presència d'una hepatitis aguda. Permet fer un estudi morfològic del fetge i de l'arbre biliar, identificar problemes vasculars en la modalitat Doppler (Budd-Chiari, trombosis arterials i portals), així com valorar la presència i la quantitat d'ascites. Segons la clínica caldrà sol·licitar hemocultiu (si el pacient presenta febre) o una ecocardiografia (si se sospita disfunció cardíaca)¹⁻².

La causa més freqüent d'hepatitis aguda són les infeccions víriques. En aquestes, la clínica en pacients més grans d'un any es pot presentar com a febre, astènia, anorèxia, acòlia i colúria, vòmits i dolor abdominal. En l'exploració física, les troballes més freqüents són hepatomegàlia i esplenomegàlia, icterícia mucocutània i ascites. El tractament és simptomàtic en la majoria de casos i de forma ambulatoria. La majoria de pacients que requereixen ingrés és per estudiar l'etiologia i la seroteràpia endovenosa¹⁻².

Cas clínic

Nen de 8 anys que va consultar a urgències per dolor abdominal, malestar general i febre de 6-7 dies d'evolució. Associava clínica de deposicions diarreïques sense productes patològics. El pacient era nascut a Barcelona, amb família originària del Pakistan, pares no consanguinis i sense antecedents medicoquirúrgics d'interès. Referia haver viatjat amb la família al Pakistan, on van estar-se 40 dies, i haver retornat 15 dies abans de l'inici de la simptomatologia. Portava les immunitzacions al dia (segons el calendari vacunal català) excepte l'hepatitis A. Negaven altres familiars o convivents amb simptomatologia similar. A l'arribada a

urgències el pacient estava afebril i hemodinàmicament estable. En l'exploració física destacava icterícia mucocutània, abdomen distès i dolorós a la palpació de forma difusa, esplenomegàlia d'1-2 cm i hepatomegàlia de 2-3 cm. Es va fer gasometria i analítica general, en què destacava una anèmia microcítica i hipocròmica (hemoglobina 9,3 g/dl, volum corpuscular mitjà 7,4 fL i hemoglobina corpuscular mitjana 18,7 pg), citòlisi hepatocitària (AST 402 UI/L, ALT 282 UI/L,) i patró de colèstasi (bilirubina total 8,63 mg/dL, bilirubina directa 6,92 mg/dL, fosfatasa alcalina [FAL] 415 UI/L, gamma-glutamil transferasa [GGT] 140 UI/L). El temps de coagulació i els valors d'albúmina es mantien correctes. Els reactants de fase aguda resultaren dins de la normalitat. Es van extreure mostres per a estudi de serologies a hepatitis A, B i C, citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (VEB) i hemocultius. Es va fer una ecografia abdominal en què s'objectivava engruiximent mural vesicular difús i homogeni d'aspecte reactiu, fetge d'aspecte heterogeni lleument augmentat de mida sense evidència d'obstrucció de la via biliar, esplenomegàlia i mínima ascites. Donada l'estabilitat clínica del pacient i l'absència de signes analítics d'insuficiència hepàtica aguda, es va decidir donar-li l'alta amb el diagnòstic d'hepatitis aguda, i se'l va citar per control al cap de 48 hores. En la revaloració persistia febril amb diarrea i dolor abdominal. Explicaven anorèxia i miàlgies, així com colúria i acòlia d'aparició en les últimes hores. En l'analítica destacava l'augment dels valors de transaminases i bilirubina directa respecte l'analítica prèvia (AST 696 UI/L, ALT 366 UI/L, bilirubina directa 8,69 mg/dL), i els reactants de fase aguda i temps de coagulació es mantien normals. Davant l'empitjorament clínic es va decidir ingressar-lo per continuar amb l'estudi etiològic i per la necessitat de seroteràpia endovenosa. L'estudi etiològic infeccios inicial va ser negatiu, i per això es va ampliar amb cribratge de malaltia de Wilson, dèficit d'alfa-1-antitripsina i hepatitis autoimmunitària, que també resultaren negatius. Es va sol·licitar estudi de femtes de causes de diarrea del viatger, PPD (prova cutània de derivat proteic purificat) i serologies per estudi bacteriològic (*Bruccella*, *Coxiella*, *Rickettsia*), virològic (HTLV-II) i parasitològic en femta, que van ser negatius. En aquest punt, es demanà també serologia d'hepatitis E i es va obtenir el resultat positiu a IgM hepatitis E, de manera que es va orientar com a hepatitis aguda causada per virus de l'hepatitis E. Durant l'ingrés, la consistència de les deposicions i la ingesta es van normalitzar progressivament, i això va permetre la retirada de la seroteràpia endovenosa. Presentà millora en les analítiques de control amb descens de transaminases, GGT i bilirubina. Finalment, se li va donar l'alta a domicili després d'haver estat afebril durant 72 hores i amb bona tolerància oral. En el següent control a consultes externes set dies després de l'alta presentava normalització de les transaminases, la bilirubina i la GGT.

Discussió

El virus de l'hepatitis E (VHE) és un virus RNA amb càpsida icosaèdrica que pertany a la família *Herpesviridae*. La caracterització molecular de diverses soques de VHE circulants ha permès reconèixer quatre grans genotips, que representen un únic serotip. Al seu torn, cadascun dels quatre genotips se subdivideix en diferents subgenotips³⁻⁴.

Els genotips VHE1 i VHE2 infecten únicament a humans i són predominants en països en vies de desenvolupament d'Àsia i Àfrica. La principal forma d'infecció és a través de la ingesta d'aigua contaminada amb material fecal. D'altra banda, els genotips VHE3 i VHE4 infecten humans i altres mamífers. Són responsables dels casos esporàdics d'hepatitis E autòctons tant als països en desenvolupament com als països de nivell econòmic més alt. La principal via de transmissió és a través del consum de carn infectada, sobretot si està poc cuada. També és una font de contagi el consum de carn d'animals de caça³⁻⁵. S'han descrit casos d'hepatitis E post-transfusió sanguínia, per això se'n va incloure el cribratge pretransfusional. La majoria d'infeccions són asimptomàtiques en pacients immunocompetents, però de més risc en pacients immunodeprimits, ja que tenen més risc de cronificar-se^{3, 5-6}.

Les dades obtingudes de seroprevalença indiquen una alta circulació del VHE a Espanya en humans (prevalença anticossos IgG del 15%). No obstant això, hi ha un nombre baix de casos d'infecció aguda detectats, fet que suggereix que la infecció per VHE al nostre país passa majoritàriament desapercebuda en les formes subclíniques o asimptomàtiques⁷.

El VHE es pot detectar de forma directa a partir de tècniques moleculars que identifiquen els àcids nucleics (PCR) en sang i femta durant el període d'incubació i a l'inici de la clínica. L'RNA del virus desapareix de la sang a les 3 setmanes i de la femta a les 5 setmanes de l'inici de la clínica. D'altra banda, els anticossos IgM es detecten durant la fase aguda de la malaltia i poden durar fins a 4-5 mesos, i indiquen exposició recent. Les IgG poden ser detectables en sang i fins a 10 mesos postinfecció³⁻⁴.

L'hepatitis aguda causada per VHE3 i VHE4 als països desenvolupats sol ser en general asimptomàtica i autolimitada (4-6 setmanes). També pot presentar-se com a una elevació de transaminases amb símptomes inespecífics, com fatiga, anorèxia, nàusees, dolor abdominal, febre, artràlgies i/o icterícia⁴.

Pel que fa als casos d'hepatitis E que es presenten en forma de brots en països en vies de desenvolupament (sobretot VHE1 i VHE2), la infecció sol ser més florida (vòmits, diarrea, dolor abdominal, icterícia...). Les taxes

de mortalitat varien del 2 al 4% i, per mecanismes desconeguts, s'ha observat un augment de la mortalitat en els infants per sota de 2 anys i en les dones embarassades³. L'hepatitis E crònica només s'ha descrit pel genotip 3 (VHE3) i es defineix com la persistència d'RNA VHE en sèrum o femtes durant 6 mesos o més en pacients immunodeprimits³. Més enllà de la simptomatologia de l'hepatitis E s'han descrit manifestacions extrahepàtiques. Les més freqüents són les manifestacions neurològiques (síndrome de Guillain Barré, mielitis aguda transversa, etc.)⁴.

Pel que fa al tractament de l'hepatitis aguda, la majoria de casos són autolimitats i no necessiten tractament. No obstant això, pacients amb malaltia hepàtica crònica preexistent i infecció aguda greu per VHE3 han estat tractats amb èxit amb ribavirina³⁻⁴.

En pacients trasplantats d'òrgan sòlid amb infecció crònica per VHE l'objectiu del tractament és la negativització de la càrrega viral. En primer lloc cal intentar disminuir, sempre que sigui possible, la teràpia immunosupressora, ja que així s'aconsegueix una depuració viral fins en un 30% dels pacients^{3, 6}. Cal considerar la teràpia farmacològica en els pacients a qui no es pot plantejar una disminució del tractament immunosupressor o en aquells en què, tot i disminuir la dosi de teràpia immunosupressora, no s'aconsegueix l'eliminació del virus. El tractament es basa en la ribavirina en monoteràpia (15 mg/kg/dia) durant 3 mesos. Cal monitorar aquests pacients mensualment per PCR fins a 3 mesos posteriors a la fi del tractament^{4, 6}.

Bibliografia

1. González Jiménez D, Santos Rodríguez PM. Hipertransaminasemia en Pediatría. *Bol Pediatr*. 2013;53(25):137-45.
2. Infante Pina D, Segarra Cantón O. Hepatopatía aguda. *Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. 2010. Disponible a la xarxa [data de consulta: 3-03-2020]. Disponible a: <https://www.seghnp.org/sites/default/files/2017-05/Protocolos%20SEGHNP.pdf>
3. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Documento de consenso de GEHEP perteneciente a la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) sobre el diagnóstico, manejo y prevención de la infección por el virus de la Hepatitis E. 2018. Disponible a la xarxa [data de consulta: 5-03-2020]. Disponible a: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/gehep-seimc-dc-2018-HepatitisE.pdf>
4. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379(9835):2477-88.
5. Petrik J, Lozano M, Seed CR, Faddy HM, Keller AJ, Prado P et al. Hepatitis E. *Vox Sang*. 2016;110(1):93-130.
6. Fischler B, Baumann U, Dezsófi A, Hadzic N, Hierro L, Jahnel J, et al. Hepatitis E in Children: A Position Paper by the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(2):288-94.
7. Ministerio de Sanidad. 2º estudio de seroprevalencia en España. 2020. Disponible a la xarxa [data de consulta: 13-12-2021]. Disponible a: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/EstudioSeroprevalencia_EnfermedadesInmunoprevenibles.pdf