

## Hepatitis E: ¿Un virus infrecuente o un agente infrecuentemente pensado?

Fernando Gruz,<sup>1</sup> Mariana Cleres,<sup>1</sup> Daniela Loredo,<sup>1</sup> María Gimena Fernández,<sup>1</sup> Sebastián Raffa,<sup>1</sup> Silvina Yantorno,<sup>1</sup> Gustavo A Romero,<sup>2</sup> María Silvina Munné,<sup>3</sup> Jorge E González,<sup>3</sup> Valeria Descalzi<sup>1</sup>

*1Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; 2Hepatología, Sanatorio San Lucas, San Isidro, Buenos Aires; 3Laboratorio Nacional de Referencia para Hepatitis Virales, INEI ANLIS "Carlos G Malbrán", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

*Acta Gastroenterol Latinoam 2013;43:143-145*

### Resumen

*Se describen dos casos con diferente presentación clínica de infección por virus de hepatitis E que fueron asistidos en nuestra Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático. Uno de los pacientes adquirió la enfermedad sobre un hígado con hepatopatía previa, presentando una evolución más tórpida, mientras que el otro solo desarrolló una hepatitis aguda autolimitada.*

**Palabras claves.** *Virus de la hepatitis E, hepatitis aguda E, HEV.*

### Hepatitis E: An infrequent virus or an unfrequently investigated agent?

#### Summary

*Two cases of hepatitis E that were assisted in our Unit of Hepatology and Liver Transplantation are described in this article. The first patient had prior hepatic involvement and therefore a more severe course, whereas the second case, with normal liver function, only developed a self-limited acute hepatitis.*

**Key words.** *Hepatitis E virus, acute hepatitis E, HEV.*

El virus de la hepatitis E (HEV) es un RNA virus descrito por primera vez 1983. En esta comunicación presentamos dos casos con una hepatitis producida por este virus.

*Correspondencia:* Fernando Gruz  
Av Belgrano 1782, piso 7(C1093AAS), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Tel: (54-11) 4378-1366 y 116-272-3941  
Email: fgruz@favaloro.org

### Descripción de los casos

#### Caso 1

Un varón de 62 años con antecedentes de esteatohepatitis no alcohólica diagnosticada por biopsia en el año 2000, con función hepática previamente normal, fue remitido a nuestra Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático en julio de 2010 por presentar hepatitis aguda grave y ascitis de 2 semanas de evolución. Residía en la provincia de Buenos Aires en una vivienda con agua potable y red cloacal. No refirió viajes ni contacto con animales. Se realizaron estudios serológicos y virológicos para el virus de hepatitis A, B y C, y autoanticuerpos, con resultado negativo. Persistió, sin embargo, con hiperbilirrubinemia (16 mg/dl). Se solicitó la detección de anticuerpos anti-HEV por enzimo-inmunoensayo (ELISA) y HEV RNA por RT-*nested* PCR en suero y materia fecal, y se realizó una biopsia hepática transyugular que mostró hepatitis crónica leve, fibrosis portal focal y colestasis lobulillar con balonización difusa y esteatosis leve. Por su buena evolución se externó a los 8 días. Posteriormente se recibió el informe confirmando la positividad del anti-HBe y el HEV RNA tanto en suero como en materia fecal, correspondiendo al genotipo 3. Continuó con buena evolución y normalizó el hepatograma a los dos meses de iniciado el cuadro.

#### Caso 2

Se presenta un varón de 73 años, con antecedentes de ingesta de carne de cerdo y mariscos, residente en la provincia de Buenos Aires en una vivienda con agua potable y red cloacal. Había realizado un viaje a EE.UU. en agosto de 2010, presentando al mes un cuadro de profunda astenia y coluria. Consultó a nuestro centro en noviembre de 2010 y se detectaron en ese momento aminotransferasas de hepatitis aguda. Luego de descartarse las hepatitis A, B y C, y la autoinmunidad, se le solicitó anti-HEV por ELISA y HEV RNA por RT-*nested* PCR en suero y

materia fecal, siendo positivo el anti-HEV y no detectable la PCR. El paciente presentó buena evolución, normalizando el hepatograma a los 3 meses de iniciado el cuadro.

## Discusión

El virus de la hepatitis E fue descrito por primera vez 1983 y es un RNA-virus perteneciente a la familia *Herpeviridae* del que existen dos especies: la mamífera y la aviar. Su genoma presenta tres marcos abiertos de lectura (*ORF-1*, que codifica para proteínas no estructurales, para una proteasa, y para la RNA polimerasa; *ORF-2*, codifica para las proteínas de la cápside y *ORF-3*, que codifica para una proteína con función desconocida). Se han descrito 4 genotipos virales: los genotipos 1 y 2 son frecuentes en regiones de alta endemicidad (Asia y África), el 3 se ha visto tanto en Occidente como en Japón y el 4 ha sido descrito en casos agudos en Asia. Si bien la principal vía de transmisión es la fecal-oral, también existe la transmisión vertical<sup>1</sup> y se han detectado altos títulos de anti-HEV en usuarios de drogas endovenosas, especialmente en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana y en pacientes hemofílicos.<sup>2</sup> Varias especies de mamíferos (ovejas, cabras, caballos, cerdos, etc.) tienen evidencia de infección por HEV. Entre el ganado porcino se han encontrado los genotipos 3 y 4 en diferentes partes del mundo, con una elevada homología en cada región con las variantes humanas locales.<sup>1</sup> El HEV comenzó a considerarse un virus de transmisión zoonótica con la identificación del genoma viral en cerdos en los EE.UU.<sup>3</sup> y con la comprobación de homología entre las secuencias genómicas humanas y animales. En las áreas de alta endemicidad hay tanto brotes epidémicos como casos aislados. Los primeros suelen ser por ingesta de agua contaminada, mientras que no es clara la ruta de adquisición de la enfermedad en los segundos. En áreas de baja endemicidad, los casos reportados se relacionan con viajes a zonas de alta endemicidad, aunque se reconocen cada vez más casos autóctonos. Luego de la exposición oral, el período de incubación es de 4 a 5 semanas. El curso de la infección es variable, pudiendo ser asintomática (casos de hipertransaminasemia), o manifestarse como hepatitis aguda icterica o anictérica autolimitada, formas colestásicas y fulminantes (en general en embarazadas).<sup>4</sup> Las formas "agudas sobre crónica" son más habituales en regiones endémicas y se asocian a peor pronóstico, debido a la patología hepática subyacente. También existen reportes de casos crónicos y cirrosis en pacientes inmunosuprimidos.<sup>5-6</sup> Kamar y col publicaron una serie de 14 pacientes trasplantados (9 renales, 3 hepáticos y 2 reno-pancreáticos) con documentación de infección aguda por HEV post-trasplante, 6 de los cuales resolvieron la infección en un período de 1 a 3 meses y 8 evolucionaron a la cronicidad, sin hallarse diferencias en cuanto al régimen inmunosupresor utilizado.<sup>7</sup>

En regiones de alta endemicidad el HEV genotipo 1 tiene tanto una elevada incidencia como un curso severo en embarazadas, con una mortalidad que oscila entre un 30% a 100%. Se cree que esta evolución de la infección se debe a que durante el embarazo el sistema inmune materno se encuentra alterado para tolerar la presencia del feto, con material genético diferente (reducción de los linfocitos T que genera una mayor susceptibilidad a contraer infecciones virales y aumento en las citoquinas inhibitorias de la respuesta inmune celular). Los factores hormonales presentes también jugarían un rol importante en la alteración del sistema inmune y en la regulación de la replicación viral.<sup>8</sup> Extrapolando los beneficios obtenidos en la finalización terapéutica del embarazo observadas en otras patologías (por ejemplo, síndrome HELLP e hígado graso agudo), en los casos de falla hepática fulminante por HEV en embarazadas, la inducción del parto podría ser considerada una opción válida. Sin embargo, la literatura actual no demuestra disminución de la mortalidad materna con la interrupción de la gestación.<sup>8</sup>

Algunos autores, como Kamar y Gerolami, han postulado la utilidad de la ribavirina, un análogo de la guanósina que inhibe la replicación de una amplia cantidad de virus, tanto para los casos crónicos como para los casos de hepatitis aguda grave causados por genotipo 3. La dosis propuesta es entre 600 y 800 mg/día, obteniéndose una rápida caída de la carga viral con 3 meses de tratamiento.<sup>9-10</sup>

El caso 1 corresponde a un paciente con hepatopatía conocida previamente que desarrolla inicialmente una hepatitis aguda grave, evolucionando a un cuadro de "enfermedad aguda sobre crónica", según lo definido en el año 2009 por el *Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Working Party*.<sup>11</sup> Una vez descartadas las etiologías más frecuentes de hepatitis aguda, se solicitó ELISA y PCR (en sangre y materia fecal), siendo ambas positivas, confirmando la infección por HEV-genotipo 3. Dalton y col han mostrado que la infección por este genotipo viral es particularmente frecuente en hombres caucásicos de mediana edad y añosos, y que suele tener un curso autolimitado.<sup>12</sup> Munné y col, en un estudio publicado sobre muestras sanguíneas y fecales de 76 adultos y 155 niños con hepatitis aguda no A-C derivadas desde diferentes hospitales de la Argentina a un Centro de Referencia, han expuesto que este genotipo es el más frecuente en nuestro país y sugirieron que, aunque nuestro país es considerado de baja endemicidad, la infección por HEV debería ser considerada dentro del diagnóstico diferencial en pacientes con hipertransaminasemia.<sup>13</sup> Si bien, como se ha comentado, se ha propuesto el uso de la ribavirina como tratamiento de los casos de enfermedad aguda sobre crónica, debido al escaso número de publicaciones que sustentan su uso y a la buena y rápida mejoría clínica del paciente, se decidió realizar solo seguimiento clínico con monitoreo bioquímico periódico, constatando nor-

malización completa del laboratorio a los 3 meses de iniciado el cuadro.

En el caso 2, en cambio, solo se detectó la presencia de anticuerpos anti-HEV. Esto probablemente se deba al retardo en la consulta desde el inicio de los síntomas. El paciente presentaba como antecedente de relevancia un viaje a Miami un mes antes del inicio del cuadro y también solía consumir carne de cerdo y mariscos. Presentó un cuadro de hepatitis aguda autolimitada que, como se ha expuesto, es una forma frecuente de presentación en inmunocompetentes sin patología hepática previa. Como es usual en estos casos, el curso de la infección fue benigno, con resolución *ad integrum* en forma espontánea.

En las últimas dos décadas el creciente conocimiento del HEV ha permitido mejorar el desarrollo de las técnicas de diagnóstico tanto comerciales como de investigación. Sin embargo, la variabilidad en las propiedades diagnósticas de los antígenos del HEV, la heterogeneidad genética del virus y la compleja cinética de la respuesta inmune contra la infección todavía presentan problemas de sensibilidad y especificidad que deben ser resueltos. El diagnóstico de hepatitis E aguda se basa en la detección de la IgM anti-HEV en suero y/o la detección de HEV RNA en suero o materia fecal. La aparición de la IgM anti-HEV es rápidamente seguida por la de la IgG anti-HEV, por lo que parecería que ambas se presentan casi simultáneamente en la fase aguda de la infección. La duración de la respuesta de anticuerpos contra diferentes epitopos del HEV varía ampliamente en pacientes con infección aguda o pasada y podría ser muy pobre, especialmente durante las infecciones subclínicas. Se ha demostrado que la detección de IgM puede deberse a reacciones inespecíficas en pacientes sin síntomas clínicos. La detección de IgM anti-HEV en muestras HEV-PCR no detectables, así como la detección de viremia en ausencia de respuesta IgM en pacientes con hepatitis E aguda, sugieren no solo problemas de especificidad sino también de sensibilidad en el diagnóstico de la infección aguda por HEV.<sup>14</sup>

En conclusión, se han expuesto en este texto dos formas de presentación diferentes de la infección por el HEV. Si bien se sabe que en nuestro país existe circulación del HEV, Argentina no es considerada un área de alta endemicidad, y por tal motivo el nivel de sospecha de este agente como causal de hepatitis aguda es, en muchos casos, inadecuado. De esta forma, los cuadros suelen atribuirse a infección por otros virus hepatotropos o a hepatotoxicidad. En nuestra opinión, este virus debería ser incluido como parte del diagnóstico diferencial tanto de hepatitis aguda (ictéricas y anictéricas) como de los casos de hipertransaminasemias crónicas de origen no aclarado en huéspedes inmunocompetentes e inmunosuprimidos. El envío precoz de las muestras a los centros de referencia es de suma importancia para lograr un diagnóstico certero de esta patología.

#### Sostén financiero:

No se ha recibido sostén financiero.

#### Referencias

1. Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: current status. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1484-1493.
2. Romanò L, Paladini S, Tagliacarne C, Canuti M, Bianchi S, Zanetti AR. Hepatitis E in Italy: a long-term prospective study. *J Hepatol* 2011;54:30-40.
3. Schlauder GG, Dawson GJ, Erker JC, Kwo PY, Knigge MF, Smalley DL, Rosenblatt JE, Desai SM, Mushahwar IK. The sequence and phylogenetic analysis of a novel hepatitis E virus isolated from a patient with acute hepatitis reported in the United States. *J Gen Virol* 1998;79:447-456.
4. Bathia V, Singhal A, Panda SK, Acharya SK. A 20 year single center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse? *Hepatology* 2008;48:1577-1588.
5. Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, Benne CA, Vennema H, Reimerink JH, Koopmans MP. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2008;14:547-553.
6. Gérolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med* 2008;358:589-860.
7. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Péron JM, Guitard J, Cointault O, Esposito L, Abravanel F, Danjoux M, Durand D, Vinel JP, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008;358:859-860.
8. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata M. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int* 2008;28:1190-1199.
9. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Lhomme S, Esposito L, Basse G, Cointault O, Ribes D, Nogier MB, Alric L, Peron JM, Izopet J. Ribavirin therapy inhibits replication on patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2010;139:1612-1618.
10. Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, Motte A, Solas C, Colson P. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol* 2011;52:60-62.
11. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H, de Silva HJ, Hamid SS, Jalan R, Komolmit P, Lau GK, Liu Q, Madan K, Mohamed R, Ning Q, Rahman S, Rastogi A, Riordan SM, Sakhuja P, Samuel D, Shah S, Sharma BC, Sharma P, Takikawa Y, Thapa BR, Wai CT, Yuen MF. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *Hepatol Int* 2009;3:269-282.
12. Dalton HR, Thuraiajah PH, Fellows HJ, Hussaini HS, Mitchell J, Bendall R, Banks M, Ijaz S, Teo CG, Levine DF. Autochthonous hepatitis E in Southwest England. *J Viral Hepat* 2007;14:304-309.
13. Munné MS, Altabert NR, Vladimirov SN, Moreira R, Mares LO, Soto SS, Brajterman LS, Castro RE, González JE. Identifications of polyphyletic variants in acute hepatitis suggest an underdiagnosed circulation of hepatitis E in Argentina. *J Clin Virol* 2011;52:138-141.
14. Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res* 2011;161:84-92.