

## Caso clínico

## Virus hepatitis E: presentación hepática y encefálica.

Hepatitis E virus: hepatic and encephalic presentation.

Vírus da hepatite E: apresentação hepática e encefálica

**Mercedes Perendones**

Internista. Profesor Agregado Clínica Médica.

**Diego Graña**

Internista. Profesor Adjunto Clínica Médica.

**Scheilla González**

Postgrado Medicina Interna. Ex residente Clínica Médica.

**Cecilia Botta**

Postgrado Medicina Interna. Ex residente Clínica Médica.

**Resumen:**

La infección por el virus de la hepatitis E se presenta en la mayoría de los casos como cuadros autolimitados indistinguibles de una hepatitis a virus A. En determinados escenarios clínicos (embarazadas y pacientes con enfermedad hepática crónica) pueden determinar cuadros graves. Las manifestaciones extra hepáticas de la enfermedad son excepcionales, y en particular las neurológicas. Presentamos un caso de encefalitis aguda como manifestación de una hepatitis a virus E.

**Palabras Clave:** Hepatitis a virus E, encefalitis aguda.

**Abstract:**

The Hepatitis E virus infection is usually an acute self-limited disease, but in some clinical situations (pregnancy and chronic liver disease) may presented as failure. The extra hepatic manifestation are not common in particular de neurological ones. We describe a case with acute encephalitis as a presentation of a hepatitis E virus infection.

**Keywords:** Hepatitis E virus, Acute encephalitis.

**Resumo:**

Na maioria dos casos, a infecção do vírus da hepatite E é uma condição auto-limitante indistinguível do vírus da hepatite A. Em certas situações clínicas (mulheres grávidas e pacientes com doença hepática crônica), condições severas podem ser determinadas. As manifestações extra-hepáticas da doença são excepcionais e, em particular, neurológicas. Apresentamos um caso de encefalite aguda como manifestação do vírus da hepatite E.

**Palavras-chave:** vírus da hepatite E, encefalite aguda.

**Recibido:** 27/02/2017 - **Aprobado:** 04/09/2017

**Clínica Médica 2. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. Universidad de la República. ASSE. Montevideo, Uruguay.**

**Correspondencia:** draperendones@adinet.com.uy

## Introducción

La Hepatitis a virus E (HVE) es causada por un RNA virus monocatenario perteneciente a la familia herpesviridae

Existen al menos 4 genotipos en humanos. El genotipo 1 se distribuye por Asia y en menor cantidad por América Latina, el genotipo 2 se localiza en África, el genotipo 3 es de distribución mundial (es el que predomina en América Latina), mientras que el 4 se encuentra en Asia y algunos países de Europa central. <sup>(1,2,3)</sup>

Los genotipos 1 y 2 se asocian a medios socioeconómicos deficitarios, malos hábitos de higiene, así como la ingesta de alimentos y/o aguas contaminadas, siendo la vía de transmisión fecal-oral. Son los responsables de las grandes epidemias de esta enfermedad. <sup>(1,2,3,4)</sup>

Los genotipos 3 y 4 se vinculan a la ingesta de productos porcinos, jabalíes o ciervos poco cocidos (dado que los mismos son posibles hospederos del VHE), siendo la forma de transmisión de tipo zoonótica. <sup>(3,4,5)</sup>

Habitualmente se presenta como una hepatitis aguda, autolimitada en pacientes inmuno-competentes, con características similares a la hepatitis producida por el virus A; con baja tasa de mortalidad (0.07 – 0.6%), siendo excepcionales los casos de hepatitis fulminante. <sup>(3,4,6,7)</sup>

Sin embargo, existe una población donde la infección tiene un curso más grave, con una mortalidad que llega al 25% y la posibilidad de evolucionar a la cronicidad, incluso a la cirrosis hepática. Se trata de pacientes embarazadas, pacientes con enfermedad hepática crónica de cualquier etiología y los pacientes inmuno-comprometidos (VIH, trasplantados). <sup>(3,4,6)</sup>

Algunos pacientes con hepatitis aguda E pueden presentar manifestaciones extra-hepáticas, especialmente complicaciones hematológicas (trombocitopenia, anemia aplásica), glomerulonefritis, pancreatitis y más raramente neurológicas (polirradiculopatías, neuritis, meningitis, mielitis transversa y síndrome de Guillain-Barre). Hasta la fecha las mismas han sido reportados como reportes de casos. <sup>(3,5,6)</sup>

En nuestro país se reporta el primer caso autóctono en 2009, predominando el genotipo 3. <sup>(7,8,9)</sup> En 2014 se hace el primer reporte de caso de hepatitis fulminante por esta causa. <sup>(7)</sup>

El diagnóstico se basa en el hallazgo de Anticuerpos (Ac) específicos para el virus en suero, o la detección del ARN viral en plasma o heces mediante técnicas de biología molecular (PCR). <sup>(1,8,9)</sup>

El tratamiento es habitualmente sintomático siendo discutido, en casos puntuales, la terapia antiviral. <sup>(2,3,6)</sup>

En los pacientes inmuno-competentes que cursan una hepatitis aguda el mismo no está indicado. <sup>(3)</sup> Sin embargo, en aquellos pacientes portadores de hepatopatías crónicas o inmunodeprimidos, se plantea que el uso de terapia antiviral temprana con ribavirina disminuiría la mortalidad, el riesgo de las formas fulminantes y la progresión a la cronicidad. <sup>(3,4,6)</sup>

El objetivo del presente artículo es discutir un caso de hepatitis a VHE que se presenta con una encefalitis aguda como manifestación extrahepática, siendo este el primer reporte nacional con esta condición clínica.

## Caso clínico

Sexo femenino, 27 años, procedente de zona sub-urbana de Montevideo, mal medio socio-económico. Analfabeta. Como antecedente ambiental de relevancia surge contacto con porcinos (criadero clandestino) y consumo de los mismos. Niega ingesta de fármacos, yuyos u hongos hepatotóxicos. No consume alcohol. Sin antecedentes personales patológicos. Sin antecedentes familiares de enfermedad hepática. Consulta por cuadro de una semana de evolución dado por fiebre hasta 38°C axilar, dolor abdominal difuso y vómitos, en la evolución agrega ictericia. Conjuntamente cefalea holocraneana intensa, notando los familiares desorientación.

Al examen se destaca paciente con buen estado general. Confusa, bradipsíquica y bradilálica. Apirética. Ictericia conjuntival. Sin elementos hemorragiparos. Sin estigmas de hepatopatía crónica. Hepatomegalia a dos traveses de dedo del reborde costal doloroso. No presenta rigidez de nuca ni elementos focales neurológicos.

De la paraclínica se destaca.

Hepatograma: BT 3.97 mg/dl; BD 1.75 mg/dl; FA 1064 UI/l; GGT 418 UI/l; TGO 404 U/l; TGP 524 U/l. Albúmina: 3.8 mg/dl; TP: 79%; INR: 0.97.

Ecografía abdomen: hepatomegalia leve-moderada, sin dilatación de la vía biliar intra ni extrahepática, sin litiasis. No esplenomegalia. No ascitis.

Para la valoración etiológica de la injuria hepática se realiza serología virus hepatitis A (VHA), virus hepatitis B (VHB), virus hepatitis C (VHC): negativos. Virus Epstein-Barr (VEB) y Citomegalovirus (CMV): negativos, VIH: negativo, serología para leptospira: negativo. Proteinograma electroforético: hipergamaglobulinemia policlonal. Determinación IgG e IgM: en rangos normales. ANA, anticuerpo LKM1 y anticuerpo antimúsculo liso (ASMA): negativos.

Frente al dato ambiental se realiza determinación de serología virus hepatitis E (VHE) IgM e IgG (MikrogenrecomLine HEV IgM/IgG, Alemania) que resultan ambas positivas.

Para la valoración neurológica se realizó:

Tomografía computada de cráneo: normal

Resonancia nuclear magnética de cráneo: normal

Punción lumbar: líquido cristal de roca, normotenso, glucorraquia 0.5 g/L; proteinorraquia 0.3 g/L; glóbulos blancos: 2.

Bacteriológico directo: sin bacterias

Cultivo LCR: negativo

PCR LCR para familia Herpes Virus (herpes virus tipo 1, 2, 6, EBV, CMV): negativo

ADA LCR: negativos.

De valoración general e infecciosa:

Hemograma: Hb 12,5 gr/l; plaquetas 264.000/mm<sup>3</sup>; GB 6300/mm<sup>3</sup>. VES (1era hora): 88 mm. Glicemia, azoemia, creatininemia, ionograma: normales

Hemocultivo (2) y Urocultivo: negativos

Se plantea Hepatitis Aguda a VHE con compromiso encefálico a forma de encefalitis aguda. Se realizó tratamiento de sostén presentando la paciente mejoría progresiva del cuadro hepático y neurológico, con mejoría del patrón lesional-colestásico. Alta a los 15 días del ingreso con control en policlínica hepatología.

## Discusión

La Hepatitis a virus E es una patología cuya incidencia se encuentra en ascenso, subdiagnosticada en la mayoría de los casos, es necesario para su diagnóstico un alto índice de sospecha. Se debe pensar en ella en aquellos pacientes cursando una Hepatitis Aguda en los cuales las serologías virales más prevalentes son negativas así como también otras causas como las tóxico-medicamentosas, autoinmunes o de depósito.<sup>(2,6)</sup>

En un estudio nacional descriptivo comprendido entre noviembre 2009 y julio 2010 se recopiló un total de 9 casos con una mayor prevalencia en hombres (8:1), siendo el genotipo 3 el que más reportado y por tanto constituye la variante prevalente en nuestro país.<sup>(1,8,9)</sup>

Nuestro caso es el de una paciente de sexo femenino, cuya edad se encuentra en la media descrita por la literatura internacional, donde planteamos un mecanismo de transmisión zoonótico vinculado a la ingesta de productos porcinos.

Las manifestaciones clínico-paraclínicas de compromiso hepato-biliar nos hacen plantear una hepatitis aguda. El estudio etiológico confirma que se trata de un VHE, al constatarse una serología positiva para la misma, a la vez que se excluyeron otras causas. No pudimos realizar la genotipificación del virus.

La serología VHE (IgM e IgG) es el método de screening más utilizado, con alta sensibilidad. Durante la infección aguda, los anticuerpos de tipo IgM preceden a las IgG y aparecen al inicio de la sintomatología clínica, para disminuir a lo largo de los 4-5 meses siguientes. Los anticuerpos IgG aparecen posteriormente y su título se va incrementando desde la fase aguda hasta la fase de convalecencia, pudiendo permanecer elevados hasta 4 años.<sup>(5,10)</sup>

Como complemento de las mismas se utilizan las técnicas de biología molecular tanto a nivel sanguíneo como de materia fecal con una sensibilidad del 97.7% y especificidad del 94%, siendo más precoces en la detección del virus en aquellos pacientes con serologías negativas. Como principal desventajas surge el estrecho margen de tiempo en el cual se logra la detección del ARN viral, de tan solo 3 semanas en sangre periférica, extendiéndose 2 semanas más si la muestra se obtiene en las heces. PCR negativos para este virus no descartan la enfermedad si la misma se desarrolla fuera de los plazos previamente detallados.<sup>(1,5,10,11)</sup>

Las manifestaciones extra-hepáticas neurológicas se han reportado hasta en un 5% de los pacientes infectados por el VHE.

Las que se han reportado hasta la fecha, por orden de frecuencia son: <sup>(12,13)</sup>

- 1) Mono o polineuritis
- 2) Enfermedad desmielinizante aguda (Guillain-Barre / Miller-Fisher)
- 3) Meningitis
- 4) Miелitis transversa
- 5) Encefalitis

El mecanismo del daño neurológico se desconoce. Se plantea un mecanismo inmune de reacción cruzada contra la mielina o la presencia de antígenos contra célula de Schwann, así como el daño directo neuronal.<sup>(13,14)</sup>

En un estudio descriptivo realizado en el sudeste de Inglaterra sobre 105 pacientes con hepatitis aguda a VHE, se observó que la edad media de presentación en aquellos con manifestaciones neurológicas era menor (40 años) y que cursaban con valores más bajos de transaminasas, en comparación a los pacientes sin manifestaciones neurológicas.<sup>(12)</sup>

El reporte con mayor número de casos de compromiso neurológico es el de (Kamar, 2011) que reportan 7 pacientes (3 inmunocompetentes, 1 VIH, 3 trasplantados). Todos vinculados al genotipo 3 del VHE, siendo las manifestaciones encontradas: 5 casos de poli-radiculoneuropatías agudas o crónicas, 1 caso con manifestaciones centrales y periféricas, y 1 caso de encefalitis.<sup>(14)</sup>

El diagnóstico se basó en la presencia de síntomas y signos característicos de afección neurológica en un paciente con serología IgM e IgG positiva para VHE en sangre. En 4/7 pacientes (3 con poli-radiculoneuropatías y 1 encefalitis) se detectó ARN-VHE positivo en el LCR sugiriendo que la replicación ocurre in el sistema nervioso central, con daño neuronal directo.<sup>(14)</sup>

Nuestra paciente, concomitante al cuadro hepático, se presentó con síntomas y signos sugestivos de encefalitis aguda. Los estudios de neuro-imagen y el relevo infeccioso del LCR descartaron las etiologías más prevalentes; por lo que vinculamos directamente éste cuadro a la presencia del VHE que cursaba la paciente. No se realizó determinación de PCR para VHE en LCR por no contar con el mismo en la institución de asistencia, lo que sin duda de ser positivo hubiera apoyado nuestro planteo.

Tal cuál sucede con los datos internacionales, nuestro caso es de una paciente joven, donde los valores de transaminasas no son tan elevados como suele observarse en las hepatitis virales por virus hepatotropos.

Visto que se trata de reporte de casos, no existe consenso sobre el tratamiento a seguir en los pacientes con manifestaciones neurológicas. En los casos que se ha utilizado la ribavirina se objetivó una reducción del tiempo de las mismas.<sup>(13,14)</sup> Sin duda se requieren más estudios para evaluar su efectividad.

## Conclusiones

La hepatitis por el VHE es una enfermedad subdiagnosticada cuya incidencia se encuentra en ascenso en nuestro medio.

Si bien las manifestaciones neurológicas de esta enfermedad son excepcionales, se observan mayormente en pacientes jóvenes y con valores de transaminasas más bajos.

La encefalitis aguda como forma de presentación de este virus es excepcional lo cual nos obliga a plantearlo como un diagnóstico diferencial cuando los gérmenes más prevalentes son negativos, siempre en el contexto de un paciente que cursa una hepatitis aguda. Es recomendable realizar la determinación de ARN-VHE en LCR para confirmar el diagnóstico

## Bibliografía

- 1- Mirazo S, Ramos N, Russi JC, Gagliano G, Arbiza J. Detection and molecular characterization of sporadic cases of acute human hepatitis e virus infection in Uruguay. Arch Virol. 2011; 156: 1451-1454. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00705-011-0991-2>
- 2- Mirazo S, Ramos N, Mainardi V, Gerona S, Arbiza J. Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. Hepat Med. 2014 Jun 3;6:45-59. doi: 10.2147/HMER.S63417
- 3- Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. Clinical Microbiology Reviews. 2014, 27 (1): 116-138 doi: <http://doi.org/10.1128/CMR.00057-13>
- 4- Soriano V, Barreiro P. Hepatitis E: una enfermedad viral emergente. Med Clin (Barc) 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.021>
- 5- Hewitt PE, Iliaz S, Brailsford SR, Dicks S, Haywood B, Kennedy IT, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. Lancet 2014; 384: 1766-73. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)61034-5
- 6- Lee GY, Poovorawan K, Intharasongkroh D, Sa-nguanmoo P, VongpunsawadS, Chirathaworn C, et al. Hepatitis E infection: Epidemiology and treatment implications. World J Virol. 2015 12; 4 (4): 343-355. doi: 10.5501/wjv.v4.i4.343
- 7- Mainardi V, Ardao G, Mirazo S, D Albora C, Valverde M, Gaibizzo R, et al. Primer caso de falla hepática aguda por virus de la Hepatitis E en Uruguay. ArcMed Interna 2014; 36 (3): 111-114.
- 8- Mirazo S, Mainardi V, Ramos N, Gerona S, Rocca A, Arbiza J Indigenous Hepatitis E virus genotype 1 infection, Uruguay, Emerging Infectious Diseases. Emerg Infect Dis. 2014 Jan;20(1):171-3. doi: 10.3201/eid2001.131471.
- 9- Russi JC, Vacarezza M, Vignolo JC, Mirazo S, Kleist P, Lissmann S, et al. Primeros casos autóctonos de Hepatitis E en Uruguay. Revista de Salud pública (XV) 1:6-16, Jun 2011.
- 10- Kmush B, Labrique A, Dalton H, Ahmed Z, Ricehurst J, Heaney C, et al. Two generations of "gold standards": The impact of a decade in hepatitis e virus testing innovation on population seroprevalence. Am J Trop Med Hyg. 2015; 93(4): 714-717.
- 11- Pérez-Gracia MT, Mateos-Lindemann ML. Estado actual de la hepatitis E. MedClín (Barc). 2012; 139 (9): 404-411. doi:10.1016/j.medcli.2012.02.013
- 12- Woolson KL, Forbes A, Vine L, Beynon L, McElhinney L, Panayi L. et al. Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection. Aliment Pharmacol Ther 2014;40: 1282-1291.
- 13- Perrin HB, Cintas P, Abravanel F, Gérolami R, d'Alteroche L, Raynal JN, et al. Neurologic disorders in immunocompetent patients with autochthonous acute hepatitis E. Emerg Infect Dis. 2015 Nov;21(11):1928-34. doi: 10.3201/eid2111.141789.
- 14- Kamar N, Bendall R, Peron J, Cintas P, Prudhomme L, Mansuy J et al. Hepatitis E Virus and Neurologic Disorders. Emerg Infect Dis. 2011 Feb;17(2):173-9. doi: 10.3201/eid1702.100856.