

Severa Descompensación por Virus de Hepatitis E en una Paciente con Hepatitis Autoinmune: Reporte de un Caso

V Valenzuela ¹, JL Pinto², M Padilla³, A Piscocya², R De los Rios², Y Surco¹, E Bravo², J Huerta-Mercado².

RESUMEN

Reportamos el caso de una paciente en quien se hizo inicialmente el diagnóstico de infección aguda por virus de hepatitis E por presentar un cuadro de ictericia con elevación de enzimas hepáticas e IgM VHE (+), pero por evolución crónica (Más de 6 meses) y sin ser una paciente inmunosuprimida; nos obligó a descartar causas diferentes que podrían producir enfermedad hepática crónica. Se detectó hipergamaglobulinemia y en biopsia hepática: hepatitis de interface, infiltrado inflamatorio mixto a predominio de linfocitos, y presencia de tractos fibrosos porta-porta, cambios sugestivos de hepatitis crónica severamente activa que podría ser secundaria a hepatitis autoinmune asociada a infección por virus de hepatitis E. Con estos hallazgos se decidió iniciar tratamiento para hepatitis autoinmune con Prednisona y Azatioprina, produciéndose una disminución de las transaminasas y perfil de coagulación hasta la normalidad, lo que ayudó a confirmar el diagnóstico de hepatitis autoinmune descompensada y puesta de manifiesto por una infección aguda por virus de hepatitis E. Presentamos el caso clínico completo y una revisión de la literatura.

PALABRAS CLAVE: Virus de la Hepatitis E, hepatitis autoinmune.

Rev. Gastroenterol. Perú; 2012; 32-2: 187-191

ABSTRACT

We report the case of a patient who initially made the diagnosis of acute hepatitis E virus with a clinical picture of jaundice with elevated liver enzymes and HEV IgM (+), but chronic evolution (More than 6 months) without being an immunosuppressed patient, forced us to exclude different causes that may produce chronic liver disease. And hypergammaglobulinemia was detected in liver biopsy: interface hepatitis, mixed inflammatory infiltrate with predominance of lymphocytes, and presence of portal-portal fibrous tracts, suggestive of severe active chronic hepatitis may be secondary to autoimmune hepatitis associated with hepatitis virus infection E. With these findings, we decided to start treatment for autoimmune hepatitis with prednisone and azathioprine, leading to a decrease in transaminases and coagulation profile to normal, which helped confirm the diagnosis of autoimmune hepatitis and decompensated manifested by acute virus infection of hepatitis E. Full report the case and a review of the literature.

KEY WORDS: Hepatitis E virus, autoimmune hepatitis.

1. Residente de Gastroenterología, Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH), UPCH.
 2. Médico Asistente Gastroenterólogo HNCH
 3. Médico Gastroenterólogo-Hepatólogo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Y. EsSalud.

La hepatitis autoinmune (HA) es una enfermedad rara, de presentación mundial, que compromete predominantemente a mujeres de edad media. La HA es una enfermedad de causa desconocida, que es desencadenada por agentes externos (Ej. Infección viral), en individuos genéticamente susceptibles en quienes el proceso inflamatorio se puede perpetuar, conducir a cirrosis o muerte.¹ Su diagnóstico se basa en criterios clínicos y de laboratorio pre definidos por El Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune^{2,3}, que incluyen hipergammaglobulinemia, presencia de autoanticuerpos, la histología y la ausencia de hepatitis viral.⁴ La mayoría de los pacientes con HA responden a la terapia inmunosupresora, en cuestión de semanas. El alivio de los síntomas es seguido por remisión de cambios bioquímicos e histológicos; el objetivo del tratamiento es la normalización de la transaminasas.⁵ el cual se da en un 93% de los pacientes durante el primer año de tratamiento. La supervivencia promedio es de 82% y 48% luego de 10 y 20 años, respectivamente.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 16 años de edad, asintomática, sin historia de transfusiones, cirugía previa, ingesta de alcohol o consumo de fármacos; realiza viaje de turismo durante dos semanas por la costa norte de Perú y Ecuador. Luego de dos semanas de retornar de viaje presenta astenia, ictericia, fiebre que se autolimita en pocos días, y coluria; dos meses después se asocia dolor en hipocondrio derecho, tipo pesadez, de leve intensidad, episódica y no relacionada con la alimentación. Tres meses después acude al hospital donde se realiza el diagnóstico de infección por virus de hepatitis E: IgM VHE(+) (Método de ELISA). La paciente presentaba ictericia en piel y mucosas, con hipertransaminasemia y coagulopatía, pero sin evidencia de compromiso clínico mayor por lo que se decide evaluación ambulatoria de forma periódica. Sin embargo por evolución crónica de ictericia y astenia; hipertransaminasemia en ascenso e INR persistentemente prolongado; se decide su hospitalización 6 meses luego de inicio de síntomas. Exámenes auxiliares hasta el momento de hospitalización se muestran en **Tabla 1**.

Durante hospitalización se reconoce a paciente eutrófica, no consuntiva con ictericia en piel y mucosas, con palmas hepáticas, hepatomegalia y nivel de conciencia no alterado, resto de examen clínico dentro de límites normales.

Tabla 1	NOV 2010	MAR 2011	ABR 2011 Hospitalización	SET 2011 ESSALUD
Hb	10.8	13.3	11	13.2
INR	1.92	1.69	1.68	1.16
PT	8	8.3	10	8.12
Albúmina	4.6	2.7	3.3	4.13
Globulina	4.4	5.6	6.7	3.99
BT	7.4	7.7	6	0.97
BD	5.0	6.2	4.6	0.39
TGO	465	863	1073	47
TGP	503	929	857	88
FA	103	354	264	166
GGT	31	44	52	253
IgM VHE			POSITIVO	

Se solicitan exámenes auxiliares en afán de identificar etiología de enfermedad hepática crónica, los resultados de estos se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2	ABR 2011
AgHBs	NO REACTIVO
Anti-HBc	NO REACTIVO
ANTI VHC	NO REACTIVO
CERULOPLASMINA	29.3 (20-60mg/dl)
COBRE SÉRICO	98.4 (70-155 ug/dl)
SAT. DE TRANSFERRINA	55% (25-55%)
FERRITINA	244 (20-250ng/dl)
ALFA 1 ANTITRIPSINA	134 (90-200mg/dl)
ANA	NEGATIVO
ASMA	NEGATIVO
ANTI LKM 1	7.3 ue/ml (>25EU/ml: positivo)
AMA	NEGATIVO

Se realiza biopsia hepática para apoyo diagnóstico, seis meses luego de inicio de síntomas. Durante laparoscopia exploratoria se observa hígado de bordes lisos, consistencia conservada, esplenomegalia, no ascitis, no tumoraciones o adenopatías. En el corte histológico se identifica parénquima hepático distorsionado, con presencia de puentes fibrosos porta-porta. En los espacios porta se identifica infiltrado inflamatorio mixto a predominio de linfocitos (2+), plasmocitos (1+) y polimorfonucleares (1+) que rebasan la placa limitante; la coloración Masson revela fibrosis perisinusoidal y pericelular moderada; todo ello sugiere diagnóstico histológico compatible con hepatitis crónica severamente activa. Figura 1 y 2.

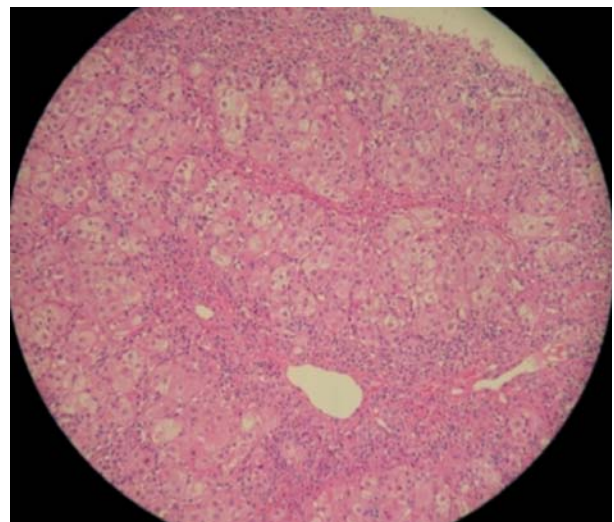


Figura 1: Parénquima hepático distorsionado, espacios porta con infiltrado mixto a predominio de linfocitos; infiltrado rebasa la placa limitante.

Hasta ese momento se tenía a una paciente mujer joven con enfermedad hepática de evolución crónica, de etiología no definida con solidez que podría estar en relación a infección viral crónica por VHE y/o HA. Si bien es

cierto la infección por hepatitis E es de presentación aguda y autolimitada, se reportan a nivel internacional casos de infección crónica en pacientes inmunosuprimidos (Trasplantados, pacientes con VIH y pacientes con linfoma), la paciente no presentaba inmunosupresión. (Elisa-VIH Negativo y valores de CD4 dentro de límites normales). La sospecha de infección crónica por VHE fue basada en la identificación de la infección viral al inicio de enfermedad, el tiempo de evolución de la misma y los hallazgos en estudio histológico (infiltrado inflamatorio a predominio linfocitario).

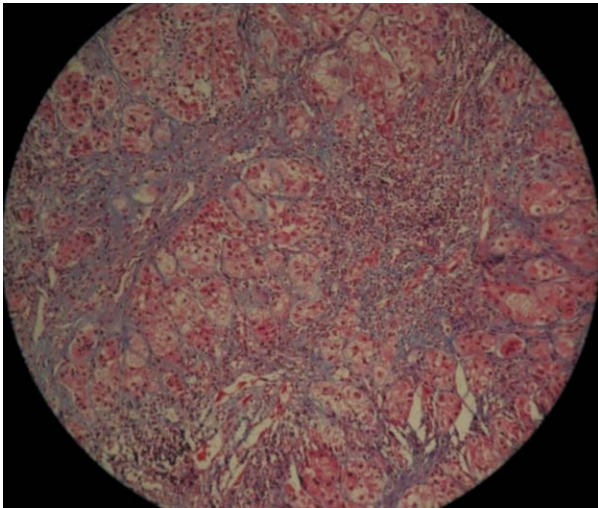
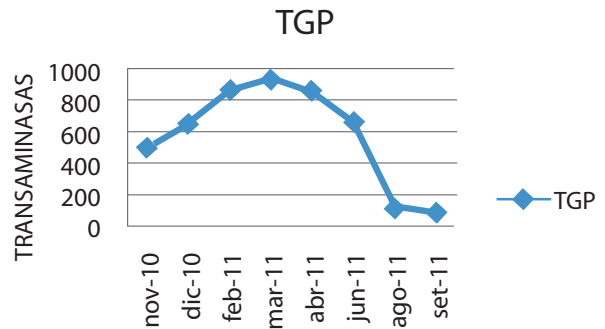


Figura 2: Coloración Masson revela fibrosis perisinusoidal y pericelular moderada.

No se realizó la detección de ARN VHE al no contar con este estudio a nivel nacional. Por todo ello, evaluando riesgo beneficio para nuestra paciente; se decide ofrecer tratamiento para probable hepatitis autoinmune (10 puntos de acuerdo al Sistema de Puntuación del Grupo Internacional del Grupo de Hepatitis Autoinmune) con Prednisona 50mg/día más Azatioprina 50mg/día⁵ y de igual forma tratamiento para infección para VHE con Ribavirina 17mg/kg/día, dosis utilizada para tratamiento de pacientes con infección crónica por VHE, con respuesta viral sostenida³⁰. Por la actividad severa de la enfermedad, demostrada en la biopsia, fue referida al Servicio de Trasplante de Hígado del Hospital Nacional Guillermo Almenara, para evaluación y posibilidad de incorporación a Lista de Espera para Trasplante de Hígado. (Score MELD=21). En estas condiciones se inició tratamiento sólo con Prednisona a dosis referida previamente. Evidenciándose luego de diez días de tratamiento, mejoría clínica y de los parámetros de laboratorio con disminución del valor de transaminasas y de valor de INR por lo que se decidió suspender el inicio de tratamiento con ribavirina (ya postergado, además, por cuadro de anemia persistente). Paciente continuó solo con prednisona y azatioprina. En controles posteriores; se observa disminución de transaminasemia hasta valores cerca de la normalidad (Figura 3). Esta buena evolución con respuesta clínica y bioquímica confirma el diagnóstico de hepatitis autoinmune descompensada por una infección

aguda de virus de hepatitis E. Posteriormente se tuvo resultado de Carga Viral VHE en copias/ml: *No detectable*. Examen realizado por la técnica cuantitativa de PCR ("Real Time QRT-PCR", que detecta los 4 genotipos principales del VHE), este resultado se obtuvo luego de 1 mes de inicio de tratamiento con prednisona y Azatioprina en EsSalud.



	nov-10	dic-10	feb-11	mar-11	abr-11	jun-11	ago-11	set-11
TGP	503	652	867	929	857	660	120	88

Figura 3: Evolución de la transaminasemia.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La HA es una enfermedad rara, de presentación mundial. Con prevalencia estimada de 10-50/100, 000 en la población occidental,¹ de curso muchas veces subclínico, por lo que la prevalencia real es mayor. Es una enfermedad de mujeres jóvenes, con proporción de 3:1 en relación a los varones;⁶ de presentación promedio a los 40 años. Las manifestaciones clínicas de la hepatitis autoinmune son variadas. Un tercio de los pacientes con HA se presenta como hepatitis aguda⁷ y en ocasiones como falla hepática fulminante.⁸ La mayoría de los pacientes presenta curso leve e incluso subclínico que se hace evidente por estímulo externo, como en el caso de nuestra paciente por una infección viral. Los síntomas pueden ser inespecíficos y el examen clínico compatible o no con enfermedad hepática crónica. La sospecha diagnóstica de HA surge en nuestra paciente por evolución crónica de ictericia, hipertransaminasemia, alteración del perfil de coagulación, hipergammaglobulinemia; que no podría corresponder del todo a infección viral por hepatitis E, infección aguda y autolimitada^{10, 11}, que solo se manifiesta como infección crónica en pacientes con inmunosupresión (Pacientes trasplantado, con VIH ó con linfoma)^{12,13, 14, 15, 16}. Condición que nuestra paciente no presentaba.

El diagnóstico de HA se basa en cuatro características: hipergammaglobulinemia, presencia de autoanticuerpos, la histología y la ausencia de hepatitis viral. Los niveles de gammaglobulinemia no sólo ayudan en el diagnóstico, sino que también permiten evaluar actividad de enfermedad durante el tratamiento. Los anticuerpos son un sello distintivo de la HA, pero al igual que la hipergammaglobulinemia pueden no estar presentes al momento de HA aguda o fulminante.⁶ Los anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos contra

el músculo liso anticuerpos (ASMA) y anticuerpos antimicrosomales hígado-riñón (Anti-LKM) no son específicos de la enfermedad y de forma individual ANA y ASMA son positivos en 13% y 54% de los casos respectivamente y de forma combinada en 67%; Anti-LKM solo está presente en 20% de casos y cuando ANA y ASMA son negativos.² Las características histológicas sugestivas pero no patognomónicas de HA son: la hepatitis de interfase, infiltrado portal a predominio de células plasmáticas, formación de rosetas de hepatocitos y la emperipolesis (linfocitos se adhieren a otras células o aparentemente pasan dentro de ellas como fagocitadas).¹⁷ Puede identificarse fibrosis o signos de cirrosis, lo que indica que la enfermedad ha pasado desapercibido durante un período de tiempo considerable antes del diagnóstico;⁶ como en caso de nuestra paciente (Tractos fibrosos) que indican evolución crónica de cuadro inflamatorio probablemente desde antes de infección viral. La ausencia de hepatitis viral era requisito en el diagnóstico para HA, sin embargo se debe tener en cuenta la prevalencia de las infecciones virales y saber que estas pueden coexistir en pacientes con HA.

En 1993, el Grupo Internacional de HA sugiere un sistema de puntuación para definición de caso en las publicaciones científicas,^{18,19} el cual no es aplicable en la práctica clínica diaria. Sin embargo al realizar al realizar el cálculo de puntuación se obtiene 10 pts, que le atribuye diagnóstico probable de HA.

El uso y beneficio del uso de corticosteroides en pacientes con HA de describe desde los años 70. La supervivencia a los 5 años de pacientes con HA sintomática sin tratamiento es de aproximadamente 25% vs 80% de los que son tratados con corticosteroides²⁰. La Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) recomiendan prednisona a dosis inicial de 30 mg/día combinado con 1.2 mg/kg/día de Azatioprina o en monoterapia: prednisona a una dosis inicial de 40-60 mg/día en adultos.²¹

El objetivo del tratamiento es la remisión completa (transaminasas normales), el cual se logra en el 91,2% de los pacientes en plazo de seis meses; remisión incompleta (transaminasas por debajo de dos veces el límite superior) se da en el 98,1% de los pacientes²². Los corticoides son fármacos de elección para la inducción de la remisión y la azatioprina para el mantenimiento de la misma²³. En nuestra paciente se decide ante la severa descompensación clínica y al diagnóstico probable de HA, con alta sospecha de infección viral crónica por VHE inicio de tratamiento con prednisona 50mg/día, azatioprina 50mg/día y la posibilidad del uso ribavirina 17mg/kg/día²². Sin embargo la buena respuesta al tratamiento para HA, evitó el inicio de tratamiento para infección viral que luego se identifica como factor descompensante en el curso subclínico de HA.

En los países desarrollados se ha encontrado hepatitis E puede ser causante de hepatitis criptogénica, o en algunos casos falla hepática fulminante en pacientes con uso activo de alcohol y en pacientes con enfermedad hepática crónica de fondo^{24,25,26}. En los países en vías de desarrollo se han encontrado asociaciones con cirrosis y enfermedad hepática crónica causando severa descompensación como nuestro caso^{26,27}

Actualmente la paciente se encuentra con evolución favorable cursando el tercer mes de tratamiento para HA a dosis de prednisona de 20 mg/día y azatioprina 50mg/día; clínicamente asintomática con remisión de enfermedad y con transaminasas cercanas al valor normal, sin biopsia control hasta la redacción del caso.

El pronóstico de la HA tratada es bueno y los pacientes pueden presentar esperanza de vida normal.⁶ Pero otros en particular con enfermedad severa y rápidamente progresiva pueden necesitar un trasplante de hígado.

REFERENCIAS

1. CZAJA AJ, MANNS MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:58-72.
2. ALVAREZ F, BERG PA, BIANCHI FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938.
3. HENNES EM, ZENIYA M, CZAJA AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-176.
4. ALBERT J. CZAJA AND DEBORAH K. FREESE. Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*, August 2002.
5. MANNS MP, CZAJA AJ, GORHAM JD, et al. Practice Guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-2213.
6. ANSGAR W. LOHSE, GIORGINA MELI-VERGANI. Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 2011 vol. 55,171-182.
7. CRAPPER RM, BHATHAL PS, MACKAY IR, FRAZER IH. Acute autoimmune hepatitis. *Digestion*. 1986;34:216-225.
8. IAN R. MACKAY, MD, FRCP, FRACP, FRCPA Autoimmune Hepatitis: From the Clinic to the Diagnostics Laboratory. *Lab MEDICINE*, Volume 42 ,Number 4: April 2011.
9. BITTENCOURT PL, FARIAS AQ, PORTA G, CANÇADO EL, MIURA I, PUGLIESE R, et al. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:300-305.
10. HARRY R DALTON, RICHARD BENDALL, SAMREEN IJAZ, MALCOLM BANKS Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 698-709

11. RAKESH AGGARWAL Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Research* 2011; 95396: 1-8
12. RENE GEROLAMI, VALERIE MOAL, PHILIPPE COLSON, CHRONIC Hepatitis E with Cirrhosis in a Kidney-Transplant Recipient. *N ENGL J MED* february 21, 2008; 358.
13. ELIZABETH B. HAAGSMA, ARIE P. VAN DEN BERG, ROBERT J. PORTE, CORNELIS A. BENNE, HARRY VENNEMA, JOHAN H. J. REIMERINK, AND MARION P. G. KOOPMANS. Chronic Hepatitis E Virus Infection in Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation* 14:547-553, 2008.
14. NASSIM KAMAR, JANICK SELVES, JEAN-MICHEL MANSUY, LEILA OUEZZANI, JEAN-MARIE PERON, JOELLE GUITARD, OLIVIER COINTAULT, LAURE ESPOSITO, FLORENCE ABRAVANEL, MARIE DANJOUX, DOMINIQUE DURAND, JEAN-PIERRE VINEL, JACQUES IZOPET, AND LIONEL ROSTAING. Hepatitis E Virus and Chronic Hepatitis in Organ-Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2008;358:811-7.
15. KABA M, RICHET H, RAVAUX I, MOREAU J, POIZOT-MARTIN I, MOTTE A, NICOLINO-BRUNET C, DIGNAT-GEORGE F, MÉNARDA, DHIVER C, BROUQUI P, COLSON P. Hepatitis E virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Med Virol.* 2011 Oct;83(10):1704-16.
16. OLLIER L, TIEULIE N, SANDERSON F, HEUDIER P, GIOR-DANENGO V, FUZIBET JG, NICAND E. Chronic hepatitis after hepatitis E virus infection in a patient with non-Hodgkin lymphoma taking rituximab. *Ann Intern Med.* 2009 Mar 17;150(6):430-1
17. DIENES HP, POPPER H, MANNS M, BAUMANN W, THOENES W, MEYER ZUM BÜSCHENFELDE KH. Histologic features in autoimmune hepatitis. *Z Gastroenterol.* 1989;27:325-330.
18. ALVAREZ F, BERG PA, BIANCHI FB, BIANCHI L, BURROUGHS AK, CANCADO EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938.
19. HENNES EM, ZENIYA M, CZAJA AJ, PARÉS A, DALEKOS GN, KRAWITT EL, et al. Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-176.
20. KIRK AP, JAIN S, POCOCK S, THOMAS HC, SHERLOCK S. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 1980;21:78-83.
21. MANNS MP, CZAJA AJ, GORHAM JD, KRAWITT EL, MIELI-VERGANI G, VERGANI D. American Association for the Study of Liver Diseases: diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51: 2193-2213.
22. KANZLER S, GALLE PR. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE KH, LOHSE AW. Long term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single centre experience. *Z Gastroenterol* 2001;39:339-348.
23. STELLON AJ, KEATING JJ, JOHNSON PJ, MCFARLANE IG, WILLIAMS R. Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. *Hepatology* 1988;8:781-784.
24. PERON JM, MANSUY JM, RÉCHER C, BUREAU C, POIRSON H, ALRIC L, et al. Prolonged hepatitis E in an immunocompromised patient. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:1223-4. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04209.x
25. PERON JM, DANJOUX M, KAMAR N, MISSOURY R, Poirson H, Vinel JP, et al. Liver histology in patients with sporadic acute hepatitis E: a study of 11 patients from south-west France. *Virchows Arch.* 2007;450:405-10. DOI: 10.1007/s00428-007-0382-y
26. KUMAR A, AGGARWAL R, NAIK SR, SARASWAT V, GHOSHAL UC, NAIK S. Hepatitis E virus is responsible for decompensation of chronic liver disease in an endemic region. *Indian J Gastroenterol.* 2004;23: 59-62 jhep.2006.09.016
27. KUMAR ACHARYA S, KUMAR SHARMA P, SINGH R, KUMAR MOHANTY S, MADAN K, KUMAR JHA J, et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol.* 2007;46:387-94. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.09.016.
28. CHAILLON A, SIRINELLI A, DE MURET A, NICAND E, Alteroche L. Sustained virologic response with ribavirin in chronic hepatitis E virus infection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011 Jul;30(7):841-3.