

Anti-HVE en Pacientes Portadores de Hepatitis Agudas de Etiología No Determinada

José H. Vilar⁽¹⁾, Felipe J. B. Lanari Zubiaur⁽²⁾, Rina M. Tejada⁽³⁾, José A. Cerdán⁽⁴⁾

Introducción

En la actualidad se conocen al menos seis tipos virales, con características diferentes cada uno de ellos y capaces de producir enfermedad en el hígado (A-B-C-D-E-G). El principal objetivo del médico, al enfrentarse al cuadro clínico de hepatitis, aguda o crónica, indudablemente radica en establecer claramente a qué agente corresponde. Dentro del grupo de enfermedades hepáticas epidémicas o de transmisión oral, en 1983 Mikhail Balayan (1) sugiere, a partir de una experiencia personal, un nuevo agente con estas características, por otra parte fuerte-

mente sospechada por epidemias ocurridas en Nueva Delhi y México (2). En 1989 Reyes y Cols. consiguen clonar el virus de la hepatitis E (VHE)(3), perteneciente a la familia de los calicivirus, de 32 nm de diámetro, de forma esférica, de RNA monocatenario y de polaridad positiva. Posee tres zonas abiertas que codifican proteínas estructurales y no estructurales. Se conocen dos genotipos: el aislado en México y el de Burma (4).

Ante nuestra propia observación de la existencia de casos de hepatitis aguda en los que no se podían establecer claramente un agente etiológico responsable, nuestro grupo presenta por primera vez en 1992 en el Congreso Latinoamericano de Hepatología en Caracas, Venezuela (5), la existencia de 14 pacientes, que reunían los criterios de hepatitis aguda, en el adulto, sin antecedentes parenterales y con las características clínicas conocidas hasta la fecha como de probable origen por el VHE. Por la imposibilidad técnica de demostrar su responsabilidad fueron rotulados como hepatitis NoA NoB NoC de probable origen entérico. Los sueros fueron conservados y se sumaron otros desde entonces.

En la actualidad y contando con un kit comercial que determina antiHVE específico, se diseñó el presente estudio.

Objetivos

1. Establecer la existencia o no de anticuerpos específicos contra el HVE en los pacientes afectos de hepatitis agudas NoA NoB NoC, en los que excluyen otras causas (CMV, EBV, toxicidad por drogas o alcohol, autoinmunidad y metabolopatías).
2. Aportar a su conocimiento las características clínicas y evolutivas de esta situación.

Material y Métodos

Utilizando un kit comercial por ELISA cualitativo en equipo Abbott Quantum 11 para determinar específicamente anticuerpos contra el virus de la hepatitis E (Anti-HVE), se realizó según técnica habitual (conjugación, incubación, lavado, reacción, lectura) la determinación de anticuerpos contra el virus de la hepatitis E en 98 (noventa y ocho) pacientes divididos en dos grupos: Grupo A: Paciente afectos de hepatopatía aguda de etiología no determinada.

Grupo B: Pacientes afectos de diversas hepatopatías conocidas, con diagnóstico de certeza por anatomía patológica y/o serología específica, y sujetos sin enfermedad hepática.

En el grupo A se incluyeron 40 pacientes, 22 de sexo femenino y 18 masculino, todos habían sido diagnosticados de haber padecido una hepatopatía

Autores:

- (1) Prof. Adj. Cat. Medicina I Fac. de Medicina UNNE.
- (2) Prof. Tit. Cat. Medicina I Fac. de Medicina UNNE.
- (3) Bioq. Serv. Clínica Med. Htal. J. R. Vidal. Corrientes.
- (4) Docente Medicina I Fac. de Medicina UNNE.

Lugar de Trabajo

Catedra de Medicina I, F(ac. de Medicina UNNE. Servicio de Clínica Médica Hosp. J. R. Vidal, Corrientes. Centro de Estudios Biomédicos Corrientes.

(*)Trabajo premiado con el premio Prof. Manuel Chevin en el 2do Congreso Interhospitalario de la Provincia de Corrientes.

aguda de etiología no determinada y en las que se excluyó la posibilidad de infección por CMV, EBV, o que padecieran de enfermedad autoinmune, metabolopatías o toxicidad por alcohol drogas, incluyendo dos formas fulminantes.

En el grupo B se incluyeron 51 pacientes portadores de enfermedad hepática o afectación de este órgano por otras patologías, y 7 pacientes sin enfermedad hepática que actuaron en su conjunto como grupo control.

Hepatitis aguda por virus A (1),
Hígado graso (DBT y obesidad
asociada) (5),
Hepatitis crónica por virus C (2),
Hepatitis por virus B (3),
SME. de Gilbert (2),
Hepatitis crónica autoinmune (4),
Colestasis por drogas (10),
Colestasis neonatal (5),
Afectación hepática por Leucemia (2),
Colestasis obstructivas (6),
Hígado de Sepsis (3),
Círróticos hepáticos (8),
Sin patología hepática (7).

Resultados

En el grupo A se determinaron 31 pacientes con ANTI-HVE +, 19 resultaron mujeres y 12 varones, la edad promedio fue de 37,7 años con una mínima de 8 y máxima de 65. Del mismo grupo 9 resultaron negativos, en los que estaban las dos formas fulminantes que correspondían a niños que posteriormente fallecieron como consecuencia de la insuficiencia hepática y sus complicaciones. Se analizaron distintos parámetros clínicos y de laboratorio, en los ANTI-HVE +, se obtuvieron los siguientes datos:

Elevación de las transaminasas: 100 % (entre 2 y 25 veces el valor Normal).

Bilirrubina elevada: 75% (se observó hasta 11 veces el valor normal).

Fiebre referida al inicio del cuadro: 63 %.

Hepatomegalia: 81 %

Esplenomegalia: 0 %

Náuseas y/o vómitos referidos a inicio: 90%.

Diarrea: 15 %

Recuperación (seguida en 22 pacientes de 31): promedio de normalización de ALAT, 46 días observada por lo menos durante seis meses.

Hemograma: El 47 % de los pacientes incluidos presentaron discreta leucopenia con linfocitosis. Siendo el resto, portadores de valores normales. Función renal: No se observó alteración en ningún paciente.

T. de Quick: En sólo 5 pacientes se observó una discreta disminución de los valores porcentuales que coincidieron con los que presentaron mayor colestasis y no requirieron tratamiento alguno.

En el grupo B no obtuvimos ningún paciente con anti-HVE +.

Discusión

La historia de la HVE se inicia con la descripción de una serie de epidemias de hepatitis No A No B en distintos países de Asia, especialmente en la India (2-6-7). La primera de ellas es referida a Nueva Delhi, que afectó a más de 30.000 personas coincidiendo con la recanalización del río Yamuna. Posteriormente se describe una segunda epidemia, esta vez en el continente americano (Méjico), donde también se establece la difusión enteral (2), de allí entonces esta forma queda como hepatitis por virus E (enteral). Con las mismas características existen relatos de epidemias por el HVE en África, Rusia, Argelia, Costa de Marfil, Sudán, Pakistán y Argelia, se conocen datos epidemiológicos de Egipto (8-9). Excepto los trabajos por nosotros publicados y el presente, no poseemos datos en Argentina.

Está perfectamente establecida la responsabilidad de transmisión por el agua contaminada con residuos cloacales (1-6). Siendo este el motivo por el cual no se observa esta entidad en países desarrollados, donde los casos des-

criptos fueron llamados «importados», ya que reconocían un viaje a las zonas endémicas antes de su afectación (10-11-12-13).

Una vez establecido el cuadro clínico de hepatitis aguda, el médico se encuentra en la necesidad de efectuar un diagnóstico de certeza, ya que las distintas variables obligan a ello debido a las implicancias epidemiológicas y pronósticas que conllevan las diferentes entidades, de allí que aportar datos sobre una realidad nosológica, aún de escasos conocimientos, resulta de indudable valor científico.

De la población por nosotros estudiada podemos establecer que no encontramos positividad del anticuerpo contra el virus de la hepatitis E en los pacientes afectos de distintas entidades, diferentes entre sí, y con el grupo de sujetos sin enfermedad hepática, quienes constituyan el grupo B, lo que nos lleva a establecer una primera diferenciación clara, en la que no existen, aparentemente falsos positivos.

En el grupo de sujetos afectos de hepatitis aguda de etiología no determinada, y descripto como de probable etiología vírica de adquisición enteral, encontramos que el 77,5 % (31/40) poseían anticuerpos específicos contra el virus de la hepatitis E, lo que sugiere fuertemente la posibilidad de que éste agente esté presente en nuestro medio y sea el responsable de, al menos la mayoría de las hepatitis agudas esporádicas de etiología indeterminada (No A, No B, No C). Lógicamente a partir de ahora deberá llevarse a cabo un estudio más profundo sobre el tema, el que consistirá en determinar en materia fecal, de los sujetos afectos por esta enfermedad que en el futuro diagnosticaremos, la existencia del virus.

Coincidiendo con lo descripto en la literatura (7), por cierto aún escasa, el cuadro clínico es similar al de la hepatitis por virus A, tiene un curso autolimitado. Ataca preferentemente a adultos, la media de la edad por nosotros establecida es de 37,7 años. Habitualmente desarrolla mayor icte-

ricia que la HVA, acompañándose de molestias digestivas, fiebre y hepatomegalia mayoritariamente. No observamos evolución a la cronicidad. No observamos formas fulminantes, aunque el número de pacientes fue muy reducido, sólo dos casos, sin embargo ello también coincide con la literatura, donde excepto la comunicación de cinco casos de fallo hepático agudo grave por el HVE realizado por el grupo del King's College (14), no existe habitualmente este tipo de presentación. No obstante hay numerosas publicaciones en que este agente ha sido implicado

de una alta mortalidad perinatal, ya produciendo una forma fulminante en la madre o en el neonato (15), debiendo tenerse en cuenta esta posibilidad ante un cuadro de afectación hepática durante el embarazo.

Conclusiones

Consideramos de interés la publicación del presente trabajo ya que no poseemos información, de que, hasta el presente, otro grupo en el país haya demostrado la presencia de esta entidad, habiendo alertado con anteriori-

dad de su existencia. Describimos las características clínicas de la forma de presentación, coincidiendo con las existentes en la literatura. Analizamos las variables de laboratorio y el período de recuperación. No encontramos positividad del ANTI-HVE, en otras enfermedades hepáticas ni en el grupo sin hepatopatía con lo que se podría sugerir de que no existirían falsos positivos. No existieron diferencias en cuanto al sexo, siendo afectados ambos por igual.

Bibliografía

1. Balayan, M. S.; Andparidze A. G.; Savinskaya S. S. et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 20:23-31, 1983.
2. Wong, D. C.; Purcell, R. H.; Sreenivasan, M. A.; Prasad, S. R.; Pavri, K. M.: Epidemic and endemics hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis virus etiology. *Lancet* 2: 876-879, 1980.
3. Reyes, G. R.; Purdy, M. A.; Kim, J. P. et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 247:1335-1339, 1990.
4. Kraczynski K. Hepatitis E. *Hepatology* 17: 932-941, 1993.
5. Vilar, José H.; Tejada, Rina M. y Lanari Zubiaur, Felipe J. B. Hepatitis NoA NoB NoC esporádicos de transmisión enteral. Responsabilidad de V.H.E? XII Jornadas Latinoamericanas de Hepatología. Caracas, Venezuela - Septiembre 1992.
6. Viswanathan R. Infectious hepatitis in Delhi (1955-56): a critical study. *Epidemiology, Indian J. Med Res.* 45: 1-30, 1957.
7. Myint H.; Soe M. M.; Khin, T. Myint T. M.; Tin, K. M. A clinical and epidemiological study of an epidemic of non-B hepatitis in Rangoon. *Am J. Trop Med Hyg* 34: 1183-1189, 1985.
8. Ray, R.; Aggarwal R.; Salunke, P. N.; Mchrotra, N. N.; Talwar, G. P.; Naik, S. R. Hepatitis E virus genome in stools of hepatitis patients during large epidemic in north India. *Lancet* 338: 783-784, 1991.
9. Hyams, K.; McCarthy M. C.; Kaur, M.; Purdy, M. A.; Bradley, D. W.; Mansour, M. M. Acute sporadic hepatitis E in children living in Cairo, Egypt. *J Med Virol* 37:274-277, 1992.
10. Zaaijer, H. L.; Kok M.; Lelie P. N.; Timmerman, R. J.; Chau K.; Van der poel, H. J. Hepatitis E in the Netherlands: imported and endemic. *Lancet* 341: 826, 1993.
11. Jardí, R.; Buti, M.; Rodríguez-Frías, F.; Esteban, R. Hepatitis E infection in acute sporadic hepatitis in Spain. *Lancet* 341: 1355-1356, 1993.
12. Buti, M.; Editorial: ¿Existe la HVE en Europa? *Gastroenterología y hepatol. Vol. 18 N° 1* 1995.
13. Hepatitis E among US travelers, 1989-1992. *MMWR Morbid Mortal Wkly Pep* 42: 1-4, 1993.
14. Sallie, R.; Tibbs, C.; Silva, A. E.; Sheron, N.; Eddeiston, A.; Williams, R. Detection of Hepatitis «E» but not «C» in sera of patients with fulminant NANB hepatitis. *Hepatology* 14: 68A, 1991.
15. Khuroo, M. S.; Teli, M. R.; Skidmore, S. J.; Khuroo, M. I. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med* 70: 252-255, 1981.