

Recaída en el curso de la hepatitis A aguda

Rolando José Ortega, Martín Carvajal • Cartagena, Colombia

La hepatitis A es una enfermedad de curso benigno sobre todo en la población infantil. Sin embargo, en adolescentes y adultos las complicaciones y el riesgo de mortalidad son mayores, con formas atípicas como la colestasis prolongada, las recaídas y la falla hepática aguda. Se presenta el caso de un adolescente con hepatitis A recidivante (recaída), quien tuvo un curso bifásico con reaparición de síntomas y elevación de aminotransferasas ocho semanas después de la consulta inicial. Se discute el espectro clínico de la infección por el virus A y el papel de la vacunación para reducir casos complicados en adultos. (*Acta Med Colomb* 1999;24:116-119).

Palabras clave: *Hepatitis A, recaída.*

Introducción

La hepatitis A es una enfermedad de distribución mundial, con fácil transmisión oro-fecal y usualmente auto-limitada, ocasionada por el virus de hepatitis A (VHA), un virus hepatotrópico de RNA, clasificado en la familia picornaviridae dentro de un nuevo género conocido como hepatovirus (1). El curso clínico de los pacientes en la infancia suele ser benigno con un alto porcentaje de asintomáticos; más del 80% de los adolescentes y adultos desarrollan síntomas siendo una causa significativa de morbilidad, mortalidad y pérdidas económicas, presentándose en ellos complicaciones como la colestasis prolongada, la falla hepática aguda y la hepatitis recidivante (recaída) (2). Esta última, se caracteriza por una reaparición de los síntomas y una nueva elevación de aminotransferasas semanas después de una aparente recuperación completa o parcial. Se presenta a continuación un caso confirmado por datos clínicos, bioquímicos y serológicos. Es importante el diagnóstico diferencial con entidades claramente definidas como la hepatotoxicidad medicamentosa, la hepatitis autoinmune, la enfermedad de Wilson, la hemocromatosis, así como la presencia de más de un virus en grupos de alto riesgo como drogadictos y homosexuales.

Presentación del caso

Paciente de sexo masculino de 16 años de edad, estudiante, quien consulta el 13 de julio de 1998 por presentar de una semana de evolución astenia, adinamia, náuseas, vómitos, anorexia, fiebre, dolor en hipocondrio derecho, coluria e ictericia. Antecedentes negativos, sin transfusiones, medicamentos, cirugías, hepatitis en la infancia o contactos con pacientes ictericos. Se encuentra al examen físico ictericia en mucosa y escleras, dolor en hipocondrio derecho y

hepatomegalia de 14 cm. Debido a la evidencia de deshidratación y compromiso del estado general es hospitalizado encontrándose hemograma normal, AST 219 U (normal hasta 35), ALT 345 U (normal hasta 40), fosfatasa alcalina 250 mg (normal hasta 160), bilirrubina total 4.9 mg y directa 4.1 mg. TP 15 seg. (control 12), glicemia 80 mg, TPT 33 seg. (control 34), perfil viral: IgM antihepatitis A positivo, IgM anticore virus B negativo y ecografía abdominal que revela ligera hepatomegalia. Con impresión diagnóstica de hepatitis aguda viral A se inicia manejo con líquidos, dieta y reposo. Una semana más tarde evolución satisfactoria, los paraclínicos indican: ALT 413 U, AST 128 U, Bil total 2.0 mg, Bil directa 1.3 mg, TP 13 seg., F. alcalina 175 mg y glicemia 86 mg. Se le da de alta con recomendaciones. El 17 de agosto tiene los siguientes resultados en la valoración paraclínica: AST 40 U, ALT 45 U, fosfatasa alcalina 180 mg, Bil total 0.8 mg y directa 0.2 mg; el paciente se encuentra asintomático y se reincorpora a sus labores habituales. Cuatro semanas más tarde (ocho semanas después del inicio) el 17 de septiembre, reaparecen síntomas de astenia, mareos, debilidad, anorexia, coluria, prurito, ictericia y dolor en hipocondrio derecho. Es valorado, se observan ictericia generalizada y hepatomegalia por lo cual se hospitaliza nuevamente, encontrándose: ALT 429 U, AST 236 U, F. alcalina 511 mg, BT 2.9 mg, Bd 2.0 mg, TP 14 seg., TPT 34 seg., glicemia 73 mg y hemograma normal, la ecografía abdominal es normal. El manejo es conservador con líquidos, colestiramina 8 g/día, hidroxicina.

Dr. Rolando José Ortega Quiroz: Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Clínica Enrique De La Vega-Seguro Social, Docente Adjunto Universidad de Cartagena; Dr. Martín Carvajal Herrera: Departamento de Cuidados Intensivos, Clínica Enrique De La Vega-Seguro Social. Cartagena.

reposo y dieta. El 24 de septiembre los exámenes siguen alterados: ALT 589 U, AST 230 U, F. alcalina 383 mg, TP 12 seg., GGTP 39 (normal hasta 28), IgM virus A positivo, IgG virus A positivo, IgM anticore virus B negativo y anticuerpos contra el virus de la hepatitis C negativos. El 28 de septiembre se encuentra: ALT 1320 U, AST 930 U, bilirrubina total 7.2 mg, bilirrubina directa 3.8 mg; se inicia ursodiol 600 mg día por prurito persistente, el cual mejora. El 6 de octubre se observa mejoría de las pruebas de función hepática: ALT 980 U, AST 720 U, bilirrubina total 5.9 mg, directa 2.5 mg, falcalina 148 mg, TP 12 seg., GGTP 28; el hemograma es normal, ceruloplasmina 28.8 mg/dL (normal 21-53) y Cu orina 24 horas 9.3 ug (normal 3.5-32), ferritina 72.3 ng (normal hasta 200), IgG total 1300 (1800), IgM 183 (hasta 280), ANAS negativos, Acs antimúsculo liso negativos. Se hace diagnóstico de hepatitis A en recaída y se envía a casa asintomático e icterico, con reposo, dieta y complejo B. El 14 de octubre las pruebas hepáticas evolucionan así: ALT 970 U, AST 670 U, Bil total 4.7 mg, Bil directa 1.98 mg; el 28 de Octubre ALT 405 U, AST 177 U, Bil Total 1.49 mg, Bil directa 0.67 mg; el 3 de diciembre ALT 39 U, AST 28 U, Bil total 0.8 mg, Bil directa 0.3 mg. El paciente está asintomático desde entonces.

Discusión

La hepatitis A es una infección viral común observada en todo el mundo, que se presenta en forma de casos esporádicos o epidemias, contagiándose fundamentalmente por vía oro-fecal por contacto persona a persona o mediante alimentos contaminados que pudieran originar brotes de la enfermedad (3). Constituye indirectamente un marcador de subdesarrollo ya que las condiciones de hacinamiento, la mala disposición de desechos orgánicos y una pobre suplencia de agua facilitan su diseminación (4). En USA los datos del Centro de Control de Enfermedades (CDC) indican que de los casos de hepatitis viral aguda reportados en este país el 32% corresponden a hepatitis A, el 43% a hepatitis B, el 21% a hepatitis C, el 4% a coinfección con virus Delta y B y el 4% a hepatitis no A, B, C, D, E (2,4). En nuestro medio es una causa importante de consulta, aumentando el número de casos en adultos en los últimos años.

El agente causal, el virus de la hepatitis A, es un hepatovirus de RNA de 27 a 32 nm de diámetro con una estructura genética claramente definida y cuyas cepas han sido agrupadas en cuatro genotipos (I, II, III y VII), siendo las más sobresalientes la HM175 y la CR326 de las cuales se obtuvieron las primeras vacunas, Havrix y Vaqta respectivamente (5, 6, 7).

El virus de la hepatitis A causa inflamación aguda del hígado, la cual resuelve espontáneamente en el 85% de los pacientes a los tres meses y en el 100% a los seis meses, sin secuelas crónicas o estado de portador. La mortalidad global oscila entre 0.2 y 2%, siendo mayor, al igual que las

hospitalizaciones en adolescentes y adultos. En países desarrollados, la prevalencia global de anticuerpos anti-VHA es del 38.2%, variando desde 10.9% a los cinco años hasta 73% a los 50 años y en países en vías de desarrollo la prevalencia de anticuerpos a los 10 años es del 80%, relacionado con su forma de transmisión (8).

La severidad de la enfermedad clínica asociada con la infección por el VHA aumenta con la edad, ocurriendo ictericia en 10% de niños menores de seis años, 40 a 50% de adolescentes y 80% de los adultos, con una tasa de mortalidad que va de 1 por 1.000 casos en niños y 27 por mil en adultos (9). Los pacientes con enfermedad hepática crónica, especialmente por virus de hepatitis C, constituyen un grupo de alto riesgo de complicaciones por falla hepática aguda, con mortalidad hasta del 38% de los casos según ha sido informado en series recientes (10).

El curso clínico de los pacientes con hepatitis A, sigue uno de los siguientes patrones:

1. Asintomático. (Niños menores de cinco años).
2. Sintomático. (Autolimitado en ocho a 12 semanas).
3. Colestásico, con ictericia y elevación de bilirrubinas mayor a 3 mg, que persiste 10 o más semanas después del inicio.
4. Recaídas, consistente en dos o más brotes de infección aguda en un periodo de seis a 10 semanas, caracterizados por un pico multifásico, con elevación inicial de aminotransferasas y bilirrubinas y pico (s) de reaparición de esta elevación después de una aparente recuperación parcial o completa.
5. Falla hepática aguda (fulminante), la cual constituye una indicación frecuente de trasplante hepático (11).

El caso que se discute en este artículo corresponde al cuarto grupo, recaída de hepatitis A, se presentó con un pico bifásico de elevación de aminotransferasas y bilirrubinas, acompañada de recaída de los síntomas, ocho semanas después de las manifestaciones iniciales (Figura 1).

Se describe la presencia de recaídas entre el 5 y el 12% de los casos de hepatitis A aguda, siendo más frecuente en adultos. En una serie reciente de 59 pacientes con hepatitis A aguda se observó en 11,9% de los casos después del pico inicial de aminotransferasas, una caída de éstas y un segundo pico cuatro a siete semanas más tarde con reaparición de síntomas clínicos, situación similar a la observada en nuestro paciente (12). Por lo general, sólo en el 10% de los casos hay normalización completa de la clínica y de los laboratorios antes del segundo pico y la elevación de las aminotransferasas y bilirrubinas es mayor en el primer pico que en el segundo, contrario a lo que ocurrió con nuestro paciente, el cual tuvo mayor elevación en el segundo pico (Fig.1). Igualmente se describe una mayor intensidad de los síntomas en la fase inicial que en las recaídas, ocurriendo éstos con características similares en el caso que se presentó.

La presencia de colestasis o recaídas dentro del curso de la hepatitis A no cambia el pronóstico ni aumenta las complicaciones o el riesgo de falla hepática aguda, pero sí

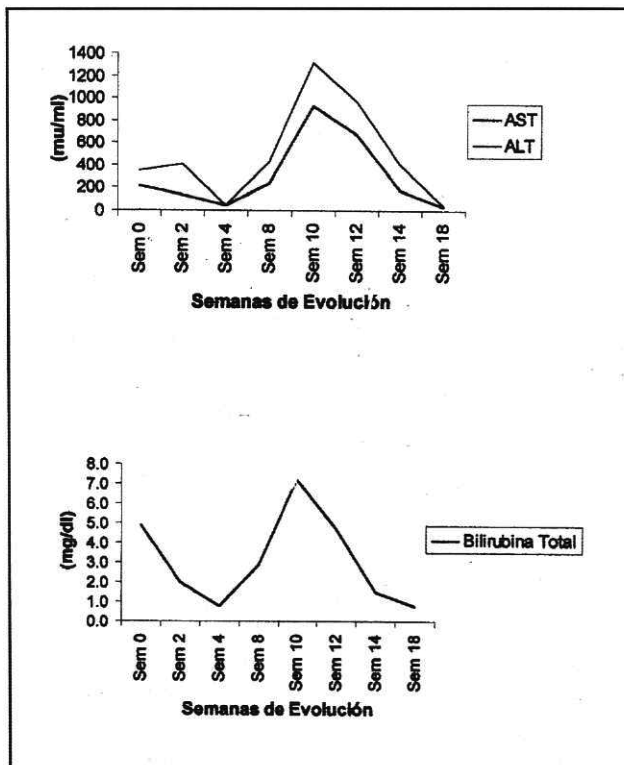


Figura 1. Recaída de hepatitis A.

prolonga la incapacidad y el ausentismo laboral. La duración del segundo episodio oscila entre ocho y 16 semanas con recuperación total de la función hepática y sin secuelas de cronicidad. En nuestro paciente se observó normalización de las aminotransferasas al cabo de 10 semanas. Se desconoce la causa de este comportamiento particular del virus A y qué papel desempeña la respuesta inmune en la aparición de la o las recaídas, aunque estudios preliminares sugieren que se asocia con una viremia continua (13). El tratamiento está basado en las medidas de soporte tradicionales; no se ha demostrado una utilidad clara de los esteroides ni de los antivirales (14).

Al enfrentar este tipo de pacientes, debe siempre tenerse en mente la posibilidad de una enfermedad hepática de base como la enfermedad de Wilson, la cual afecta principalmente a niños y adolescentes caracterizándose por un aumento en los depósitos de cobre en hígado, cerebro y riñón (15). Los estudios de ceruloplasmina y Cu en orina de 24 horas fueron normales en este caso.

Otra entidad a tener en cuenta por ser una de las anomalías metabólicas más frecuentes es la hemocromatosis, caracterizada por un aumento de la absorción intestinal de hierro y cuyo gen asociado al HLA (HFE) ha sido clonado (16). Nuestro paciente tenía ferritina y transferrina normales.

La adquisición simultánea de dos virus con períodos de incubación diferentes como el virus B o el C, debe tenerse en cuenta en homosexuales, heterosexuales promiscuos y

drogadictos; a pesar de que nuestro paciente no pertenecía a ninguno de estos grupos, se investigó la presencia de otros virus.

La hepatitis autoinmune es una entidad bien estudiada, de etiología desconocida y de la cual se reconocen tres tipos: el tipo I, que tiene anticuerpos antinucleares > 1:160 y antimúsculo liso positivos > 1:80; el tipo II, que tiene anticuerpos anti-LKM positivos y la variante II b se ha asociado al virus de hepatitis C como posible desencadenante; y finalmente el tipo III que posee anticuerpos para el antígeno soluble hepático (SLA) (17,18,19). Se han descrito casos en series aisladas y en brotes epidémicos de hepatitis A de hepatitis autoinmune tipo I confirmada con marcadores inmunológicos, histología y haplotipos HLA DR3-DR4 (20, 21). Al igual que los otros pacientes sin factores desencadenantes aparentes, estos pacientes responden bien a la inmunosupresión con esteroides y azatioprina (22). Las pruebas de anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso fueron negativas en nuestro caso.

Siempre es importante descartar con un interrogatorio muy profundo la presencia de hepatotoxicidad por medicamentos, más en nuestro medio en donde la autoformulación con antibióticos y antiinflamatorios no esteroides es muy frecuente, pudiendo corresponder el segundo pico a una toxicidad más que a una recaída de la hepatitis viral (23, 24). Insistimos en nuestro caso en este antecedente, sin evidencias de ello.

El curso bifásico no es único del virus de hepatitis A y debemos recordar que en la coinfección de los virus B y Delta hay un pico inicial por la replicación del virus B y dos a cuatro semanas más tarde un segundo pico de elevación de aminotransferasas por la replicación del virus delta. En estos casos, el riesgo de falla hepática aguda es alto con mortalidad superior al 50% de los pacientes afectados y bajo riesgo de cronicidad en los sobrevivientes por la eliminación eficaz de los virus debido a la respuesta inmunológica (25).

Desde 1992 contamos con dos vacunas obtenidas a partir de virus vivos inactivados con formaldehído después de ser cultivados y ultrafiltrados en forma secuencial, brindando protección superior al 95% con dos dosis. Ambas vacunas, Havrix (obtenida de la cepa HM175) y Vaqta (obtenida de la cepa CR 326), son altamente inmunógenas con pocos efectos secundarios relacionados principalmente con molestias en el sitio de aplicación (26, 27).

Las indicaciones de vacunación en grupos de riesgo han sido presentadas recientemente por el Comité Americano de Inmunización (ACIP) (26, 28), pero a pesar del claro beneficio en estos grupos, no representan ellos la mayoría de casos adquiridos en la comunidad, cuya fuente de infección usualmente son escolares que se ven afectados en forma aislada o en epidemias y que suelen ser asintomáticos ayudando a mantener la cadena de transmisión de la enfermedad. Por ello y con miras a erradicar al virus, cuyo único

huésped natural es el hombre, se discuten los costos y beneficios de implementar a gran escala la vacunación de niños dentro de los programas de inmunización, lo cual se ve ahora facilitado por vacunas combinadas de virus A y B (Twinrix) (29, 30).

Debemos prestar especial atención a los pacientes con enfermedad hepática crónica, los cuales tienen alta mortalidad por la sobreinfección con el virus de hepatitis A y en los que se ha demostrado igual respuesta de seroconversión al ser vacunados, comparados con los controles sanos (31).

En los próximos años, en la medida en que mejoren las condiciones sanitarias de nuestros países, asistiremos paradójicamente a un mayor número de casos sintomáticos y complicados en adultos, debido a la menor inmunidad alcanzada en la infancia por ellos, tal y como se evidencia en los países desarrollados, lo que motivará seguramente los programas universales de vacunación.

Summary

Hepatitis A is a disease with benign course principally in children. However, in adolescents and adults the complications and mortality risk are greater; with atypical manifestations such as cholestasis, relapse and acute liver failure. We report an adolescent with relapsing hepatitis A, which was characterized by a biphasic peak of symptoms and serum transaminase elevation eight weeks after initial visit. The clinical manifestations of the hepatitis A viral infection and the effects of vaccination on the reduction of complicated cases in adults are discussed.

Key words: Hepatitis A, recurrence.

Referencias

1. **Koff R.** Seroepidemiology of hepatitis A in the United States; *J Infect Dis* 1995;**171**:S19-23.
2. **Alter M, Mast E.** The Epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;**23**:437-156.
3. **Hutin Y, Pool V, Cramer E.** A Multistate, foodborne outbreak of hepatitis A. *N Engl J Med* 1999;**340**:595-602.
4. **Purcell R.** Hepatitis viruses: changing patterns of human disease. *Proc Natl Acad Sci* 1994;**91**:2401-2406.
5. **Sjögren M.** Hepatitis A. In: Schiff E, Sorrell M, Maddrey W, eds. *Diseases of the Liver*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999:745-756.
6. **Andre F.** Approaches to a vaccine against hepatitis A: development and manufacture of an inactivated vaccine. *J Infect Dis* 1995;**171**:S33-39.
7. **Scherlock S, Dooley J.** *Disease of The Liver and Biliary System*; Oxford: Blackwell Science; 1997:271-273.
8. **Marcus E, Kaspa R.** Viral hepatitis in older adults. *J Am Geriatrics Soc* 1997;**45**:755-763.
9. **Debray D, Cullufi P, De Victor D.** Liver failure in children with hepatitis A. *Hepatology* 1997;**26**:1018-1022.
10. **Vento S.** Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patient with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;**338**:286-290.
11. **Seef L.** Clinical forms of expression and outcomes of viral hepatitis. In: Zakim D, Boyer T., eds. *Hepatology Textbook*. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1996:1079-1082.
12. **Tong M, El Farra N, Grew M.** Clinical manifestation of hepatitis A: recent experience in a community teaching hospital. *J Infect Dis* 1995;**171**:S15-18.
13. **Stapleton J.** Host immune response to hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1995;**171**:S9-14.
14. **Glikson M, Galon E, Oren R.** Relapsing hepatitis. A review of 14 cases and the literature survey. *Medicine* 1992;**71**:14-23.
15. **Schilsky M.** Wilson disease: genetic basis of copper toxicity and natural history. *Sem Liver Dis* 1996;**16**:83-97.
16. **Powell L, George D, McDonnell S.** Diagnosis of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998; Suppl **129**:925-931.
17. **Czaja A, Manns M.** The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: A Point of view. *Am J Gastroenterol* 1995;**90**:1206-1211.
18. **Manns M.** Classification of autoimmune hepatitis. Postgraduate course AASLD 1997;95-110.
19. **Ortega R.** Hepatitis autoimmune. *Boletín Asociación Colombiana de Hepatología* 1997;**1**:2-6.
20. **Rahaman S, Chris P, Koff R.** Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 1994;**89**:106-108.
21. **Willner I, Uhl M, Riely C.** Serious hepatitis A: an analysis of patient hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann Intern Med* 1998;**128**:11-114.
22. **Czaja A.** Autoimmune hepatitis. In: Feldman M, Sleisenger M, eds. *Gastrointestinal and liver diseases*. Philadelphia WB Saunders Co. 1998: 1265-1274.
23. **Zimmerman H.** Drug-induced liver disease. In: Schiff E, Sorrell M, Maddrey W, eds. *Diseases of the Liver*, Philadelphia: Lippincott-Raven 1999:973-1064.
24. **Kenna J.** Immunoallergic drug-induced hepatitis. Features and mechanism; In: Arroyo V, Bosh J, Bruguera M, eds. *Therapy in Liver Diseases*. Barcelona: Masson SA 1997:271-273.
25. **Casey J.** Hepatitis delta virus: molecular biology, pathogenesis and immunology. In: Schinazi R, Thomas H, eds. *Therapies for viral hepatitis*. London: International Medical Press 1998:87-92.
26. **Lemon S, Thomas D.** Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;**336**:196-204.
27. **Bader T.** Hepatitis A vaccine. *Am J Gastroenterol* 1996;**91**:217-222.
28. **Koff R.** The case for routine childhood vaccination against hepatitis A. *N Engl J Med* 1999;**340**:644-645.
29. **Das A.** An economic analysis of different strategies of immunization against hepatitis A virus in developed countries. *Hepatology* 1999;**29**:548-552.
30. **Andre R.** Epidemiology and prevention of hepatitis A; In: Arroyo V, Bosh J, Rodes J, eds. *Therapy in liver diseases*. Barcelona: Masson S.A.; 1995:215-218.
31. **Keeffe E, Iwarson S, McMahon B.** Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998;**27**:881-886.