

CURSO ATÍPICO DE LA HEPATITIS A

Dr. Sergio Schejter

La hepatitis causada por el virus A (HAV) es generalmente una infección aguda autolimitada transmitida por un virus cuyo genoma es RNA perteneciente a la familia de los picornavirus y al género hepatovirus. Los seres humanos son considerados el único reservorio importante del virus. Puede darse en forma esporádica o en epidemias. La forma más común de transmisión es de persona a persona vía la ruta fecal-oral. El virus es eliminado con las heces en alto título, y debido a que es relativamente resistente a la degradación por las condiciones del medio ambiente, contamina el agua y los alimentos y se disemina fácilmente en una población. Otras formas menos comunes de transmisión que han sido descritas han sido el consumo de crustáceos de aguas contaminadas y transfusiones de sangre o algunos de sus productos. La infección va seguida de un largo período de inmunidad y puede ser prevenida por la administración previa de gamma globulina inmune humana y la vacunación. Además de la replicación viral hepática, hay sugerencias en los seres humanos de replicación viral en el tracto gastrointestinal. La hepatitis por HAV es más común en niños y jóvenes, y en condiciones de agrupamientos humanos y pobres condiciones higiénicas. La caída de la incidencia de hepatitis A en los países industrializados está en relación con el acceso al agua de alta calidad y mejoría en el manejo de los excretos humanos, además de la vacuna.

A medida que los niveles sanitarios y de higiene se incrementan, la edad promedio de exposición al HAV se eleva. La enfermedad parece ser igualmente común en hombres y mujeres, con un aumento de riesgo en cierto grupo de personas: trabajadores de cloacas, cuidadores de niños, homosexuales, drogadicción con inyectables, lugares en que se cuidan discapacitados mentales en donde es difícil mantener la higiene, y viajantes. La vacuna para la hepatitis A es sumamente inmunogénica para la prevención de los viajantes y turistas a áreas de riesgo. En estos casos aplicarla cuatro semanas antes de la partida, en caso contrario aplicar gamma globulina inmune humana. Se debe vacunar a partir de los dos años con un refuerzo entre los 6 y 12 meses. Al menos tiene una duración de protección de 10 años. Por debajo de los dos años se debe utilizar gamma globulina inmune humana en caso de ser necesario.

Desde el punto de vista epidemiológico podemos decir que en países con endemicidad intermedia para la hepatitis A, la seroprevalencia en adultos anti HAV es de 60-97%, como podría ser en la Argentina.

Desde el punto de vista patogénico, el HAV tiene un efecto citopático en cultivos de tejidos, pero la mayoría de las evidencias indican que la injuria hepatocitaria es secundaria a la respuesta inmune del huésped.

Ya dijimos que el virus es principalmente transmitido por la ruta fecal-oral y como es ácido resistente es probable que pase a través del estómago, replique en el intestino delgado y entonces sea transportado al hígado, el principal sitio de replicación. El período de incubación varía entre 2 y 7 semanas, con un promedio de 4 semanas. Los síntomas prodrómicos duran 1 a 2 semanas, quejándose los pacientes de fatiga, debilidad, náuseas, anorexia y dolor abdominal. Pueden tener fiebre, cefaleas, artralgias, mialgias y diarrea. Al cabo de esta fase el paciente presenta ictericia y orinas oscuras, siendo esta última una de las causales más frecuentes de consulta médica. La infección anictérica es 3,5 veces más frecuente que la icterica y ocurre sobre todo en los niños. Mientras más que el 90% de los niños de menos de 5 años están asintomáticos, 70-80% de los adultos son sintomáticos. En la fase icterica desaparecen los síntomas del anterior período, salvo la anorexia, y pueden quejarse de prurito y aparecer las manifestaciones extrahepáticas que luego mencionaremos. Dolorimiento en hipocondrio derecho y hepatomegalia están presentes en 85% de los pacientes; esplenomegalia y adenopatías cervicales posteriores en 15% cada una. La duración de la ictericia varía entre 1 y 3 semanas en la mayoría de los pacientes. Completa recuperación clínica y bioquímica es vista en 60% de los casos al cabo de 2 meses y casi 100% a los 6 meses. El período de infectividad es, a través de las heces, desde 14 a 21 días antes del comienzo de la ictericia, hasta 1 semana después de la aparición de la misma. Durante la fase aguda, la saliva y la sangre del paciente son también infecciosas, pero en menor grado que las heces. En cambio la orina y el semen no son contagiosas. Digamos en este punto que no existe infección crónica con el HAV. Los niveles de transaminasas se incrementan a partir de la fase prodrómica y el pico coincide con las intensas náuseas, vómitos y anorexia, los cuales preceden al comienzo de la ictericia. Los niveles de transaminasas superan los 500 UI/l. Los niveles de bilirrubina no suelen superar los 10 mg/dl, y caen más lentamente que los de las transaminasas, normalizándose en 85% de los casos a los 3 meses. Los métodos diagnósticos basados en la detec-

Tabla 1. Hepatogramas.

	29/11/01	11/12/01	20/12/01	3/1/02	14/1/02	21/1/02	28/1/02	4/2/02	18/2/02	19/3/02
Bilirrubina (mg/dl)	8,09	4,08	2,52	3,41	8,19	3,79	2,60	1,97	1,03	0,51
ALT (UI/L)	2922	206	186	2234	1639	980	-	190	62	28
AST (UI/L)	2149	60	113	1439	823	382	140	85	39	28
Fosfatasa alcalina (UI/L)	771	414	260	498	422	373	286	208	147	125

ción del virus sólo se utilizan con propósitos de investigación, recurriéndose al IgM anti HAV que usualmente está presente durante todo el curso de la enfermedad, pudiendo ser detectado hasta 16 a 40 semanas de comenzada la enfermedad. La IgG anti HAV aparece tempranamente en la convalecencia y dura por décadas, por lo que su presencia aislada marca una infección en el pasado. La determinación de anticuerpos totales anti HAV en ocasiones con una elevación en el título de al menos 4 veces también da una orientación diagnóstica. La biopsia hepática en general no es requerida y tampoco discierne entre los 5 tipos de hepatitis viral. La severidad de la enfermedad es edad dependiente. Los pacientes de más de 50 años tienen más severa enfermedad, mientras que en los niños es frecuentemente asintomática y también adopta la forma de sintomática pero anictérica. El embarazo no está asociado con aumento de la severidad de la enfermedad, ni tampoco hay mayor riesgo para el feto. Una infección más severa por HAV ocurre cuando el paciente ya es portador de una hepatitis crónica activa de cualquier etiología. De ahí la conveniencia de vacunar a estos pacientes contra el HAV. La hepatitis fulminante por HAV es rara y se da con una frecuencia de 0,1% en los niños y de 1,1% en los mayores de 40 años. En muchos casos esta es una causa muy importante de trasplante hepático. Otros cursos atípicos de la infección aguda descriptos los constituyen la colestasis prolongada y la hepatitis recidivante o bifásica. En cuanto a las manifestaciones extrahepáticas de la infección aguda por HAV son menos frecuentes que con la hepatitis B. Las más comunes son: erupción evanescente (14%) y artralgias (11%). Menos comunes han sido descriptas las siguientes: vasculitis leucocitoclástica, insuficiencia renal debida a glomerulonefritis o nefritis intersticial, artritis por complejos inmunes, crioglobulinemia, miocarditis, neuritis óptica, mielitis transversa, síndrome de Guillain Barré, polineuritis, encefalitis post viral. Otras raras manifestaciones extrahepáticas mencionadas son la necrosis epidérmica tóxica y las complicaciones hematológicas: anemia hemolítica o aplásica, púrpura trombocitopénica, agranulocitosis y pancitopenia. Ha también sido publicado un síndrome post hepatítico depresivo y otro caracterizado por malestar general, niveles enzimáticos no normalizados y persistencia de IgM anti HAV. Por otro lado también ha sido mencionado una hepatitis autoinmune a continuación de una hepatitis por HAV^{1,2}. Ahora daremos un ejemplo de hepatitis recidivante.

CASO

Un varón de 61 años consultó el 29 de noviembre de 2001 por orina color oscuro y un cuadro clínico iniciado una semana previa de malestar general, anorexia y náuseas. Tenía antecedentes de dislipemia y había sido medicado con fluvastatina que había dejado de tomar hacía varios meses. También registraba un antecedente alejado de trombosis venosa profunda del miembro inferior derecho que mereció anticoagulación durante tres meses. A consecuencia de un traumatismo durante el parto quedó con una parálisis facial periférica izquierda. Al examen físico se comprobó ictericia de piel y mucosas y un hígado discretamente doloroso y palpable de dos traveses de dedo debajo del reborde costal derecho. No se palpaban bazo ni adenopatías. Los datos de laboratorio mostraban una bilirrubina total de 8,09 mg/dl a predominio directo: 7,18 mg/dl, ALT 2.922 UI/l, AST 2.149 UI/l, fosfatasa alcalina 771 UI/l. Posteriormente se confirmó por estudios serológicos que tenía una hepatitis A por la presencia de IgM anti HAV, descartándose hepatitis B y C también por serología (30 de noviembre). La ecografía abdominal fue normal. Tuvo una evolución clínica y de laboratorio favorables, comprobándose por sus análisis un descenso sostenido en los valores enzimáticos. El 20 de diciembre registró: bilirrubina total 2,52 mg/dl, directa 1,54 mg/dl, ALT 186 UI/l, AST 113 UI/l, fosfatasa alcalina 260 UI/l. Concurrió a la consulta el 4 de enero de 2002 refiriendo que las orinas se habían oscurecido nuevamente en los últimos tres días, agregando otra vez hipocondralgia derecha. Estaba afebril. Los estudios de laboratorio mostraron: bilirrubina total 3,41 mg/dl, directa 2,42 mg/dl, fosfatasa alcalina 498 U, ALT 2.234 UI/l, AST 1.439 UI/l, anticuerpos antinucleares negativos, proteínas totales 7,50, albúmina 3,65 g/l, proteinograma electroforético: a₁ 0,26g/l, a₂: 0,38/l, b: 0,82, g: 2,39 g/l, tiempo de protrombina: 76%. El 8 de enero es informada la IgG anti HAV reactiva. La evolución fue buena y para el 19 de enero registró: bilirrubina total: 1,03 mg/dl, directa 0,57 mg/dl, ALT 62 UI/l y AST 39 UI/l, fosfatasa alcalina 147 UI/l. Retornó a sus ocupaciones habituales. Los hepatogramas realizados posteriormente fueron normales y no tuvo otros incidentes que mencionar.

DISCUSIÓN

Fue informado por el CDC que entre 1983 y 1989 alrededor de 9% de los pacientes que tuvieron una he-

patitis por HAV tenían más de 50 años. La hepatitis recidivante o bifásica por HAV como la presentada por nuestro paciente ocurre en 6 a 12% de los pacientes. A pesar de esto, ha sido poco comunicada en la literatura médica. Ha sido descripta tanto en niños como en adultos y consta de una fase inicial de infección aguda y remisión seguida a las 4 a 15 semanas posteriores con subsecuente recidiva. Las transaminasas luego de normalizarse vuelven a trepar a más de 1000 UI/l durante la recidiva y el HAV puede volver a ser detectada en heces y sangre. En el informe de Tong y colaboradores³ hicieron un seguimiento de 59 pacientes con hepatitis por HAV. Un 12% tuvo un curso recidivante. Ha sido destacado que el segundo brote de la enfermedad es más leve que el primero. En este estudio el pico promedio de ALT fue de 3500 UI/l y la bilirrubina total 4,9 mg/dl durante el comienzo de la enfermedad, y de 1554 UI/l y 2,5 mg/dl respectivamente durante el segundo pico. Stephen Feenstone refiere que no es conocido si la excreción del HAV alguna vez se detiene o si esta recidiva es una reactivación de la infección original. Por último, dice que si bien la patogénesis del curso recidivante no está dilucidada, la evolución es igualmente buena y sin secuelas¹.

Rachima⁴ publicó un paciente de 23 años sin antecedentes de relevancia que combinó la forma bifásica y colestásica de la hepatitis A. Después de la resolución de la primera fase de la enfermedad fue internado un mes después debido a intenso prurito comprobándose discreta elevación de las transaminasas y un aumento notable de la bilirrubina. Debido a lo marcado de sus síntomas fue medicado con ácido ursodeoxicólico y luego se le agregaron esteroides con una resolución de los síntomas y mejoría de los test de función hepática al cabo de dos semanas. Los mecanismos subyacentes del hepatotropismo del virus de la hepatitis A y del curso recidivante son desconocidos. Dotzauer y colaboradores⁵ demuestran en un modelo de hepatocitos de ratón que la inmunoglobulina A específica mediatiza la infección del hepatocito con el HAV vía el receptor asialoglicoproteína, al cual se liga e internaliza. Des-

pues de esto se pudo demostrar la replicación viral a través de la detección del genoma viral RNA del HAV y de la cuantificación de los viriones infecciosos. Ellos demostraron que los hepatocitos humanos también ingieren complejos IgA anti HAV- HAV por el mismo mecanismo. De esta manera se postula que el tejido linfoide de la mucosa gastrointestinal secretaría anticuerpos IgA específicos que se ligarían al HAV proveniente del fluido biliar, y servirían como transportadores de HAV de regreso al hígado vía sanguínea, eludiendo los anticuerpos neutralizantes y permitiendo la reinfección del hígado con exacerbación de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

Como conclusión podemos decir que la hepatitis por virus HAV es una enfermedad aguda autolimitada, con excelente pronóstico en la inmensa mayoría de los casos y que en algunas circunstancias puede sorprendernos con un nuevo brote o recidiva de la enfermedad algunas semanas después de su comienzo, cuando ya pensábamos que la misma estaba siendo superada. Aún en estas circunstancias el pronóstico sigue siendo muy bueno, y sólo debemos recordar las formas colestásicas y autoinmunes que han sido descriptas y que debiéramos diferenciar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feenstone S, Gust I. Hepatitis A Virus. En: Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and practice of infectious diseases. Fifth edition. Churchill Livingstone. Philadelphia. Pennsylvania 2000, chapter 161; pag. 1920-40
2. Terrault N, Wright T. Viral hepatitis A through G. En: Sleisenger & Fordtran's. Gastrointestinal and liver disease. Sixth edition. WB Saunders Company. Philadelphia 1998;chapter 68, page:1123-9
3. Tong MJ, el Farra MS, Grew MI. Manifestaciones clínicas de hepatitis A. *J Infect Dis* 1995;171(supl 1):515-8
4. Rachina CM, Cohen E, Garty M. Acute hepatitis A: combination of the relapsing and the cholestatic forms, two rare variants. *Am J Med Sci* 2000; 319(6):417-9.
5. Dotzauer A, Gebhardt U, Bieback K, et al. Hepatitis A virus-specific immunoglobulin A mediates infection of hepatocytes with hepatitis A virus via the asialoglycoprotein receptor. *J Virol* 2000;74(23):10950-7