

FALLA HEPÁTICA AGUDA EN UNA FAMILIA INFECTADA POR VIRUS DE HEPATITIS A.

Dr. Alejandro Campos Murguía.

Dr. Godolfino Miranda Zazueta.

Dr. Edgar Alejandro Granados Molina.

Residentes de primer año del servicio de Gastroenterología del
Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Dr. Salvador
Zubirán.

RESUMEN:

El virus de hepatitis A es la forma mas frecuente de hepatitis viral aguda en el mundo y México se considera una zona endémica, típicamente tiene un comportamiento benigno y autolimitado siendo la falla hepatica aguda una forma de presentación poco habitual (menos del 1%); A continuación se presenta el caso de tres hermanas con infección por VHA (dos de ellas con falla hepática aguda) así como una revisión de los factores virales y geneticos que podrían explicar la presentación clínica de estas pacientes.

ABSTRACT:

Hepatitis A virus is the most frequent form of acute viral hepatitis worldwide, It's usually a self-limited illness and Mexico is considered endemic. Fulminant hepatic failure occurs in less than 1% of cases. We present the case of three sisters with HAV infection (two of them with acute liver failure) as well as a review of the viral and genetic factors that could explain the clinical presentation of these patients.

INTRODUCCIÓN

El Virus de Hepatitis A (VHA) es la forma más frecuente de hepatitis viral aguda en el mundo. Es un ARN virus, del género *Hepatovirus*. Se han identificado 6 genotipos (I-VI), de los cuales solo los primero tres (I-III) afectan al humano. Su transmisión es oral-fecal. ^{1, 2.}

Esta infección es más frecuente en países subdesarrollados debido a una higiene deficiente. En México se han realizado estudios serológicos desde 1973 y se considera una zona endémica intermedia donde se alcanza una seroprevalencia de 90 % hasta la edad adulta. ^{3, 4} En este tipo de regiones los niños frecuentemente escapan la infancia sin adquirir la infección y llegan a la edad adulta sin inmunidad. Irónicamente, esta mejoría en las condiciones sanitarias y económicas puede llevar a que un grupo importante de adultos esté en riesgo de adquirir la infección, pudiendo llevar a brotes significativos en este tipo de comunidades. ⁵

El VHA tiene un comportamiento benigno y autolimitado, menos del 1 % de los pacientes desarrolla falla hepática aguda (FHA) con una sobrevida espontánea del 69 %, el resto requiriendo trasplante hepático (TH) de urgencia. Las razones por las que el VHA puede progresar a FHA son poco conocidas, la edad, enfermedad hepática previa, factores virales como aclaramiento rápido o un número elevado de sustituciones en la región 5' no traducida del genoma del

virus se han relacionado con mayor probabilidad de progresión. ^{6, 7}

Se presenta el caso de tres hermanas con infección por VHA, dos de ellas con falla hepática aguda, todas residentes del municipio de Angamancutiro en el estado de Michoacán.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

En mayo del 2018 una mujer de 20 años previamente sana (caso 1) inició con vómito y dolor abdominal; Como único antecedente relevante destaca el uso de herbolaria no especificada con la intención de disminuir de peso. 5 días después se agregó agitación, fiebre e ictericia por lo que acudió a un hospital de tercer nivel, a su ingreso se encontró taquicardica (140 lpm), taquipneica (30 rpm) y estuporosa (Glasgow 7), sus laboratorios demostraron alteración en las pruebas de funcionamiento hepático con patrón hepatocelular, coagulopatía y serología positiva para infección aguda por VHA (Tabla 1). Ingresó con diagnóstico de FHA por VHA cursando una evolución tórpida con múltiples complicaciones durante su estancia (hipotensión con necesidad de vasopresores, sangrado de tubo digestivo, ventilación mecánica invasiva y lesión renal aguda con necesidad de terapia sustitutiva renal) hasta su fallecimiento al cuarto día de su ingreso hospitalario.

Tabla 1. Laboratorios (Caso 1)

Variable	Rango	inicial
Bilirrubina total (mg/dl)	0.3-1	10.3
Bilirrubina directa (mg/dl)	0.03-0.18	5.5
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	0.27-0.82	4.8
ALT (U/L)	7-52	2,740
AST (U/L)	13-39	1,941
Tiempos (seg)	--	No coagulan
IgM para VHA	Negativo	Positivo

Veinte días después del inicio de los síntomas en el caso 1, su hermana de 26 años (Caso 2) inició con dolor abdominal, náusea, vómito y fiebre; Acudió a atención médica donde fue diagnosticada con VHA (hipertransaminasemia e IgM positiva para VHA), ocho días después del inicio de los síntomas se agregó al cuadro clínico encefalopatía, hipoglucemia y deterioro clínico por lo que fue referida al Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Dr. Salvador Zubirán. A su ingreso se encontró con apoyo vasopresor, ventilación mecánica invasiva y neurológicamente somnolienta, con respuesta a estímulos auditivos, sin papiledema, sin datos de focalización neurológica, sin datos clínicos de hipertensión intracraneal y con reflejos de tronco cerebral preservados; Sus laboratorios de ingreso con hipertransaminasemia, coagulopatía y serología compatible con infección aguda por VHA (tabla 2).

Se realizó tomografía axial computada (TAC) de cráneo encontrando borramiento parcial del patrón de surcos y circunvoluciones así como parcial obliteración del sistema ventricular, su abordaje se complementó con USG Doppler

transcraneal y TAC de abdomen contrastada sin encontrar anomalías significativas; Ingresó a terapia intensiva con diagnósticos de FHA MELD 34 secundaria a infección por VHA, encefalopatía hepática grado IV, edema cerebral y lesión renal aguda AKIN 1.

Tabla 2. Laboratorios (Caso 2)

Variable	Rango	inicial	pre THO	Últimos
Bilirrubina total (mg/dl)	0.3-1	9.33	18.7	3.6
Bilirrubina directa (mg/dl)	0.03-0.18	4.28	13.2 3	2.5
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	0.27-0.82	5.05	5.5	1.1
ALT (U/L)	7-52	2336	546	2540
AST (U/L)	13-39	723	88	3439
FA (U/L)	34-104	137	117	78
Albumina (g/dL)	3.5-5.7	2.6	2.5	1.5
Globulinas (g/dL)	1.9-3.7	3.07	3.8	2.13
Hb (g/dL)	13-15	12.9	11.7	9.6
Plaquetas (K/uL)	150-450	241	146	97
Leucos (x10 ³)	4-12	10,400	14.4	12.8
TP (seg)	9.4-12.5	84	10.7	10.7
INR	--	8.2	4.3	1.7
Creatinina (mg/dL)	0.6-1.2	1.33	1.71	3.05
IgM VHA	Negativo	Positivo	--	--
IgG VHA	+/-	Positivo	--	--
Serología para VHC	Negativo	Negativo	--	--
AgS VHB	Negativo	Negativo	--	--
IgM anti HBc	Negativo	Negativo	--	--
IgM anti VHE	Negativo	Negativo	--	--
Serología para VIH	Negativo	Negativo	--	--
Mutaciones HFE	--	Heterocigoto para H63D	--	--
pH	--	7.57	7.53	7.27
PO2 (mmHg)	80-100	105	87.9	96.1
PCO2 (mmHg)	35-45	28.7	32.3	48.6
HCO3	21-27	26.3	27.1	21
Lactato	0.5-1.6	7.7	5.6	3.5

Además de ingresar a la lista de trasplante hepático por cumplir con criterios pronósticos de Kings collage (INR >6.5 + encefalopatía), recibió los cuidados médicos generales para prevenir complicaciones en este tipo de pacientes (soporte nutricional, revisión neurológica frecuente, estimulación mínima, elevación de la cabecera de la cama a 30°, balance hídrico neutro, monitorización frecuente de laboratorios, TAM \geq 75mmHg, profilaxis de úlceras por estrés, radiografía de tórax, cultivos de orina, esputo y sangre diarios). Como parte de su abordaje diagnóstico se realizó búsqueda de mutaciones en el gen HFE, resultado heterocigota para H63D.

Durante su estancia en terapia intensiva, requirió terapia sustitutiva renal por azoemia y sobrecarga hídrica (hemodiálisis veno-venosa continua), al tercer día de su ingreso se agregó al cuadro clínico hipertensión intracraneal (midriasis bilateral, TAC de cráneo con incremento en el edema cerebral sin infarto ni herniación y Doppler transcraneal con aumento de velocidades sistólicas, disminución de flujos diastólicos, aumento de índice de pulsatilidad en arteria cerebral media derecha y desaparición de flujo diastólico en arteria cerebral anterior derecha) para lo que recibió solución hipertónica con posterior disminución de la midriasis de 10 a 4 mm bilateral y reflejos de tallo conservados.

El mismo día se agregó fiebre por lo que se inició cobertura antimicrobiana de amplio espectro, en el USG

Doppler transcraneal de seguimiento se observaron adecuadas velocidades de flujo en la circulación cerebral; Esa noche fue asignado un órgano a la paciente e ingresó a quirófano para TH con MELD de 39, previo a su ingreso a quirófano se realizó TAC de cráneo que reportó incremento en la densidad del parénquima cerebeloso (signo del cerebelo hiperdenso), lo relevante del protocolo pre trasplante fue solo el riesgo intermedio para CMV (D IgG +), el trasplante se realizó sin complicaciones la noche del 3 de Julio del 2018 (tabla 3). 24 horas posterior a su egreso de quirófano, a la exploración neurológica no se encontraron reflejos de tallo y en el ultrasonido Doppler transcraneal se observó el clásico patrón reverberante en las arterias cerebrales medias así como un patrón de deterioro del tono vascular en la arteria carótida interna extra craneal, apoyando el diagnóstico de muerte cerebral.

Tabla 3. Datos clínicos relevantes del THO

Isquemia fría	7 horas 18 minutos
Isquemia tibia	43 minutos
Anhepático	50 minutos
Sangrado	1500 cc
Dosis máxima de vasopresor	1.4 mcg/kg/min

La tercera hermana (Caso 3) inició a principios de julio con astenia, adinamia, e ictericia, fue referida al INCMNSZ con laboratorios compatibles con hepatitis aguda por VHA, a su ingreso se encontró con ictericia y neurológicamente íntegra, sus laboratorios relevantes se presentan en la tabla 4. Durante su hospitalización no presentó deterioro neurológico ni coagulopatía,

Permaneció hospitalizada por dos semanas debido a bacteriemia por *Pseudomonas* que remitió con antibioticoterapia y egresó clínicamente asintomática y sin eventualidades.

Tabla 4. Laboratorios (Caso 3)

Variable	Rango	Evaluación inicial	Últimos laboratorios
Bilirrubina total (mg/dl)	0.3-1	10.4	15.5
Bilirrubina directa (mg/dl)	0.03-0.18	7.38	9.69
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	0.27-0.82	3.09	5.81
ALT (U/L)	7-52	4569	1569
AST (U/L)	13-39	3136	1112
FA (U/L)	34-104	290	181
INR	--	2	1.6
Hemoglobina (g/dL)	13-15	15	14.3
Leucocitos (x10 ³)	4-12	9.7	8.2
Plaquetas (K/uL)	150-450	277,000	273
Creatinina (mg/dL)	0.6-1.2	0.7	0.68
IgM VHA	Negativo	Positivo	--
AgS VHB	Negativo	Negativo	--
Serología para VIH	Negativo	Negativo	--
Serología para VHC	Negativo	Negativo	--
Mutaciones HFE	--	Heterocigoto para H63D	--
Anti-mitocondriales (U/mL)	≤7.6	6.2	--
Anti músculo liso	≤1:160	1:80	--
Anti nucleares	≤1:160	1:80	--

DISCUSIÓN

La FHA es una manifestación poco frecuente de la infección por VHA y la aparición en familiares es extremadamente rara, documentándose hasta la fecha solo 3 antecedentes ⁷⁻⁹. Se ha descrito

factores relacionados al hospedero (edad, sexo, enfermedad hepática subyacente), factores virales y factores genéticos los cuales se discutirán en relación al caso familiar presentado.

En la búsqueda de factores de riesgo relacionados al hospedero se descartó la presencia de enfermedad hepática subyacente en el 2do y 3er caso, mientras que en el 2er caso el curso fatal hizo imposible realizar una búsqueda de enfermedad hepática subyacente, la cual en todo caso debió de tener un comportamiento subclínico ya que no se identificó dentro de los antecedentes. En cuanto a la edad y el sexo, se han relacionado al sexo masculino y a una edad mayor a 40 años como factores de riesgo para el desarrollo de FHA por VHA ¹⁰, sin embargo los casos presentados corresponden a mujeres con un rango de edad de 20 a 30 años, las defunciones se presentaron en las más jóvenes.

En cuanto a los aspectos virales, se ha descartado por otros autores que el genotipo del VHA guarde relación con presentaciones graves ¹¹. Otros trabajos inicialmente identificaron una relación con FHA en aquellos pacientes con sustituciones en la región no traducida 5' del genoma de VHA, este hallazgo no ha sido reproducido en otros estudios ¹².

Por otro lado, se ha encontrado en pacientes con FHA una alta replicación viral inicial seguida de un aclaramiento rápido del RNA, esto ha llevado a alguno autores a plantear la hipótesis de que una respuesta inmune excesiva por parte del hospedero puede tener como resultado una destrucción masiva de hepatocitos con la consiguiente FHA^{7,11}. Se ha considerado que existe un factor genético no identificado como el responsable de las presentaciones agresivas de VHA¹²⁻¹⁴.

La ausencia de otros casos graves en el brote epidemiológico de la comunidad a la que pertenecían los miembros de esta familia y la presencia de otros casos familiares parecen apoyar esta hipótesis.

En conclusión, se presenta el caso de tres hermanas infectadas por VHA, de las cuales 2 fallecieron por FHA, una de ellas posterior a TH y 1 de ellas con presentación agresiva aunque no fatal. La presentación de 3 casos graves de VHA en esta familia aumenta la evidencia de que factores genéticos no identificados pudieran estar relacionados con las presentaciones graves por VHA.

BIBLIOGRAFÍA

- Sleisenger, M., Feldman, M., Friedman, L., Brandt, L. and Fordtran, J. (2016). *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Lu L, Ching KZ, de Paula VS, et al. Characterization of the complete genomic sequence of genotype II hepatitis A virus (CF53/Berne isolate). *J Gen Virol* 2004;85(Pt 10):2943–52.
- Panduro A, Escobedo G, Fierro N, et al. Epidemiología de las hepatitis virales en México. *Salud Publica Mex* 2011;53 supl 1:S37-S45.
- Lazcano-Ponce E, Conde-Gonzalez C, et al. Seroprevalence of hepatitis A virus in a cross-sectional study in Mexico. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 Feb;9(2):375-81.
- Hepatitis A. (2018, 19 septiembre). Recuperado 1 enero, 2019, de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>
- Manka P, Verheyen J, et al. Liver Failure due to Acute Viral Hepatitis (A–E). *Visc Med* 2016;32:80–85.
- Yoshida Y, Okada Y, et al. Fatal acute hepatic failure in a family infected with the hepatitis A virus subgenotype IB. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep; 96(35): e7847.
- Yalniz M, Ataseven H, et al. Two siblings with fulminant viral hepatitis A: case report. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2005; 48(3-4): 173-5.
- Durst RY, Goldsmidt N, Namestnick J, Safadi R, Ilan Y. Familial cluster of fulminant hepatitis A infection. *J Clin Gastroenterol* 2001;32(5):453–4.
- Willner IR, Uhl MD, Howard SC, Williams EQ, Riely Ca, Waters B. Serious Hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann Inter Med* 1998; 128:111–4.
- Fujiwara K, Yokosuka O, Fukai K, Imazeki F, Saisho H, Omata M. Analysis of full-length hepatitis A virus genome in sera from patients with fulminant and selflimited acute type A hepatitis. *J Hepatol* 2001; 35:112–9.
- Ajmera V, Xia G, Vaughan G, et al. What factors determine the severity of hepatitis A-related acute liver failure? *J Viral Hepatitis* 2011;18: e167–74,
- Debray D, Cullufi P, Devictor D, Fabre M, Bernard O. Liver failure in children with hepatitis A. *Hepatology* 1997;26(4):1018–22.
- Brown GR, Persley K. Hepatitis A epidemic in the elderly. *South Med J* 2002;95:826–33

