

**Artículo** de revisión

Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría Vol. XXI Núm. 83

**Dra. Marcela Tavera Hernández.<sup>1</sup>**  
**Dr. Roberto Richeimer Wohlmut.<sup>1,2\*</sup>**<sup>1</sup> Grupo Pediátrico Santa Fe y Hospital ABC.<sup>2</sup> Subjefe de Pediatría del Hospital ABC.

# Hepatitis E anictérica en pediatría

## Reporte de un caso y revisión de la literatura

### Resumen

Se presenta el caso de un paciente con hepatitis E anictérica con un cuadro clínico poco habitual y en el que su comportamiento clínico y parámetros de laboratorio se siguieron hasta su recuperación. Es importante tomar en cuenta la hepatitis E en el diagnóstico diferencial de hepatitis en pediatría.

**Palabras clave:** hepatitis, hepatitis E.

### Abstract

We present a patient with anicteric Hepatitis E, with unusual symptoms, clinical evolution and laboratory tests, who was followed until recovery. Hepatitis E is often missed in the differential diagnosis in pediatric patients with hepatitis.

**Key words:** hepatitis, hepatitis E.

## Reporte del caso

Paciente masculino de cuatro años y nueve meses de edad, previamente sano y con esquema de inmunizaciones completo (incluyendo vacunas de hepatitis A y B), que inicia con dolor abdominal tipo cólico intermitente, evacuaciones diarreicas, fiebre de 39° C, eritema polimorfo en extremidades, glúteos y articulaciones, así como exantema pruriginoso. Un mes antes había estado en Tequesquitengo (lugar de veraneo con un lago de agua dulce) y dos semanas antes en Acapulco. Se diagnosticó gastroenteritis viral; sin embargo, persistió durante una semana con evacuaciones diarreicas fétidas y fiebre, por lo que se solicitó coprocultivo y se inició tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol. El coprocultivo resultó negativo y el paciente persistió con fiebre y diarrea, pero además se agregó a la sintomatología dolor en plantas de los pies y rodillas, así como disminución del tono muscular de piernas e hipoactividad. A la exploración física se encontró palidez de piel y mucosas, adenomegalias cervicales bilaterales de 0.5 cm, hepatomegalia con borde hepático a 2.5 cm del borde costal derecho y debilidad generalizada. Se realizaron los estudios de laboratorio que se describen en la **Tabla 1**.

Se decidió hospitalizar al paciente, ya que cumplía con los criterios diagnósticos para enfermedad de Kawasaki incompleto, de acuerdo con la American Heart Association (AHA):<sup>1</sup> fiebre de más de cinco días de evolución sin foco aparente, diarrea, exantema y eritema polimorfo, elevación de la PCR, anemia marginal, trombocitosis y elevación de la TGO (**Tabla 1**). Se realizaron ecocardiograma, electrocardiograma, ultrasonido, TAC de tórax y abdomen, con resultados en parámetros normales. Se administró una dosis de gammaglobulina IV 2 g/Kg/dosis y ácido acetilsalicílico 100 mg/Kg/día, con lo que mejoraron los síntomas y desapareció la fiebre. Sin embargo, la diarrea continuó y después se agregó hipocolia e incremento en la hepatomegalia a 3-3-5 cm del borde costal derecho. Se revaloró una vez más la función hepática, en la que se observó incremento en las aminotransferasas con bilirrubinas normales (**Tabla 2 y 3**). Se descartó patología infiltrativa hepática con ayuda de la TAC de abdomen y de los marcadores tumorales (DHL 572 UI/L, alfafetoproteína 2 ng/mL, fracción beta de HGC 0.12 mUI/mL), así como patología inmunológica (C3 134 mg/dL, C4 17.7 mg/dL, anticuerpos

### \*Correspondencia:

**Dr. Roberto Richeimer Wohlmut.**

Dirección: Carlos Graef Fernández 154-102, Col. Tlaxala, C.P. 05300, México, D.F. Teléfono: 01 (55) 1664 7201.

e-mail: rricheimer@att.net.mx

ntinucleares por inmunofluorescencia negativos, anti-DNA doble cadena negativo). La búsqueda de otras causas infecciosas fue negativa (anti-Parvovirus B-19:

IgM negativo e IgG positivo, anti-Toxoplasma: IgM negativo, IgG positivo, PPD negativo). La serología antihepatitis C fue negativa.

**Tabla 1.** Resultados de laboratorio.

Estudio	Valores encontrados (valor de referencia)
Biometría hemática	Hemoglobina: 11.7 g/dL (12-14.5 g/dL) Hematocrito: 34.8% (36-44%) Leucocitos: 7700/ $\mu$ L (5000-13.500/ $\mu$ L) Plaquetas: 452,000/ $\mu$ L (150,000-450,000/ $\mu$ L) Segmentados: 75% Linfocitos: 15% Monocitos: 8% Eosinófilos: 2%
Química sanguínea	Glucosa: 86 mg/dL BUN: 7 mg/dL Creatinina: 0.5 mg/dL Colesterol: 132 mg/dL CO <sub>2</sub> total: 20.6 mEq/L (17.1-26.5 mEq/L)
Electrolitos	Sodio: 135 mEq/L (137-145 mEq/L) Potasio: 3.8 mEq/L (3.5-5.6 mEq/L) Cloro: 104 mEq/L (100-112 mEq/L)
Función hepática	TGO: 58 U/L (10-50 U/L) TGP: 46 U/L (8-54 U/L) Fosfatasa alcalina: 198 U/L (40-468 U/L) Bilirrubina total: 0.4 mg/dL (0.3-1.3 mg/dL) Bilirrubina directa: 0.2 mg/dL (0-0.4 mg/dL) Bilirrubina indirecta: 0.2 mg/dL (0-0.8 mg/dL)
Proteínas séricas	Proteínas totales: 7 g/dL (6.4-8.2 g/dL) Albumina: 4.1 g/dL (3.2-4.5 g/dL) Globulinas: 2.9 g/dL (2.6-3.5 g/dL)
Reactantes de fase aguda	Velocidad de sedimentación globular: 40 mm/hora (0-20 mm/hora) Proteína C reactiva: 1.57 mg/L (0-0.3 mg/L)
Reacciones febriles	Tífico H: negativo <i>Brucella abortus</i> : negativo Proteus OX-19: 1:160 (<1:160) Paratífico A: negativo Paratífico B: negativo Tífico O: 1:80 (<1:160)
Perfil tiroideo	T3: 1.1 ng/mL (0.8-2 ng/ml) T4: 11.2 mcg/dL (4.5-12 mcg/dL) T4 libre: 10.18 UA (6.3-12.4 UA) TSH: 1.57 mUI/mL (0.7-6.4 mUI/mL)
Examen general de orina	pH: 6 DU: 1.030 Proteínas: 27 mg/dL Hemoglobina: huellas Leucocitos: 3-5/campo
Cultivos	Urocultivo: negativo Coprocultivo: negativo
Serología viral	Anticitomegalovirus IgM: 14 UA (0-50 UA) IgG: 1 UI/ml (0-15 UI/ml) Anti-Epstein-Barr: negativo
Otros	Anticuerpos heterófilos: negativo Factor reumatoide: negativo DHL: 313 U/L

**Tabla 2.** Modificaciones en la biometría hemática.

Fecha	Hb (g/dL)	Hto (%)	Leuc/ $\mu$ L	Segm (%)	Linf (%)	Plaq/ $\mu$ L
Día 10	11.7	34.8	7700	75	15	452000
Día 11	11.4	33.4	9900	77	18	386000
Día 14	11.5	33.8	7800	57	36	319000
Día 52	11.8	36.8	6800	53.1	33.6	454000

Hb, hemoglobina; Hto, hematocrito; Leuc, leucocitos; Segm, segmentados, Linf, linfocitos; Plaq, plaquetas.

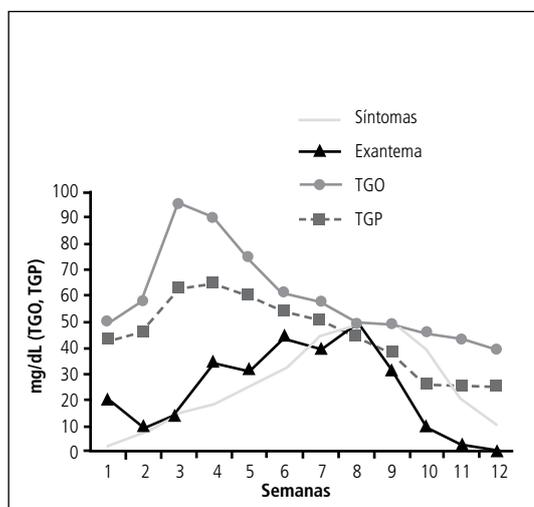
**Tabla 3.** Evolución de la función hepática.

Fecha	BT (mg/dL)	BD (mg/dL)	BI (mg/dL)	Albúmina (mg/dL)	TGO (UI/L)	TGP (UI/L)	FA (UI/L)
Día 10	0.4	0.2	0.2	4.1	58	46	198
Día 13	0.3	0.2	0.1	4.0	80	55	195
Día 14	0.3	0.1	0.2	3.5	95	63	183
Día 26	0.6	0.2	0.2	4.2	61	54	247
Día 52	0.6	0.2	0.4	4.2	46	26	199

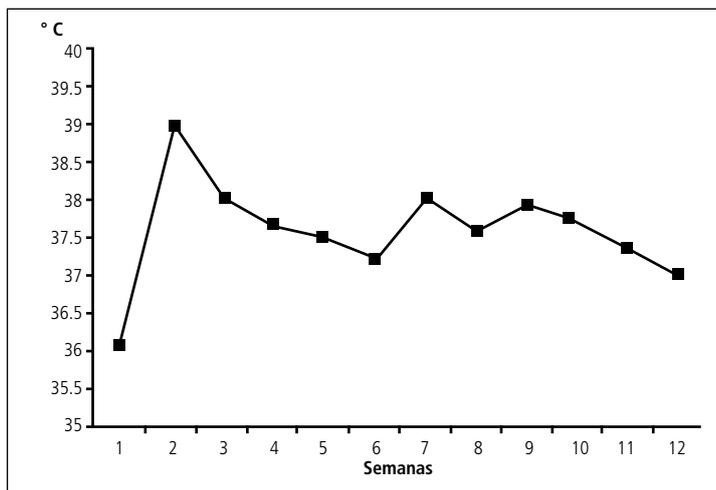
BT, bilirrubina total; BD, bilirrubina directa; BI, bilirrubina indirecta; TGO, transaminasa glutámico oxalacética; TGP, transaminasa glutámico pirúvica; FA, fosfatasa alcalina.

Continuó vigilancia del paciente en casa y recibió manejo con acetaminofén. Persistió con diarrea, hipocolia, febrícula y mal estado general, adenomegalias cervicales bilaterales escasas y el borde hepático aumentó de 4 a 5 cm a partir del borde costal. Se solicitaron marcadores de hepatitis E (IgM reactivo, IgG negativo) con lo que se diagnosticó hepatitis E. Dos semanas después de iniciado el cuadro, el paciente continuaba con fiebre de 38° C, dolor en piernas, hombros y dorso, así como evacuaciones hipocólicas formadas y exantema de aproximadamente 40 minutos de duración en mejillas, mandíbula y manos, y hasta las muñecas y rodillas. En la siguiente exploración, se notaron adenomegalias: cervical lateral derecha de 0.7 mm, axilar izquierda de 1 cm, inguinales de 7 mm y borde hepático de 3.5 a 5 cm del borde costal, con coloración violácea superficial en manos y rodillas, y fuerza muscular en miembros superiores levemente disminuida. Aproximadamente cinco semanas después, la fiebre cedió (**Figuras 1 y 2**), las adenomegalias cervicales y axilares bilaterales –que habían aumentado hasta 2.5 cm– disminuyeron de tamaño. Sin embargo, el paciente continuó con exantema eritematoso, pruriginoso, intermitente, no confluye en cara externa de piernas, muñeca derecha, rodillas, manos y glúteos, a la que se agregaron equimosis en región lumbar y piernas, hepatomegalia de 3-3.5-5.3 cm, levemente dolorosa. A las diez semanas de evolución, el paciente se recuperó de manera

favorable, incrementó su peso, las adenomegalias involucionaron, el hígado se palpó a 1 cm del borde costal y el resto de la exploración fue normal. La mejoría clínica coincidió con la negativización de IgM y la aparición de IgG reactiva para hepatitis E.

**Figura 1.** Evolución de los síntomas clínicos y elevación de las transaminasas.

Adaptado de Epidemiology and Prevention of Viral Hepatitis A to E. CDC, 2006.

**Figura 2.** Curva de temperatura.

## Revisión de la literatura

La hepatitis E es causada por el virus de la hepatitis E (VHE). Éste es un virus RNA de filamento positivo, sin cubierta, esférico y es el único agente conocido de hepatitis transmitida por mecanismos entéricos no-A no-B,<sup>2</sup> el cual se clasificaba anteriormente dentro de la familia de los *Caliciviridae*, pero ahora se considera un género distinto y se ha reclasificado en la familia *Hepeviridae*.<sup>3</sup> Los estudios de identificación y análisis genómico del VHE demuestran que existen cuatro genotipos del virus y se distribuyen por regiones: en China y Burma, genotipo I; en México, genotipo II, en Japón y Estados Unidos, genotipo III; y en Japón y Taiwán, genotipo IV.<sup>3,4</sup>

La hepatitis E es una de las principales causas de hepatitis aguda en adultos en Asia, Medio Oriente, América Central y Norte de África.<sup>5,6</sup> Se han reportado casos de hepatitis E en países como Nueva Zelanda, Australia, Estados Unidos, Grecia, Austria, Italia, Reino Unido, Holanda, Francia, España, Alemania, Taiwán, Japón, así como en México.<sup>3,4</sup> Es la segunda causa más frecuente de enfermedad en el norte de África y Medio Oriente.<sup>7</sup> La mortalidad se estima entre 0.5 y 4% de la población general. La causa de muerte es hepatitis fulminante que se presenta en más de 20% de las mujeres que la contraen durante el embarazo.<sup>7</sup>

La infección por VHE se presenta con mayor frecuencia en la edad adulta. Sin embargo, se ha observado en la India una prevalencia de anticuerpos contra el VHE menor de 5% en la primera década

de la vida y el pico de prevalencia de 30 a 40% en la tercera y cuarta décadas de la vida.<sup>5</sup> En Somalia, se reportó un rango de infección de 5% en niños de uno a cuatro años, 13% en niños de cinco a 15 años y de 20% en población adulta; la relación de acuerdo con el sexo es de 1.5:1 (femenino:masculino).<sup>5</sup>

El VHE se transmite sobre todo por vía fecal-oral, por medio de la ingestión de agua contaminada. Existe transmisión mínima de persona a persona y se han observado casos aislados en pacientes con antecedente de haber viajado a zonas endémicas del VHE. Generalmente, el VHE no es endémico en países industrializados, pero la prevalencia

de anticuerpos anti-VHE en donadores en Estados Unidos e individuos taiwaneses sanos en áreas no endémicas, es de 21.3 y 11%, respectivamente. Se han encontrado altos niveles de anticuerpos en varias especies animales, incluyendo cerdos, gatos, roedores, perros y monos que habitan en países endémicos y no endémicos para el VHE.<sup>3</sup> En algunos países, como Japón, se ha observado que la transmisión puede estar asociada con el consumo de carne e hígado de puerco crudo.<sup>8</sup> La identificación de un virus porcino en Estados Unidos, muy similar al VHE humano, plantea la posibilidad de que exista un reservorio zoonótico del virus.<sup>2</sup>

El periodo de incubación posterior a la exposición del VHE va de 15 a 60 días (en promedio 40 días). El cuadro clínico es similar a otros casos de hepatitis e incluye dolor abdominal, anorexia, coluria, fiebre, hepatomegalia, ictericia, malestar general, náusea y vómito. Otros síntomas menos comunes incluyen artralgia, diarrea, prurito y urticaria. El periodo de infectividad, seguido de la infección aguda, no ha sido determinado, pero la excreción del virus en evacuaciones se puede demostrar después de 14 días del inicio de la enfermedad. La severidad de los síntomas se incrementa con la edad, los niños pequeños suelen cursar con hepatitis anictérica o infección subclínica por VHE. No existe evidencia reportada de infección crónica en los estudios realizados a largo plazo.<sup>5,6</sup> La elevación de enzimas hepáticas se presenta de cuatro a cinco semanas después de la ingestión oral, y persiste por 20 a 90 días. La excreción del virus en evacuaciones aparece cuatro semanas posteriores a la ingestión oral y se mantiene por dos semanas más.<sup>9</sup> El diagnóstico de infección aguda por VHE se hace

por medio de la detección del anticuerpo IgM contra VHE en suero, o al detectar el RNA de la partícula por reacción en cadena de polimerasa-transcriptasa inversa en muestras de suero o excremento.<sup>2</sup> Se ha observado que los pacientes con factor reumatoide positivo (IgM) en suero pueden tener resultados falsos-positivos.<sup>9,10</sup> Los anticuerpos IgM anti-VHE disminuyen rápidamente durante la convalecencia temprana y la IgG anti-VHE persiste y aparece para conferir protección a corto plazo contra la enfermedad. Los anticuerpos para VHE se encuentran sólo en 30 a 40% de los adultos.<sup>3,11</sup> El manejo de este padecimiento, al igual que el resto de las hepatitis, es con medidas de sostén y vigilancia.

Dentro de las medidas de protección y control de la enfermedad, se encuentra evitar el consumo de agua de procedencia desconocida, mariscos crudos y frutas o vegetales con cáscara no lavados, o preparados por viajeros de procedencia desconocida.<sup>9</sup> Se encuentra en investigación la vacuna contra hepatitis E.<sup>6</sup>

## Discusión

Este paciente presentó un cuadro diarreico que inicialmente hizo sospechar gastroenteritis. La persistencia de los síntomas, aunada a la aparición de otros

nuevos (exantema, debilidad generalizada, fiebre) y la elevación de la TGO hicieron sospechar enfermedad de Kawasaki en su presentación incompleta.<sup>1</sup> En retrospectiva, atribuimos la mejoría inicial a la administración de gammaglobulina y aspirina, que el paciente recibió por la sospecha de este padecimiento. La persistencia de la diarrea y la reaparición de la fiebre nos obligaron posteriormente a descartar diversos padecimientos infecciosos, inmunológicos y neoplásicos que explicaran los síntomas, así como los hallazgos clínicos y de laboratorio. Se descartaron los procesos más frecuentes y se buscaron causas más raras, entre ellas la hepatitis E, que fue positiva.

## Conclusión

En el caso que presentamos llama la atención la presencia de hepatitis E anictérica en un cuadro por lo demás muy sintomático, ya que por lo general las hepatitis anictéricas en preescolares cursan con mínimos síntomas y pueden inclusive pasar desapercibidas. En México, en donde la hepatitis E es endémica,<sup>9</sup> se ha identificado la presencia del genotipo II del virus de la hepatitis E,<sup>4</sup> por lo que esta enfermedad debe ser parte del diagnóstico diferencial en pacientes con hepatitis en los que los marcadores para hepatitis A, B y C son negativos.

## Bibliografía

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani L, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation* 2004;110:2747-71.
2. American Academy of Pediatrics. Red Book. 26th edition. United States, 2003. p. 409.
3. Ahn J, Kang S, Lee D, Shin SJ, Yoo HS. Identification of novel human hepatitis E virus (HEV) isolates and determination of the seroprevalence of HEV in Korea. *J Clin Microb* 2005;43:3042-8.
4. Huang, CC, Nguyen D, Fernandez J, Yung KY, Fry KE, Bradley DW, Tam AW, Reyes GR. Molecular cloning and sequencing of the Mexico isolate of hepatitis E virus (HEV). *Virology* 1992;191:550-8.
5. Feigin R, Cherry J. Textbook of pediatric infectious diseases. 4th edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1998. p. 1888-9.
6. Wang L, Zhuang H. Hepatitis E: An overview and recent advances in vaccine research. *World J Gastroenterol* 2004;10:2157-62.
7. Emerson SU, Purcell RH. URNG like water- The omnipresence of hepatitis E. *N Engl J Med* 2004;351:2367-8.
8. Ijaz S, Arnold E, Banks M, Bendall R, Cramp M, Cunningham R, Dalton H, et al. Non-travel-associated hepatitis E in England and Wales: demographic, clinical, and molecular epidemiological characteristics. *J Infect Dis* 2005;192:1166-72.
9. Epidemiology and prevention of viral hepatitis A to E. Hepatitis E virus. Division of Viral Hepatitis. CDC, 2006. Internet. En línea, disponible en: <http://www.cdc.gov> Consultado el 21 de junio de 2007.
10. Takahashi M, Kusakai S, Mizuo H, Suzuki K, Fujimura K, Masuko K, et al. Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) is highly specific for diagnosis of acute HEV infection. *J Clin Microbiol* 2005;43:49-56.
11. Myint K, Endy T, Gibbons R, Laras K, Mammen MP, Sedyaningsih E, et al. Evaluation of diagnostic assays for hepatitis E virus in outbreak settings. *J Clin Microbiol* 2006;44:1581-2.