

Hepatitis fulminante por virus herpes simplex tipo 1

Leila Haddad, Federico Orozco, Guillermo Rosa Diez, Eduardo Mullen, Alejandra Valledor, Sebastián Marciano, Sonia Villarroel, Laura Barcan, Eduardo de Santibañez y Adrián Gadano

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 24 años, de sexo femenino, proveniente de Monte Grande, provincia de Buenos Aires, que ingresa en nuestro hospital derivada de otra institución por presentar fiebre, bradipsiquia y marcada elevación de transaminasas. No presenta antecedentes de relevancia excepto en los últimos diez días, cuando fue evaluada por un médico en su domicilio por presentar odinofagia, la cual fue interpretada como faringitis aguda bacteriana. Se le indicó tratamiento con penicilina vía oral. Por persistencia de los síntomas fue evaluada en el servicio de emergencias a las 48 horas rotándole el esquema antibiótico a amoxicilina/ac. clavulánico y adicionando además ibuprofeno por vía oral en dosis de 600 mg cada 8 horas. Al quinto día de iniciados los síntomas comenzó con fiebre persistente de 39 °C. Al noveno día consultó nuevamente tras haberse agregado dolor abdominal, por lo que se realizó un análisis inicial que mostró leucopenia de 2900/mm³, AST (TGO) 1850 UI/L, ALT (TGP) 1900 UI/L, tiempo de protrombina 44% y bilirrubina total normal. Se mantuvo conducta expectante. Al décimo día ingresó nuevamente en el servicio de emergencias por agregar bradipsiquia, ante lo cual, se decidió la derivación a nuestro hospital.

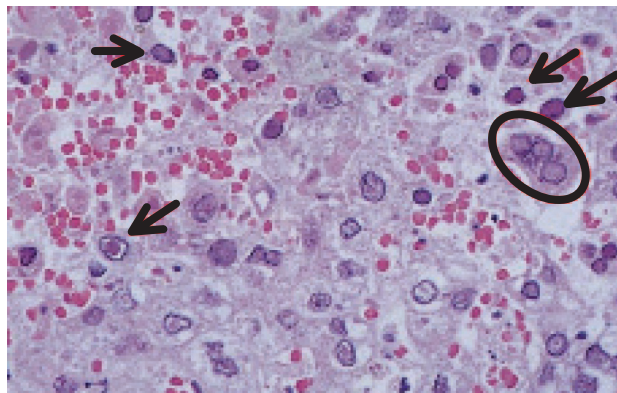
La paciente ingresa en el Hospital Italiano de Buenos Aires febril, bradipsíquica, sin asterixis ni ictericia, con mialgias generalizadas, tensión arterial 90/50 mmHg, frecuencia cardíaca 100/min, temperatura axilar 40 °C, saturación periférica de oxígeno 96%. Presenta fauces con lesiones eritematopultáceas, edema amigdalino severo, lesiones ampollares orales, hepatomegalia dolorosa sin esplenomegalia y los siguientes datos de laboratorio: hematocrito 36%, glóbulos blancos 2650/mm³, plaquetas 98 000/mm³, urea 76 mg/dL, creatinina 1.19 mg/dL, AST (TGO) 4450 UI/L, ALT (TGP) 5230 UI/L, bilirrubina total/dir 1.2/0.9 mg/dL, FAL 360 UI/L, tiempo de protrombina 17%, factor V 7%, factor VIII 120%. Se efectúa ecografía abdominal, la cual revela ascitis leve y hepatomegalia. Con diagnóstico de hepatitis fulminante se realiza evaluación pretrasplante hepático y es ingresada en lista de emergencia para trasplante. Las pruebas diagnósticas para

HBsAg, HBcAc, Elisa HCV, HIV, IgM HAV e inmunoserologías fueron negativas. La cupremia era normal y la ceruloplasmina, baja. Se realiza biopsia hepática por vía transyugular confirmando el diagnóstico de hepatitis herpética el mismo día de la biopsia (Figs. 1 y 2). El antígeno de herpes simplex 1 por inmunofluorescencia

Figura 1. Macroscopia del explante: hígado con focos de hemorragia y parénquima congestivo a nivel subcapsular.



Figura 2. Microscopia del explante. La histología hepática muestra inclusiones virales intranucleares (Cowdry tipo A), características del herpes virus (flechas).



directa, efectuado en la biopsia hepática, fue positivo así como la PCR para HSV (1+2). Se inició tratamiento con aciclovir 10 mg/kg/8h iv, pero evolucionó con progresión a encefalopatía hepática III/IV, presión intracraneal (PIC) de 30 mm Hg y anuria, por lo que se decide efectuar tratamiento con reemplazo hepático y renal extracorpóreo no biológico (PROMETHEUS) durante 6 horas (Fig. 3). El procedimiento es tolerado, sin descompensación hemodinámica. No hubo complicaciones atribuibles al tratamiento. Los valores de creatinina, ácido láctico, amoniemia y bilirrubina posteriores muestran un descenso significativo con respecto a los valores previos (Tabla 1) presentando también disminución de la PIC a 24 mm Hg. A las 10 horas de finalizado el tratamiento se recibe una oferta de un órgano isogrupo y la paciente es sometida a un trasplante hepático ortotópico.

DISCUSIÓN

La falla hepática se define por la incapacidad del hígado de realizar sus funciones normales, tales como detoxificación, biotransformación, excreción y síntesis, lo que da como resultado la acumulación de toxinas, responsables de las manifestaciones clínicas y de las complicaciones letales. La falla hepática aguda (FHA) se define como fulminante cuando el intervalo entre la aparición de ictericia y la encefalopatía es menor de 2 semanas y subfulminante si este supera las 2 semanas. Entre sus causas se destacan en nuestro país la etiología indeterminada, la secundaria a drogas y la autoinmune.

La hepatitis aguda por el virus herpes simplex (HSV) en pacientes inmunocompetentes es una enfermedad infrecuente¹ y muchas veces no considerada entre los diagnósticos diferenciales de hepatitis aguda o fulminante.

Las manifestaciones clínicas² suelen ser variables e incluyen fiebre (82%), dolor abdominal (33%), hepatomegalia (45%) y lesiones mucocutáneas sugestivas de HSV (57%).

TABLA 1. Comparación de laboratorios prerreemplazo y posreemplazo hepático extracorpóreo no biológico (PROMETHEUS).

PROMETHEUS	PRE	POST
Amonio (umol/L)	168	63
Bilirrubina total (mg/dL)	3.0	2.4
Factor (V %)	7	12
Plaquetas (mm ³)	95 000	99 000
A. láctico (mmol/L)	3.4	2.1
Albúmina (g/dL)	2.1	2.4
Creatinina (mg/dL)	2.15	1.13
Urea (mg/dL)	59	15
Na (mEq/L)	127	137

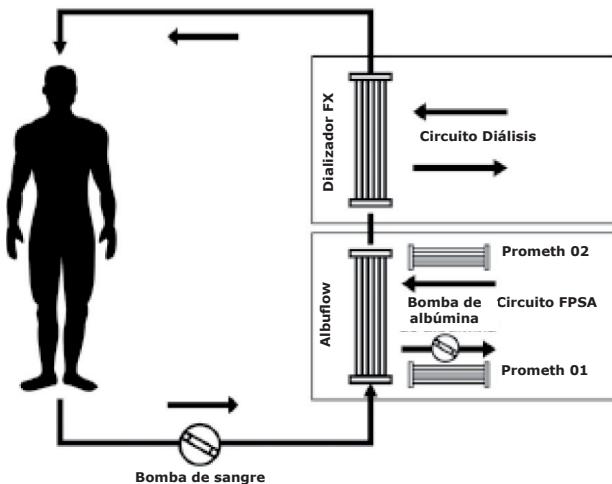
La ictericia es un hallazgo infrecuente y es bastante característico que los pacientes evidencien una elevación muy marcada de transaminasas con una elevación muy discreta de los niveles de bilirrubina.¹ Los datos de laboratorio incluyen alteración de las transaminasas con incremento de hasta 100 veces su valor normal,³ leucopenia (43%) y trombocitopenia (45%).

En su máxima expresión de severidad, la hepatitis herpética puede adoptar la forma evolutiva de hepatitis fulminante, la cual tiene una mortalidad superior al 80%, hecho que puede reducirse si se la diagnostica en forma temprana y se inicia rápidamente un tratamiento con aciclovir (10 mg/kg cada 8 horas por 7 a 14 días iv). Es por ello que la biopsia hepática debe ser considerada en forma temprana siempre que se sospeche este diagnóstico. La histopatología característica consiste en áreas de necrosis extensas, focos de hemorragia, infiltración leucocitaria mononuclear mínima o nula y la presencia de inclusiones virales (ADN) en el interior de los hepatocitos. Las pruebas inmunohistoquímicas para la detección de HSV pueden ser de utilidad, aunque es indispensable contar con la biopsia.

Una vez que el paciente con hepatitis fulminante es incluido en categoría de emergencia de lista de espera para trasplante hepático, la posibilidad de contar con un donante compatible puede surgir en pocas horas o en varios días. En la mayoría de los casos, si el paciente no es trasplantado rápidamente, la enfermedad progresa a falla multiorgánica, se desarrolla hipertensión endocraneana y la morbimortalidad es muy elevada. Aun bajo el mejor tratamiento médico que se pueda ofrecer actualmente, los pacientes con FHA presentan una elevada mortalidad, que oscila alrededor del 85% si no son trasplantados.

La sobrevida de estos pacientes si son sometidos a trasplante hepático es mayor del 65%. La escasez de órganos disponibles y la alta mortalidad asociada a

Figura 3. Esquema del PROMETHEUS. Combina una hemodiálisis convencional capaz de eliminar las sustancias hidrofílicas (dializador), con un circuito puesto en serie donde se realiza la fésis (*albuflow*) de albúmina del paciente y la adsorción (Prometh 01 y 02) de las sustancias unidas a ella; posteriormente la albúmina libre retorna al paciente.



esta entidad han determinado la necesidad de buscar nuevos tipos de tratamiento. Por esto en las últimas décadas han surgido distintas alternativas terapéuticas con el objetivo de que funcionen como "puente" al trasplante hepático.

Las técnicas de soporte hepático artificial son métodos que fueron ideados para el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda. Los distintos métodos de soporte hepático pueden agruparse en no biológicos y biológicos. Los primeros incluyen técnicas de aféresis, adsorción y distintas modalidades de diálisis (aisladas o combinadas), cuyo objetivo es extraer de la sangre o del plasma del paciente las sustancias tóxicas acumuladas. Los segundos agregan el uso de tejido hepático funcional (líneas celulares de

hepatocitos, hígado de cerdo, etc.), sumando a la función detoxificadora de los métodos no biológicos, las funciones sintéticas metabólicas y reguladoras del hígado.

Entre los sistemas no biológicos de soporte hepático artificial, Prometheus es el sistema detoxificador más recientemente desarrollado. Está formado por dos circuitos en serie (Fig. 3). El primero de ellos consiste en el fraccionamiento selectivo de la albúmina del paciente a través de un filtro especial (filtro *albuflow*); la albúmina separada (albuminoféresis) es entonces depurada de las sustancias unidas a ella, de manera directa a través de la adsorción realizada por dos cartuchos con resina específicos (Prometh 01 con resina neutra y Prometh 02 con resina de intercambio aniónico). Una vez detoxificada, la albúmina del paciente retorna al circuito sanguíneo, y se cierra el primer circuito. La sangre del paciente ingresa entonces en un filtro de alto flujo (dializador FX) donde se realiza la hemodiálisis, eliminándose las sustancias hidrofílicas (segundo circuito). El tratamiento de esta paciente con soporte hepático artificial mediante el sistema Prometheus logró estabilizarla, posibilitando de esta manera no solo que llegara al trasplante sino que lo hiciera en mejores condiciones.

CONCLUSIÓN

Si bien la hepatitis aguda por virus herpes simplex tipo 1 tiene baja prevalencia, muestra signos característicos como la presencia de hepatitis aguda sin ictericia, fiebre y leucopenia aun en ausencia de lesiones mucocutáneas. Su diagnóstico y tratamiento precoces mejoran el pronóstico de la enfermedad y la sobrevida del paciente.

La hepatitis fulminante es una patología infrecuente pero de alta morbimortalidad en ausencia de trasplante. En nuestra situación actual de carencia de órganos, el tratamiento con Prometheus en pacientes seleccionados permite estabilizarlos y mejorar sus condiciones para poder sobrellevar el trasplante.

REFERENCIAS

1. Fahy RJ, Crouser E, Pacht ER. Herpes simplex type 2 causing fulminant hepatic failure. *South Med J.* 2000;93(12):1212-6.
2. Kaufman B, Gandhi SA, Louie E, et al. Herpes simplex virus hepatitis: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1997;24(3):334-8.
3. Aboguddah A, Stein HB, Phillips P, et al. Herpes simplex hepatitis in a patient with psoriatic arthritis taking prednisone and methotrexate. Report and review of the literature. *J Rheumatol.* 1991;18(9):1406-12.
4. Sevilla J, Fernandez-Plaza S, Gonzalez-Vincent M, et al. Fatal hepatic failure secondary to acute herpes simplex virus infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26(10):686-8.
5. Klein NA, Mabie WC, Shaver DC, et al. Two patients successfully treated with acyclovir. *Gastroenterology.* 1991;100(1):239-44.