

Hepatitis por virus del grupo herpes

José M. Cisneros-Herreros y Marta Herrero-Romero

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

La primoinfección por los virus herpes simple (VHS), varicela-zóster (VVZ), citomegalovirus (CMV), herpesvirus humano 6 y virus de Epstein-Barr (VEB) ocasiona hepatitis generalmente leve y autolimitada en pacientes inmunocompetentes. La primoinfección por el VHS en neonatos y en embarazadas, y también por el VVZ en pacientes hematológicos y receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos puede causar una hepatitis fulminante sin las lesiones cutáneas características. En los receptores de trasplante hepático, la hepatitis es la expresión más común de la infección por CMV y sus manifestaciones son indistinguibles del rechazo agudo. La hepatitis persistente es una manifestación del síndrome de infección crónica activa por el VEB. La hepatitis fulminante por virus herpes tiene tratamiento eficaz si se inicia precozmente, para ello es necesario tener un alto grado de sospecha clínica e incluir los virus herpes en el diagnóstico diferencial de este síndrome.

Palabras clave: Hepatitis. Virus herpes simple. Virus varicela-zóster. Citomegalovirus. Virus Epstein-Barr.

Hepatitis due to herpes group viruses

In immunocompetent patients, primary infection by herpes simplex virus (HSV), varicella-zoster virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), human herpesvirus 6, and Epstein-Barr virus (EBV) generally produces mild, self-limited hepatitis. Primary infection by HSV in neonates and pregnant women, and infection by VZV in hematological and bone marrow recipients can cause fulminant hepatitis without characteristic skin lesions. In liver transplant recipients, hepatitis is the most common expression of CMV infection and the related symptoms are indistinguishable from those of acute rejection. Persistent hepatitis is a manifestation of the syndrome of active chronic infection by the EBV. Fulminating hepatitis due to herpes virus can be treated effectively if therapy is started early; hence, a high degree of clinical suspicion and inclusion of herpes virus in the differential diagnosis of this syndrome is necessary.

Key words: Hepatitis. Herpes simplex virus. Varicella-zoster virus. Cytomegalovirus. Epstein-Barr virus.

Introducción

Los virus de la gran familia *Herpesviridae* que producen hepatitis son el citomegalovirus (CMV) o herpesvirus humano 5; el virus de Epstein-Barr (VEB) o herpesvirus humano 4; el virus herpes simple (VHS) o herpesvirus humano 1; el virus varicela-zóster (VVZ) o herpesvirus humano 3, y el herpesvirus humano 6 (HHV6). Son virus con ADN y de gran tamaño (150 a 250 nm) que inducen enfermedad por destrucción directa de los tejidos, provocando una respuesta inmunitaria patológica, y/o facilitando la transformación neoplásica. La hepatitis está causada principalmente por el efecto citopático directo de los virus herpes. Los virus herpes tienen un tropismo celular específico, el VEB replica especialmente en los linfocitos, y los VHS y VVZ en el tejido epitelial. Los hepatocitos no son la diana de los virus herpes, por ello la hepatitis no es una manifestación característica de esta infección. Todos los virus herpes inducen tras la primoinfección del huésped una infección latente de por vida. Por ello los virus herpes pueden ocasionar enfermedad, incluida la hepatitis, en la infección primaria, tras la reactivación de la infección latente y también por reinfección con un nuevo virus. El tipo de infección y el estado inmunitario del paciente determinan la incidencia y la gravedad de las manifestaciones clínicas de la hepatitis. La morbilidad de la hepatitis es mayor en la primoinfección y en los pacientes inmunodeprimidos¹. En la tabla 1 se muestran los principales tipos de infección causados por los virus herpes causantes de hepatitis. A continuación revisaremos la hepatitis causada por los principales tipos de virus herpes.

Hepatitis por el virus herpes simple

La infección por los virus herpes simple tipos 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2) es muy común. La seroprevalencia del VHS-1 en la población adulta es del 50-90% y la del VHS-2 del 20-60%. La hepatitis no es una manifestación habitual de la infección por el VHS. Cuando se produce la expresión clínica es muy variada, extendiéndose desde la hepatitis aguda leve y asintomática de resolución espontánea, hasta la hepatitis fulminante de mal pronóstico. La hepatitis por el VHS, a diferencia de la producida por los virus de la hepatitis B y C, no evoluciona a la cronicidad².

En pacientes inmunocompetentes la hepatitis asintomática durante la primoinfección por el VHS es frecuente. El 14% de 86 adultos jóvenes con herpes genital agudo tenían una elevación moderada (< 2 veces la normalidad), y autolimitada de las transaminasas (normalización en 7 días en el 66% de los casos)³. Por el contrario la hepatitis fulminante es excepcional pero puede ocurrir y es necesario conocerlo porque tiene tratamiento curativo. En una revisión de 18 casos de hepatitis fulminante por VHS en pacientes inmunocompetentes sólo el 28% recibieron trata-

Correspondencia: Dr. J.M. Cisneros-Herreros.
Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.
Correo electrónico: cisnerosjm@telefonica.net

TABLA 1. Principales infecciones causadas por los virus herpes humanos

Virus herpes*	Pacientes inmunocompetentes		Pacientes inmunodeprimidos	Asociación con cáncer
	Infección primaria	Reactivación		
Herpes simple 1	Gingivostomatitis Queratoconjuntivitis Herpes cutáneo Herpes genital Encefalitis Hepatitis Infección neonatal	Herpes labial Queratoconjuntivitis Herpes cutáneo Encefalitis	Herpes labial Queratoconjuntivitis Herpes cutáneo Afectación visceral: encefalitis, mielitis, hepatitis , neumonitis, retinitis, diseminada	No
Herpes simple 2	Gingivostomatitis Queratoconjuntivitis Herpes cutáneo Herpes genital Encefalitis Meningitis Hepatitis Infección neonatal	Herpes genital Herpes cutáneo Meningitis	Herpes genital Queratoconjuntivitis Herpes cutáneo Afectación visceral: encefalitis, meningitis, mielitis, hepatitis , neumonitis, retinitis, diseminada	No
Varicela-zóster	Varicela Infección neonatal	Herpes zóster	Herpes zóster Afectación visceral: encefalitis, meningitis, mielitis, hepatitis , neumonitis, retinitis, artritis, diseminada	No
Citomegalovirus	Mononucleosis Infección congénita		Mononucleosis Afectación visceral: hepatitis , neumonitis, retinitis, gastroenterocolitis, diseminada	No
Herpes humano 6	<i>Roseola infantum</i> Fiebre y otitis media Encefalitis		Neumonitis, encefalitis, hepatitis , aplasia medular	No
Epstein-Barr	Mononucleosis Hepatitis persistente Encefalitis		Síndrome linfoproliferativos postrasplante, hepatitis	Linfoma de Burkitt, de Hodgkin Linfoma primario SNC Carcinoma nasofaríngeo Leiomiomasarcoma

*Los herpesvirus humanos 7 y 8 así como el herpesvirus B de los simios no producen hepatitis.
SNC: sistema nervioso central.

miento antiviral. La mayoría de los casos se produjeron durante la primoinfección y las principales manifestaciones clínicas fueron fiebre elevada e hipertransaminasemia marcada, leucocitopenia y trombocitopenia (66%). A destacar que presentaron las lesiones cutáneo mucosas características sólo el 44% de los pacientes. La mitad de los casos estaban causados por el VHS-1 y la otra por el VHS-2⁴. No se conocen los factores de riesgo que ocasionan el desarrollo de hepatitis fulminante. Se ha asociado con la administración de anestésicos inhalados pero la relación causal no ha sido confirmada⁵.

En embarazadas, neonatos, y en pacientes inmunodeprimidos la hepatitis fulminante por VHS es infrecuente, pero tiene gran interés por su gravedad y posibilidad de tratamiento curativo.

La hepatitis fulminante se ha descrito en embarazadas que adquieren la primoinfección durante el tercer trimestre. En el 50% de los casos no se acompaña de lesiones cutaneomucosas haciendo muy difícil el diagnóstico. La mortalidad maternal es elevada, del 39%⁶.

La hepatitis fulminante tras la infección primaria por VHS en los recién nacidos se manifiesta como una infección visceral diseminada con predilección por el sistema nervioso central (SNC) pero también pulmonar y articular. En una revisión de 11 casos de hepatitis fulminante

neonatal, siete por VHS1 y cuatro por VHS2, los síntomas comenzaron en la segunda semana de vida con pérdida de apetito y letargia y fueron tan inespecíficos que sólo 2 niños recibieron tratamiento con aciclovir intravenoso. Ambos fueron los únicos supervivientes⁷.

En los receptores de trasplante, especialmente de progenitores hematopoyéticos (TPH), pacientes con cáncer y pacientes con otros tipos de inmunodepresión celular, la inmunosupresión facilita la reactivación del VHS y en ocasiones se acompaña de una hepatitis sintomática incluida la hepatitis fulminante^{8,9}.

Las principales manifestaciones clínicas de la hepatitis fulminante por VHS en pacientes inmunodeprimidos son fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal, leucopenia, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada y marcada elevación de las transaminasas (tabla 2). El curso clínico suele ser tan brusco que se parece más a un shock séptico que al fallo hepático fulminante por virus hepatotropos⁹. Las lesiones cutáneas están presentes en la mitad de los pacientes, las genitales en el 31% de los casos, las orales en el 27% y ambas localizaciones en el 4%. Sólo en el 23% de los casos se establece diagnóstico *premortem*⁹. La mortalidad es muy elevada, entre el 39-82%^{6,7,9}.

El diagnóstico de hepatitis por el VHS se confirma en la biopsia hepática con la identificación del virus y la demos-

TABLA 2. Características clínicas de la hepatitis fulminante por el virus herpes simple en pacientes inmunodeprimidos⁹

Características clínicas (n = 52 pacientes)	Porcentaje
Fiebre	82
Lesiones cutáneas características	57
Dolor abdominal	33
Náuseas y vómitos	18
Trombocitopenia	45
Leucopenia	43
Coagulación intravascular diseminada	35
Mortalidad	80

tración de necrosis centrolobulillar con mínima participación portal e inclusiones virales características⁹. Para la identificación del VHS en las lesiones cutáneas la técnica diagnóstica de elección es la detección directa de antígeno, y en la biopsia hepática la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) por su mayor sensibilidad y rapidez¹⁰. También son útiles el análisis inmunohistoquímico con anticuerpos específicos frente a VHS y la microscopia electrónica⁹.

La infección por el VHS debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las hepatitis graves en pacientes con lesiones cutaneomucosas características y también en pacientes sin estas lesiones cuando no existe un diagnóstico, porque el tratamiento antiviral precoz mejora el pronóstico^{6,7,9,11}.

Aciclovir (5-10 mg/kg/i.v./8 h) es el tratamiento de elección de la hepatitis por VHS, aunque no hay estudios controlados. En los neonatos la dosis recomendada es de 20 mg/kg/i.v./8 h. Tres de 4 pacientes inmunocompetentes con hepatitis por VHS que recibieron tratamiento con aciclovir curaron, el paciente al que se le administró aciclovir después del sexto día, falleció⁴.

La resistencia a aciclovir del VHS es rara y limitada a los pacientes inmunodeprimidos, especialmente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y receptores de trasplante en profilaxis prolongada. En estos casos foscarnet (40 mg/kg/i.v./8 h) es el tratamiento de elección.

No se conocen medidas específicas de prevención de la hepatitis por VHS porque no se conocen factores de riesgo concretos de hepatitis. Parece lógico pensar que las medidas recomendadas para la prevención de la primoinfección por VHS serán útiles para evitar la hepatitis. En las embarazadas seropositivas para el VHS-2 no se ha demostrado mayor riesgo de infección neonatal por lo que no se recomienda la cesárea ni antivirales profilácticos¹². Sin embargo, la cesárea está recomendada cuando presentan lesiones herpéticas en la mucosa genital durante el momento del parto². Los recién nacidos de madres con infección reciente por el VHS tienen mayor riesgo de herpes neonatal. Las recomendaciones de expertos se dividen entre el inicio inmediato de aciclovir o, tras la demostración del virus en cultivos de vigilancia periódicos al neonato².

Hepatitis por el virus varicela-zóster

La hepatitis es una manifestación inusual de la infección por el VVZ. La mayoría de los casos están relacionados con la primoinfección o varicela y son asintomáticos y autolimitados. En un estudio de 786 niños y adolescentes con varicela, el 3,4% presentaron hepatitis (transaminasas

> 100 U/l), su evolución fue igual a la de los niños sin hepatitis y no se modificó por el tratamiento con aciclovir, normalizándose las alteraciones bioquímicas a los 28 días¹³.

En los pacientes inmunodeprimidos se han descrito casos de hepatitis fulminante por el VVZ, incluidos receptores de trasplante de órgano sólido^{14,15}, pacientes con sida¹⁶, pacientes con déficit de adenosina desaminasa¹⁷ y sobre todo pacientes con neoplasias hematológicas y receptores de TPH^{18,19}. En estos pacientes la hepatitis por VVZ se presenta al quinto mes postrasplante (rango amplio: 40 días-60 meses) y se caracteriza por la aparición de dolor abdominal que en ocasiones precede en 1-10 días a las lesiones cutáneas y tiene una elevada mortalidad (50%)¹⁹.

La hepatitis no es una complicación del herpes zóster, con la rara excepción de formas diseminadas en pacientes muy inmunodeprimidos.

El diagnóstico de hepatitis por el VVZ se realiza, en la mayoría de los casos, por la historia clínica y el examen físico que evidencian las lesiones cutáneo mucosas características de esta infección. Se requiere un alto grado de sospecha diagnóstica en los receptores de TPH sin lesiones cutáneas. La identificación del VVZ junto con la demostración de las características inclusiones virales en la biopsia hepática sirve para confirmar el diagnóstico. Para la identificación del VVZ en las lesiones cutáneas la técnica diagnóstica de elección es la detección directa de antígeno, y en la biopsia hepática la PCR¹⁰.

El síndrome de Reye debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de la hepatitis fulminante en pacientes con varicela. Este síndrome se inicia en la etapa final de la varicela y se manifiesta por vómitos, irritabilidad y disminución del nivel de conciencia, junto con elevación de las transaminasas, hiperglucemia, hemorragias e hiperamonemia. La administración de aspirina se ha relacionado con este síndrome por lo que está contraindicada en pacientes con varicela²⁰.

Aciclovir (10 mg/kg/i.v./8 h) es el tratamiento de elección de la hepatitis por VVZ. No se han estudiado medidas específicas para la prevención de la hepatitis por VVZ, por lo que son aplicables las medidas generales para prevenir la primoinfección por VVZ en pacientes inmunodeprimidos, incluidas el aislamiento de contacto y respiratorio, la administración de inmunoglobulina específica y la vacuna de la varicela. Esta vacuna está contraindicada en los receptores de TPH, en los que se han descrito casos de enfermedad diseminada y hepatitis tras su administración²¹.

Hepatitis por citomegalovirus

La infección por CMV es muy común en la población general con una seroprevalencia del 70-80% en individuos adultos, y tiene habitualmente un curso asintomático y autolimitado. La hepatitis es una manifestación habitual de la mononucleosis por CMV, la manifestación más común de la primoinfección por CMV en la población inmunocompetente. Se trata de una infección autolimitada que afecta a adultos jóvenes (29 años; rango 18-66) y que se manifiesta por fiebre prolongada con linfomonocitosis y hepatitis leve²². Sólo de forma excepcional se acompaña de hepatitis colestática y prolongada²³. La hepatitis por CMV afecta también a lactantes en los que tiene un curso agudo y autolimitado²⁴.

En los pacientes inmunodeprimidos la infección por CMV ocasiona mayor morbilidad, especialmente en los re-

ceptores de trasplante de órganos. En estos pacientes la hepatitis por CMV se manifiesta de tres formas principales: la hepatitis leve del síndrome viral agudo por CMV; la hepatitis en el contexto de la enfermedad diseminada, y la hepatitis en el trasplante hepático²⁵.

En los receptores de trasplante hepático la hepatitis es la manifestación más común de la infección por CMV. La incidencia de hepatitis sin profilaxis es del 2,1% siendo más frecuente en los receptores de alto riesgo (D+/R-) (5,2%) que en los receptores seropositivos (0,7%), y en los que reciben tratamiento con OKT3²⁶. La profilaxis con ganciclovir oral reduce la incidencia global de hepatitis (0,7%)²⁷. La hepatitis por CMV aparece en los primeros 2-3 meses postrasplante hepático y se caracteriza por fiebre alta y elevación de la bilirrubina y de las transaminasas que sin tratamiento pueden llevar al fracaso hepático. El diagnóstico es difícil porque las manifestaciones clínicas son indistinguibles del rechazo agudo. La biopsia hepática es la técnica que permite distinguir entre ambas enfermedades con seguridad. La relación de la hepatitis por CMV con complicaciones a largo plazo como el rechazo crónico y la supervivencia del injerto es controvertida²⁶.

Ganciclovir (5 mg/kg/i.v./8 h) durante 2-3 semanas es el tratamiento de elección de la hepatitis por CMV²⁸.

La infección congénita por CMV es una enfermedad grave que ocurre en el 1% de los recién nacidos y que puede producir hepatitis, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica y alteración del SNC²².

El diagnóstico de certeza de hepatitis por CMV precisa la demostración de la invasión tisular por el virus con la presencia de las células citomegálicas con inclusiones intranucleares basófilas de cromatina viral rodeadas de un halo que margina la cromatina celular al borde de la membrana nuclear (imagen en "ojo de búho")²². La detección del virus en el tejido por PCR o por técnicas de cultivo no es suficiente porque en los receptores de trasplante es frecuente la viremia por CMV asintomática²⁸.

Para la prevención de la enfermedad por CMV, incluida la hepatitis, en los receptores de trasplante se recomienda la profilaxis universal en los receptores de alto riesgo y el tratamiento anticipado en los restantes²⁸. La enfermedad tardía por CMV es una complicación de la profilaxis prolongada con ganciclovir o valganciclovir oral que se asocia a mortalidad y a riesgo de CMV resistentes²⁹.

Hepatitis por el virus herpes tipo 6

El HHV6 es un virus de distribución universal, que infecta a casi todos los niños menores de 2 años y que, al igual que otros herpesvirus, se mantiene en estado de latencia y es capaz de reactivarse tanto en pacientes sanos como en inmunocomprometidos. El HHV6 tiene dos variantes A y B, la variante A se ha relacionado más con la primoinfección en la lactancia, y la B con la infección en los pacientes inmunodeprimidos. La seroprevalencia en adultos es superior al 95%³⁰.

La única infección demostrada causada por el HHV6 es la *roseola infantum* o sexta enfermedad, que se caracteriza por fiebre de 3 días de duración seguida en el 20% de los casos de un exantema maculopapular que desaparece con rapidez siendo la hepatitis una complicación rara. El HHV6 se ha relacionado con otras enfermedades pero

dada su elevada seroprevalencia es difícil establecer si es el verdadero patógeno.

En este sentido se ha sugerido que la primoinfección por el HHV6 puede ser una causa frecuente de hepatitis fulminante no A no E. En un estudio de 15 casos con esta hepatitis se encontró el HHV6 en 12 (80%) de ellos sin otro diagnóstico alternativo³¹. En los receptores de trasplante la reactivación del HHV6 se produce durante el primer mes en el 50% de los receptores de TPH y en un tercio de los hepáticos, y se ha relacionado con diversos cuadros febriles, exantema, demora del prendimiento de la médula ósea, encefalitis y hepatitis. La hepatitis en los receptores de trasplante hepático puede causar la pérdida del injerto³⁰.

El diagnóstico de la infección por el HHV6 puede realizarse de forma directa, mediante el aislamiento del virus o la detección de expresión antigénica en las muestras, o bien, de forma indirecta, mediante la demostración de una seroconversión y/o mediante la detección de anticuerpos IgM específicos. El principal problema es que no existe acuerdo sobre los criterios diagnósticos de infección, infección activa y enfermedad por este virus¹⁰.

En los pacientes inmunocompetentes la infección por el HHV6 es autolimitada y no requiere tratamiento. En los pacientes inmunodeprimidos el tratamiento parece necesario. Ganciclovir o su análogo, valganciclovir tienen actividad *in vitro* y han sido utilizados en casos clínicos aislados con éxito, al igual que foscarnet. Ambos comparten su actividad frente a CMV, lo que es una ventaja terapéutica pues el período de máximo riesgo de enfermedad por ambos *betaherpesvirus* se solapa en los primeros 3 meses postrasplante, siendo algo más precoz el HHV6³⁰.

Hepatitis por el virus de Epstein-Barr

El VEB infecta a gran parte de la población mundial. La seroprevalencia del VEB en la población adulta es superior al 90%. Al igual que el resto de los *Herpesviridae* el VEB tiene la facultad de generar infecciones latentes, y como los *Gammaherpesviridae* especial tropismo por los linfocitos B y capacidad para inmortalizar distintos fenotipos celulares. Se transmite a través de la saliva, de forma infrecuente por vía parenteral, e incluso por vía sexual. La mayoría de los linfocitos B infectados son rápidamente eliminados por la respuesta celular inmunitaria, salvo una fracción que se diferencia en linfocitos B de memoria quiescentes y que contienen el genoma del VEB.

El VEB es la etiología de la mononucleosis infecciosa con anticuerpos heterófilos positivos, y se ha asociado con el desarrollo de neoplasias, incluyendo el linfoma de Burkitt, la enfermedad linfoproliferativa postrasplante, el linfoma de Hodgkin, el linfoma primario del SNC, linfomas en pacientes con sida y el carcinoma nasofaríngeo. La incidencia y manifestaciones clínicas de la infección por el VEB varían dependiendo del grado de inmunocompetencia³².

La mononucleosis infecciosa es una enfermedad muy común causada por la primoinfección por el VEB. Se manifiesta por fiebre, dolor de garganta, adenopatías laterocervicales y alteraciones analíticas características, entre las que destacan los anticuerpos heterófilos, la linfomonocitosis periférica con linfocitos atípicos y la elevación moderada de las transaminasas. El cuadro clínico se resuelve en 2 a 3 semanas de forma espontánea, curando sin secuelas.

TABLA 3. Principales características clínicas de las hepatitis por virus del grupo herpes

Virus	Tipo de hepatitis	Características clínicas
Herpes simple	Hepatitis leve y autolimitada	Frecuente en la primoinfección (14%)
	Hepatitis fulminante	Población en riesgo: embarazadas, neonatos y pacientes con déficit de inmunidad celular Ausencia de lesiones características en la mitad de los casos Curable con tratamiento precoz con aciclovir
Varicela-zóster	Hepatitis leve y autolimitada	Frecuente en la varicela (3,4%)
	Hepatitis fulminante	Población en riesgo: receptores de TPH, con neoplasias hematológicas, con sida, con otros déficit de inmunidad celular Frecuente la ausencia de lesiones cutáneas al inicio del cuadro Curable con tratamiento precoz con aciclovir
Citomegalovirus	Hepatitis leve y autolimitada	Frecuente en la mononucleosis
	Hepatitis leve a moderada	Frecuente en el síndrome viral agudo en receptores de trasplante Recomendado el tratamiento con ganciclovir
	Hepatitis del injerto	Frecuente en los receptores de trasplante hepático de alto riesgo (5%) Difícil de distinguir del rechazo agudo Recomendado el tratamiento con ganciclovir Medidas de prevención eficaces
Herpes humano 6	Hepatitis leve y autolimitada	Rara en la <i>roseola infantum</i>
	Hepatitis del injerto	En receptores de trasplante hepático Ausencia de criterios diagnósticos definitivos Aconsejado el tratamiento con ganciclovir
Epstein-Barr	Hepatitis leve y autolimitada	Muy frecuente en la mononucleosis (90%)
	Hepatitis persistente	Asociada al síndrome de infección crónica activa por el VEB Mal pronóstico a medio plazo
	Hepatitis fulminante	Tras la primoinfección en pacientes con la enfermedad de Duncan Mal pronóstico a corto plazo

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; VEB: virus de Epstein-Barr.

La edad determina la intensidad de las manifestaciones clínicas, suele ser asintomática en los niños y muy sintomática en adolescentes y adultos jóvenes. La hepatitis es una manifestación común de la mononucleosis infecciosa. Afecta al 90% de los pacientes, se caracteriza por una elevación moderada de las enzimas hepatocelulares, dos a tres veces por encima del límite superior de la normalidad, y ocasionalmente de la bilirrubina (9%). Tiene un curso benigno y autolimitado sin progresión a la cronicidad³². De forma excepcional se han descrito casos de fallo hepático fulminante como sucede en el síndrome de Duncan. Se trata de una rara enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X y caracterizada por el desarrollo de fracaso hepático en varones jóvenes con historia familiar de fracaso hepático, linfoma, déficit de inmunoglobulinas o pancitopenia tras la primoinfección por el VEB y uniformemente fatal³³. El diagnóstico de la hepatitis por el VEB es fácil en la mononucleosis infecciosa típica mediante la detección en el suero de anticuerpos heterófilos o, la presencia de anticuerpos específicos frente al VEB. La hepatitis persistente es una manifestación del síndrome de infección crónica activa por el VEB. Este síndrome se define por cuatro criterios: *a*) enfermedad prolongada, de más de 3 meses tras la primoinfección por el VEB, incluyendo fiebre, hepatitis persistente, linfadenopatías, hepatosplenomegalia, pancitopenia, uveítis, neumonía intersticial o hipersensibilidad

a las picaduras de mosquito; *b*) títulos elevados de anticuerpos frente al VEB (IgG anti-VCA [$> 1:5.120$] y anti-EA [$> 1:612$]), persistencia de IgA frente a esos mismos complejos antigénicos y ausencia de anticuerpos anti-EBNA-1, junto a la demostración del ADN del VEB en los tejidos enfermos o en sangre periférica; *c*) evidencia histológica de afectación de órgano, neumonitis, uveítis, síndrome hemofagocítico, linfadenitis o hepatitis persistente, y *d*) ausencia de alteración inmunológica previa o reciente a la infección que pueda explicar las alteraciones^{10,34}. El pronóstico de los pacientes con este síndrome es malo, con una mortalidad del 43% a los 11 años de la infección aguda³⁴.

El síndrome linfoproliferativo postrasplante asociado al VEB se produce por una proliferación descontrolada de linfocitos B infectados por el VEB y facilitada por el tratamiento inmunosupresor. Los pacientes con este síndrome que aparece entre los 6 y los 17 meses postrasplante, tienen síntomas similares a la mononucleosis infecciosa con fiebre e infiltración linfomatosa de adenopatías, hígado, bazo, médula ósea, pulmón, intestino o SNC. La afectación hepática es infiltrativa por lo que no ocasiona hepatitis³⁵.

El tratamiento de la hepatitis por el VEB en la mononucleosis es sintomático. En los pacientes con la enfermedad de Duncan se ha descrito la curación de 2 casos que tratados con rituximab³³.

En la tabla 3 se muestran las principales características clínicas de las hepatitis producidas por los virus del grupo herpes.

Bibliografía

1. Straus SE. Introduction to herpesviridae. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principle and practice of infectious diseases*. 6ª ed. Vol. 2. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 1756-62.
2. Corey L. Herpes simplex virus. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principle and practice of infectious diseases*. 6ª ed. Vol. 2. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 1762-80.
3. Minuk GY, Nicolle LE. Genital herpes and hepatitis in healthy young adults. *J Med Virol*. 1986;19:269-75.
4. Farr RW, Short S, Weissman D. Fulminant hepatitis during herpes simplex virus infection in apparently immunocompetent adults: report of two cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 1997;24:1191-4.
5. Douglas HJ, Eger EI, Biava CG, Renzi C. Hepatic necrosis associated with viral infection after enflurane anesthesia. *N Engl J Med*. 1977;296:553-5.
6. Kang AH, Graves CR. Herpes simplex hepatitis in pregnancy: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*. 1999;54:463-8.
7. Verma A, Dhawan A, Zuckerman M, Hadzic N, Baker AJ, Mieli-Vergani G. Neonatal herpes simplex virus infection presenting as acute liver failure: prevalent role of herpes simplex virus type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:282-6.
8. Johnson JR, Egaas S, Gleaves CA, Hackman R, Bowden RA. Hepatitis due to herpes simplex virus in marrow-transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1992;14:38-45.
9. Kaufman B, Gandhi SA, Louie E, Rizzi R, Illei P. Herpes simplex virus hepatitis: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1997;24:334-8.
10. Pérez JL, Gimeno C, Navarro D, Navarro M. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por herpes virus. Procedimientos en microbiología clínica 8ª Recomendaciones de la SEIMC, 2005. Disponible en: <http://www.seimc.org/protocolos/microbiologia/>
11. Sharma S, Mosunjac M. Herpes simplex hepatitis in adults: a search for muco-cutaneous clues. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:697-704.
12. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA*. 2003;289:203-9.
13. Feldman S, Crout JD, Andrew ME. Incidence and natural history of chemically defined varicella-zoster virus hepatitis in children and adolescents. *Scand J Infect Dis*. 1997;29:33-6.
14. Kusne S, Pappo O, Manes R, Pazin G, Carpenter B, Fung JJ, et al. Varicella-zoster virus hepatitis and a suggested management plan for prevention of VZV infection in adult liver transplant recipients. *Transplantation*. 1995;60:619-21.
15. Os I, Strom EH, Stenehjem A, Gudmundsdottir H, Langberg H, Draganov B, et al. Varicella infection in a renal transplant recipient associated with abdominal pain, hepatitis, and glomerulonephritis. *Scand J Urol Nephrol*. 2001;35:330-3.
16. Soriano V, Bru F, González-Lahoz J. Fatal varicella hepatitis in a patient with AIDS. *J Infect*. 1992;25:107.
17. Ghaffar F, Carrick K, Rogers BB, Margraf LR, Krisher K, Ramilo O. Disseminated infection with varicella-zoster virus vaccine strain presenting as hepatitis in a child with adenosine deaminase deficiency. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:764-6.
18. Mantadakis E, Anagnostatou N, Danilatou V, Markaki EA, Spanaki AM, Briassoulis G, et al. Fulminant hepatitis due to varicella zoster virus in a girl with acute lymphoblastic leukemia in remission: report of a case and review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27:551-3.
19. Muñoz L, Balmana J, Martino R, Sureda A, Rabella N, Brunet S. Dolo abdominal como forma de presentación de infección visceral por el virus varicela zóster en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Med Clin (Barc)*. 1998;111:19-22.
20. Caksen H, Guler E, Alper M, Ustunbas HB. A fatal case of Reye syndrome after varicella and ingestion of aspirin. *J Dermatol*. 2001;28:286-7.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplantation*. 2000;6:705-6.
22. Pérez JL, Cisneros JM. Infecciones por citomegalovirus. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Editorial Panamericana; 2006. p. 747-57.
23. Serna-Higuera C, González-García M, Milicua JM, Muñoz V. Acute cholestatic hepatitis by cytomegalovirus in an immunocompetent patient resolved with ganciclovir. *J Clin Gastroenterol*. 1999;29:276-7.
24. Shibata Y, Kitajima N, Kawada J, Sugaya N, Nishikawa K, Morishima T, et al. Association of cytomegalovirus with infantile hepatitis. *Microbiol Immunol*. 2005;49:771-7.
25. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10:86-124.
26. Seehofer D, Rayes N, Tullius SG, Schmidt CA, Neumann UP, Radke C, et al. CMV hepatitis after liver transplantation: incidence, clinical course, and long-term follow-up. *Liver Transpl*. 2002;8:1138-46.
27. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ, O'Grady J, Pescovitz MD, Lyman S, et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. The Oral Ganciclovir International Transplantation Study Group. *Lancet*. 1997;350:1729-33.
28. Torre-Cisneros J, Fortún J, Aguado JM, De la Cámara R, Cisneros JM, Gavalda J, et al. Recomendaciones GESITRA-SEIMC y RESITRA sobre prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:424-37.
29. Paya C, Humar A, Domínguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4:611-20.
30. De Bolle L, Naesens L, De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:217-45.
31. Harma M, Hockerstedt K, Krogerus L, Lautenschlager I. Pretransplant human herpesvirus 6 infection of patients with acute liver failure is a risk factor for post-transplant human herpesvirus 6 infection of the liver. *Transplantation*. 2006;81:367-72.
32. Johannsen EC, Schooley RT, Kaye KM. Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis). En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principle and practice of infectious diseases*. 6ª ed. Vol. 2. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 1801-20.
33. Milone MC, Tsai DE, Hodinka RL, Silverman LB, Malbran A, Wasik MA, et al. Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. *Blood*. 2005;105:994-6.
34. Kimura H, Morishima T, Kanegane H, Ohga S, Hoshino Y, Maeda A, et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis*. 2003;187:527-33.
35. Nuckols JD, Baron PW, Stenzel TT, Olatidoye BA, Tuttle-Newhall JE, Clavien PA, et al. The pathology of liver-localized post-transplant lymphoproliferative disease: a report of three cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:733-41.

NOTA

Los artículos publicados en la sección "Formación Médica Continuada" forman parte de grupos temáticos específicos (antibiograma, antimicrobianos, etc.). Una vez finalizada la publicación de cada tema, se irán presentando al Sistema Español de Acreditación de la Formación Médica Continuada (SEAFORMEC) para la obtención de créditos.

Una vez concedida la acreditación, esta se anunciará oportunamente en la Revista y se abrirá un período de inscripción gratuito para los socios de la SEIMC y suscriptores de la Revista, al cabo del cual se iniciará la evaluación, durante un mes, que se realizará a través de la web de Ediciones Doyma.

ANEXO 1. Hepatitis por virus del grupo herpes

- 1. Uno de los siguientes virus del grupo herpes no produce hepatitis:**
 - a) Virus herpes simple tipo 1.
 - b) Virus herpes simple tipo 2.
 - c) Virus varicela-zóster.
 - d) Citomegalovirus.
 - e) Todos los anteriores.
- 2. Sobre la hepatitis por virus del grupo herpes una de las siguientes afirmaciones es falsa:**
 - a) Los hepatocitos no son una célula diana de los virus del grupo herpes.
 - b) El tipo de infección, primaria frente a secundaria, determina las manifestaciones clínicas de la hepatitis.
 - c) El estado inmunitario del paciente determina también las manifestaciones clínicas de la hepatitis.
 - d) En los pacientes inmunodeprimidos la hepatitis por los virus del grupo herpes ocasiona mayor morbimortalidad.
 - e) Todas las anteriores son ciertas.
- 3. Una de las siguientes afirmaciones de la hepatitis por el virus herpes simple es falsa:**
 - a) Es una manifestación habitual de la infección por este virus.
 - b) Generalmente tiene un curso asintomático y autolimitado.
 - c) La hepatitis fulminante es una forma de presentación clínica inusual.
 - d) Evolucionan a la cronicidad en el 10% de los casos.
 - e) Está producida tanto por el virus herpes simple tipo 1 como por el virus herpes simple tipo 2.
- 4. En la hepatitis fulminante por el virus del herpes simple es falsa una de las siguientes afirmaciones:**
 - a) Afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos, embarazadas y neonatos.
 - b) Es excepcional en pacientes inmunocompetentes.
 - c) En el 90% de los casos se acompaña de las lesiones cutaneomucosas características de la infección por el virus del herpes simple.
 - d) La mortalidad es muy elevada.
 - e) El tratamiento precoz con aciclovir puede ser curativo.
- 5. La hepatitis por el virus varicela-zóster tiene una de las siguientes características:**
 - a) Es una manifestación que aparece en más del 50% de los casos de infección por este virus.
 - b) Tiene un curso prolongado con tendencia a la cronicidad.
 - c) Es más frecuente y más grave en los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos.
 - d) Es una complicación más habitual del herpes zóster que de la varicela.
 - e) Las lesiones cutáneas características están presentes en el 100% de los casos.
- 6. La hepatitis por citomegalovirus se caracteriza por una de las siguientes afirmaciones:**
 - a) Es una manifestación común de la primoinfección por este virus que acompaña a la mononucleosis característica.
 - b) Se manifiesta de forma leve y autolimitada en la infección por este virus en la población sana.
 - c) Es la manifestación clínica más común de la enfermedad por citomegalovirus en los receptores de trasplante hepático.
 - d) En los receptores de trasplante hepático se manifiesta como una hepatitis leve, como una hepatitis del injerto o como una hepatitis en el contexto de una enfermedad diseminada.
 - e) Todas las anteriores son ciertas.
- 7. De la hepatitis por citomegalovirus en los receptores de trasplante hepático es falsa una de las siguientes afirmaciones:**
 - a) La incidencia de hepatitis es del 2% en los receptores que no realizan profilaxis.
 - b) La incidencia es mayor entre los receptores seronegativos para citomegalovirus con donante seropositivo.
 - c) La hepatitis aparece en después del tercer mes postrasplante.
 - d) Las manifestaciones clínicas de la hepatitis son indistinguibles del rechazo del injerto.
 - e) Sin tratamiento puede causar un fallo hepático.
- 8. Sobre el diagnóstico de la hepatitis por citomegalovirus en los receptores de trasplante hepático es cierto que:**
 - a) La detección del virus por PCR en el tejido hepático establece la certeza diagnóstica.
 - b) La detección del virus por cultivo en el tejido hepático establece la certeza diagnóstica.
 - c) La detección de replicación del virus en sangre mediante el test de la antigenemia o la PCR junto con un cuadro clínico compatible confirma el diagnóstico.
 - d) La demostración de las características células con inclusiones intracitoplásmicas en el tejido hepático establece la certeza diagnóstica.
 - e) Todas las anteriores son falsas.
- 9. La hepatitis por el virus del herpes tipo 6 se caracteriza por una de las siguientes afirmaciones:**
 - a) Es una manifestación habitual de la infección por este virus.
 - b) La primoinfección por este virus se ha descrito como posible etiología de la hepatitis fulminante no-A-no-E.
 - c) En los receptores de trasplante hepático es una causa de hepatitis después del tercer mes postrasplante.
 - d) No existe tratamiento específico.
 - e) Todas son correctas.
- 10. Sobre la hepatitis por el virus de Epstein-Barr es cierto que:**
 - a) Se produce en el 90% de los pacientes con mononucleosis por este virus.
 - b) Tiene un curso benigno y autolimitado.
 - c) Se han descrito casos de evolución fulminante en el síndrome de Duncan.
 - d) La hepatitis persistente es una manifestación del síndrome de infección crónica activa por este virus.
 - e) Todas las anteriores son ciertas.