

## **Infección por *Orthohepevirus C* como causa emergente de hepatitis aguda en España: primera comunicación de casos en Europa**

**Referencia original:** Rivero-Juarez A, Frias M, Perez AB, Pineda JA, Reina G, Fuentes-Lopez A, Freyre-Carrillo C, Ramirez-Arellano E, Alados JC, Rivero A, For the HEPAVIR and GEHEP-014 Study Groups, *Orthohepevirus C* infection as an emerging cause of acute hepatitis in Spain: first report in Europe, *Journal of Hepatology* (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.01.028>.

### **Resumen**

La práctica totalidad de las infecciones por el virus de la hepatitis E (VHE) diagnosticadas en España son zoonosis causadas por el genotipo 3 (VHE-A3). Los genotipos de este virus (del VHE-A1 al VHE-A8) clínicamente relevantes en los humanos pertenecen a la especie A del género *Orthohepevirus*; las infecciones producidas por las otras especies (B, C y D) de *Orthohepevirus*, parecían limitarse a sus diferentes animales hospedadores. La reciente descripción de casos de hepatitis en humanos relacionados con *Orthohepevirus C* (VHE-C1 de la rata), la mayoría detectados en Hong Kong, así como la identificación de este virus en roedores de nuestro país, justifican que los autores de este estudio realicen una búsqueda de este virus en pacientes con hepatitis aguda.

Para ello, se analizan retrospectivamente 276 muestras de suero, pertenecientes a dos cohortes de pacientes seguidas en un estudio multicéntrico español entre enero de 2018 y septiembre de 2021, para detectar ARN de *Orthohepevirus C*. La primera cohorte incluyó 169 pacientes con hepatitis aguda sin diagnóstico etiológico (no virus hepatotropos A, B, C, o E, ni CMV o VEB). La segunda cohorte incluyó pacientes diagnosticados de infección aguda por VHE. En el diagnóstico de la infección por VHE, se emplearon enzimoimmunoensayos serológicos comerciales y la determinación de ARN-VHE-A, mediante una RT-PCR pangenotípica desarrollada por uno de los grupos de investigadores. Para la detección molecular de la infección por *Orthohepevirus C* (ARN-VHE-C), se realizó una RT-PCR anidada previamente evaluada.

En la cohorte 1, (169 pacientes, 64,4% hombres, edad mediana 43 años, ALT mediana 157 U/L, RIQ 101-601) se detectó ARN de *Orthohepevirus C* en dos pacientes (1,18 %; IC del 95 %: 0,2-3,8). En la cohorte 2, (98 individuos, 68,3% hombres, edad mediana 45 años, ALT mediana 131 U/L, RIQ 37-435), 58 mostraron ARN-VHE detectable, mientras que 40 solo mostraron positividad para anticuerpos IgM. Entre los que solo tenían anticuerpos IgM, se detectó ARN de *Orthohepevirus C* en un individuo (2,5 %; IC del 95 %: 0,06-13,1). Las variantes de *Orthohepevirus* detectadas eran consistentes con el genotipo C1. La infección en dos pacientes resultó en una hepatitis aguda leve autolimitada; el tercer caso cursó como hepatitis aguda grave, falleciendo por insuficiencia hepática y renal.

Los autores concluyen que la prevalencia obtenida en el estudio sugiere que el *Orthohepevirus C* puede ser una enfermedad emergente en Europa.

### **Comentario**

La confirmación de infecciones por *Orthohepevirus C* relacionadas con enfermedades sintomáticas en humanos en 2018, reabrió la -larga y llena de sorpresas- historia del VHE. En este trabajo, se notifican los primeros casos de hepatitis relacionados con *Orthohepevirus C1* en Europa.

Estas infecciones evaden el diagnóstico serológico y molecular actualmente disponible en la hepatitis E. De momento, su diagnóstico quedará limitado a laboratorios de investigación o de referencia que puedan diseñar protocolos de PCR como el que se describe en este trabajo. Con respecto al diagnóstico indirecto, se ha documentado en este (en 1 de los 3 pacientes) y otros estudios la existencia de reactividad cruzada con alguna de las técnicas serológicas comerciales empleadas en la detección de IgM anti-VHE. Aunque queda por determinar la sensibilidad de las diferentes técnicas serológicas disponibles en el mercado, es previsible que sea limitada, por tratarse de ensayos diseñados en base a antígenos de genotipos (VHE-A1 y VHE-A3) de *Orthohepevirus A*, genética (homología de 50-60%) y antigénicamente diferentes a los genotipos de *Orthohepevirus C*.

Aunque uno de los pacientes de este trabajo presentó una hepatitis aguda con evolución fatal, el patrón mixto de afectación hepática, así como la enfermedad

de base del paciente (cáncer metastásico), no permiten dilucidar si fue la infección el factor determinante de esta mala evolución. De los pocos casos (17, más los 3 aquí presentados) comunicados en la literatura, se puede concluir que, al igual que VHE-A, VHE-C1 generalmente causa hepatitis autolimitada en personas inmunocompetentes e infecciones persistentes en inmunodeprimidos (el 43% de la hepatitis E en pacientes inmunocomprometidos en un estudio de Hong Kong).

Este y otros estudios epidemiológicos publicados (en cohortes poblacionales de humanos y en animales -sobre todo ratas- que actúan de reservorio) de *Orthohepevirus C*, sugieren que esta zoonosis tiene una difusión global y demuestran que deberán establecerse estrategias *One Health* para explorar el reservorio animal completo, la transmisión entre especies y la diversidad genética de los hepevirus que amenazan potencialmente a los humanos.

A nivel clínico, hasta disponer de técnicas comerciales, los esfuerzos diagnósticos (a través de laboratorios de referencia o protocolos moleculares caseros) deberán focalizarse en los pacientes inmunodeprimidos con hepatitis aguda o alteración crónica de transaminasas.

Alfredo Pérez Rivilla

Servicio de Microbiología.

Hospital Universitario 12 de Octubre.

Madrid