ACIN
ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE INFECTOLOGÍA

infectio

REPORTE DE CASO

Reactividad cruzada entre la infección por el virus de la hepatitis E y los virus de la familia herpesviridae: presentación de un caso

Manuel Ruiz-Artero[1,*], Elena Pizarro-Peña[2], Carmen García-Rabaneda[3], Inmaculada Ruiz-Artero[4], Félix Gascón-Luna[5]

Resumen

Un paciente varón de 76 años con antecedentes de hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia acude a urgencias por ictericia de tres días sin fiebre ni dolor abdominal. Se realizan estudios complementarios, incluyendo TAC abdominal sin hallazgos relevantes y análisis de sangre con alteraciones hepáticas significativas. La serología muestra positividad para IgG e IgM de virus de la varicela-zóster, Epstein-Barr y herpes simple 1+2, generando sospecha de reactividad cruzada. Tras repetir las pruebas en otra muestra se confirma la serología por lo que se amplia por parte del laboratorio otros posibles causantes de hepatitis. Se detecta IgM e IgG y ARN del virus de la hepatitis E (VHE), confirmando hepatitis E aguda con patrón colestásico. La reactividad cruzada entre los virus Herpesviridae y VHE puede dificultar el diagnóstico, requiriendo confirmación con PCR o carga viral. Este caso destaca la importancia de la interpretación cuidadosa de pruebas serológicas y la colaboración interdisciplinaria para evitar diagnósticos erróneos y tratamientos inadecuados.

Palabras Clave: Anticuerpos; Hepatitis E; Herpesviridae; Reactividad cruzada.

Cross-reactivity between hepatitis E virus infection and viruses of the Herpesviridae family: case report

Abstract

A 76-year-old male patient with a history of hypertension, diabetes, and hypercholesterolemia presented to the emergency department with three days of jaundice, without fever or abdominal pain. Complementary studies, including an abdominal CT scan, showed no relevant findings; however, blood tests revealed significant hepatic alterations. Serology was positive for IgG and IgM of varicella-zoster virus, Epstein-Barr virus, and herpes simplex virus 1+2, raising the suspicion of cross-reactivity. After repeating the tests on a new sample, serology was confirmed, leading the laboratory to expand the testing for other potential causes of hepatitis. IgM, IgG, and RNA of hepatitis E virus (HEV) are detected, confirming acute hepatitis E with a cholestatic pattern. Cross-reactivity between Herpesviridae and HEV can complicate diagnosis, which requires confirmation through PCR or viral load testing. This case highlights the importance of careful interpretation of serological test results and interdisciplinary collaboration to prevent misdiagnosis and inappropriate treatment.

Keywords: Antibodies; Hepatitis E; Herpesviridae; Cross-reactivity.

Introducción

La reactividad cruzada en las pruebas serológicas es un desafío diagnóstico en enfermedades infecciosas, especialmente en infecciones virales con epítopos estructuralmente similares. En el caso de la familia Herpesviridae, se ha documentado que infecciones agudas por virus de Epstein-Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV) pueden generar falsos positivos en la detección de IgM para el virus de la hepatitis E (VHE), lo que puede conducir a errores diagnósticos y tratamientos inadecuados[1]. Sin embargo, en el presente caso ocurrió lo contrario: una infección por VHE generó reactividad cruzada que resultó en falsos positivos para herpesvirus.

Se describe un caso de un paciente con ictericia y alteraciones hepáticas, inicialmente con serología positiva para varios virus de la familia Herpesviridae. La repetición de pruebas y la detección de ARN de VHE confirmaron hepatitis E aguda con patrón colestásico, descartando una infección por herpesvirus. Este caso resalta la necesidad de confirmar diagnósticos

1 Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Valle de los Pedroches, Juan del Rey Calero, Pozoblanco (Córdoba), Andalucía, España. https://orcid.org/0009-0001-9849-3477
2 Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco (Córdoba), Andalucía, España https://orcid.org/0009-0001-6677-889X
3 Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco (Córdoba), Andalucía, España https://orcid.org/0000-0001-9290-1196
4 Servicio de bioquímica, Hospital Universitario de Guadalajara, Castilla la Mancha, España https://orcid.org/0009-0001-7141-5022
5 Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco (Córdoba), Andalucía, España https://orcid.org/0000-0002-4243-673X

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: manuel.ruiz.a.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido: 26/02/2025; Aceptado: 28/04/2025

Cómo citar este artículo: M. Ruiz-Artero, *et al.* Reactividad cruzada entre la infección por el virus de la hepatitis E y los virus de la familia herpesviridae: presentación de un caso. Infectio 2025; 29(3): 183-186

serológicos mediante técnicas moleculares como PCR, dada la posibilidad de reactividad cruzada[2]. La correcta interpretación de los resultados, junto con la colaboración interdisciplinaria entre clínicos y laboratorios, es clave para evitar diagnósticos erróneos y optimizar la atención del paciente[3].

Descripción del caso

Hombre de 76 años de edad, quien trabajó por 25 años en una mina de carbón, consumidor de 3 copas de vino al día. Los antecedentes personales mas destacados son: hipertensión, diabético e hipercolesterolemía.

Acude al servicio de urgencias por ictericia de 3 días de duración, no tiene clínica constitucional, ni dolor abdominal, sin fiebre, refiere que no toma productos de herbolario. Ha tenido algunas deposiciones diarreicas en los últimos días con nauseas ocasionales. En la exploración inicial el paciente se encuentra afebril, la frecuencia cardíaca es de 79 latidos/minuto y el abdomen es depresible, no doloroso a la palpación y no se observan organomegalías. Permanece consciente, hidratado y presenta un tinte ictérico en la mucosa y conjuntivas. Como pruebas complementarias, se le realiza un tac abdominal en el que no se encuentran alteraciones y una analítica de sangre que lo mas destacable se refleja en la tabla 1. Se decide el ingreso en planta.

A las 24 horas del ingreso, se realiza una analítica de control en la que solicitan autoinmunidad cuyos resultados son completamente negativos y una serología infecciosa cuyos resultados se especifican en la tabla 1. Ante la positividad de IgG e IgM del Virus de la varicela-zóster, Virus de Epstein-Barr, IgM del Virus del herpes simple 1+2, e IgG del Virus del herpes simple 1 y Citomegalovirus, se solicita nueva muestra para la verificación de los resultados siendo completamente iguales. Al tercer día de ingreso en planta, el paciente manifiesta una mejoría clínica pero no analítica ya que la bilirrubina (13,45 mg/dL), aspartato transaminasa (953U/L), alanina transaminasa (1358U/L) siguen aumentado con respecto al primer control. Se le realiza una ecografía abdominal, la conclusión es hígado de aspecto algo globuloso, a valorar en el contexto clínico posible hepatopatía y también contactan con el laboratorio para realizar una analítica de control. En ella se repite la serología y además se solicita carga viral de VEB con resultado negativo. Desde el laboratorio se añaden los anticuerpos del virus de la hepatitis E y se detectan IgM para VHE. Se contacta con el médico encargado del paciente para comunicarle los resultados y que se amplía el estudio de la IgG de VHE y carga viral de VHE. Con estos datos, se considera que el cuadro presentado es sugerente de Hepatitis E aguda y patrón colestasico, descartando otras causas comunes en la analítica. Con los resultados de la IgG VHE positivos y la detección de ARN de VHE se le diagnostica de Hepatitis E aguda.

El paciente presenta una evolución clínica favorable. Al momento del alta, se encuentra en buenas condiciones generales, sin dolor abdominal, sin signos de encefalopatía hepática y sin síndrome febril. Deambula de forma autónoma y sin limitaciones. Los estudios analíticos muestran función hepática en mejoría, con descenso progresivo de bilirrubina y sin evidencia de coagulopatía. Dado el curso clínico estable y la respuesta positiva al manejo instaurado, el pronóstico es favorable. Se recomienda seguimiento en consultas externas con control analítico periódico para valorar la continuidad de la mejoría y descartar recaídas.

Discusión del caso

La reactividad cruzada en la detección de anticuerpos producidos por la familia de los virus Herpesviridae puede ser un problema a la hora de establecer un diagnóstico acertado, debido a las similitudes estructurales de los epítopos entre estos virus[5,6]. Uno de los retos principales en el desarrollo de ensayos fiables es la identificación de estas proteínas virales que reaccionan con anticuerpos producidos frente a otros virus de la misma o incluso de distintas familias. Asimismo, se ha demostrado que las infecciones agudas por VEB o CMV producen falsos positivos en la detección de IgM de Hepatitis E por los métodos comerciales utilizados habitualmente en los laboratorios[4], y dado el compromiso hepático que implican las infecciones citadas, no es de extrañar que se solicite serología para todas ellas. No obstante, en el caso descrito se evidenció el fenómeno inverso: una infección por VHE generó resultados serológicos positivos para herpesvirus, lo que sugiere una posible reactividad cruzada en dirección contraria a lo descrito en la literatura.

Considerando la alta seroprevalencia de herpesvirus en concreto CMV y VVZ en la población general y la persistencia de anticuerpos IgM fuera de la fase aguda, la diferenciación entre reactividad cruzada, exposición previa o reactivación subclínica se vuelve aún más compleja. En el caso descrito, los resultados obtenidos en las muestras solicitadas de manera repetida generaron sospechas entre los facultativos del laboratorio sobre una posible falta de especificidad en la técnica utilizada (ELISA) para la detección de anticuerpos[4] ya que en el histórico del laboratorio, el paciente tenia analíticas previas en las que no se detectaban anticuerpos frente a estos virus.

Esta reactividad cruzada está ampliamente documentada desde los años 80 como bien demuestran Ndumbe y Levinski[2] y los mecanismos de neutralización de los anticuerpos frente a epítopos estructuralmente similares bien estudiados[3]. De hecho, esta similitud se aprovecha en pos de la creación de vacunas polivalentes, que tanto se utilizan actualmente en los calendarios de vacunación infantiles.

Volviendo al caso expuesto, es prácticamente obligado utilizar métodos de detección de material genético como la PCR o la cuantificación de la carga viral, si bien son objetivamente más costosos. A pesar de ello, la determinación de anticuerpos sigue siendo un método hegemónico en el diagnóstico de innumerables enfermedades de origen vírico y bacteriano,

Tabla 1. Analítica de sangre al ingreso, pasadas 24 horas, 96, horas y 7 días

Analito, unidades	Intervalo de referencia	Ingreso	24 Horas	96 Horas	7 Días
Glucosa, mg/dL	74 - 106	136	169	70	276
Bilirrubina total, mg/dL	0.30 - 1.20	10,73	11,33	13,45	9,58
Bilirrubina directa, mg/dL	< 0.30	8,19	9,16	10,43	7,51
Lactato deshidrogenasa U/L	120 - 246	533			240
Gamma glutamiltransferasa U/L	5 – 73	379	440	464	434
Aspartato transaminasa U/L	5 - 34	1021	492	953	244
Alanina transaminasaU/L	10 - 49	1116	1031	1338	916
Fosfatasa alcalina, U/L	46 - 116	196	162	151	
Ferritina, ng/mL	20.0 - 250	2287.7			
Ac(IgG) antinucleares	< 0.7	0.2			
Citomegalovirus, Ac(IgG) U/mL	>=15 Positivo		98,2		76,4
Citomegalovirus, Ac(IgM)			Negativo		Negativo
Virus del herpes simple 1, Ac(IgG)			Positivo		Positivo
Virus del herpes simple 2, Ac(IgG)			Negativo		Negativo
Virus del herpes simple 1+2, Ac(IgM)			Positivo		Positivo
Virus de la inmunodeficiencia humana 1+2, Ac+Ag p24			Negativo		Negativo
Virus de Epstein-Barr (Ag VCA), Ac(IgG)			Positivo		Positivo
Virus de Epstein-Barr (Ag VCA), Ac(IgM)			Positivo		Dudoso
Virus de la hepatitis A, Ac(IgM)			Negativo		Negativo
Virus de la hepatitis B (Ag c), Ac			Negativo		Negativo
Virus de la hepatitis B, Ag s			Negativo		Negativo
Virus de la hepatitis C, Ac			Negativo		Negativo
Virus de la hepatitis D, Ac					Negativo
Virus de la varicela-zóster, Ac(IgG)			Positivo		Positivo
Virus de la varicela-zóster, Ac(IgM)			Positivo		Positivo
Virus de la hepatitis E, Ac(IgG)					Positivo
Virus de la hepatitis E, Ac(IgG) (confirmación)					Positivo
Virus de la hepatitis E, Ac(IgM)					Positivo
Virus de la hepatitis E, Ac(IgM) (confirmación)					Positivo
Virus de la hepatitis E, detección ARN					Positivo
Detección ADN virus Epstein-Barr					Negativo

ya que, entre otras ventajas, nos proporcionan información sobre infección reciente o pasada, crucial en el manejo terapéutico de los pacientes. Sin embargo, es necesario poner el foco en la interpretación de los resultados, que pueden llevar a confusión y que en todos los casos requiere de personal cualificado, tanto clínicos como facultativos de laboratorio, para evitar errores en el diagnóstico que puedan desembocar en tratamientos inadecuados, mayor tiempo de hospitalización o complicaciones para el paciente. Por tanto, se hace aún más imprescindible la interacción interdisciplinar entre todos los servicios implicados en el diagnóstico con la correspondiente toma de medidas terapéuticas consensuada.

Como conclusión, el hallazgo principal de este estudio fue la reactividad cruzada inducida por el virus de la hepatitis E (VHE), que generó falsos positivos para virus de la familia Herpesviridae, como Epstein-Barr virus (VEB) y citomegalovirus (CMV). Esta reactividad cruzada puede generar confusión diagnóstica, particularmente en escenarios clínicos donde es fundamental identificar con precisión el agente etiológico. Para esclarecer este tipo de situaciones, se recomienda complementar las pruebas serológicas con estudios moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que permite detectar directamente el material genético del virus. A pesar de sus limitaciones, las pruebas serológicas siguen

siendo herramientas valiosas por su rapidez, bajo costo, accesibilidad y automatización. Finalmente, una comunicación fluida entre clínicos, radiólogos y personal de laboratorio es esencial para integrar adecuadamente los hallazgos clínicos, de imagen y de laboratorio, asegurando un abordaje diagnóstico integral y preciso ante sospechas de infección por VHE.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. No se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Protección de población vulnerable. Este estudio no ha incluido poblaciones vulnerables.

Confidencialidad. Se ha preservado la confidencialidad del paciente mediante la omisión de datos identificativos.

Privacidad. Los datos personales han sido tratados de forma anónima y respetando la privacidad del paciente, conforme a la normativa vigente en materia de protección de datos.

Financiación. Este estudio no ha recibido financiación externa.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos. Los autores no tienen agradecimientos que declarar.

Contribución de los autores. Escritura – borrador original: M.R.A., E.P.P.; Supervisión: I.R.A., F.G.L; Validación: F.G.L., C.G.R, M.R.A.; Redacción: revisión y edición: C.G.R, M.R.A., E.P.P, I.R.A. Todos los autores contribuyeron, leyeron y aprobaron la versión del manuscrito enviado.

Referencias

1. Fogeda M, de Ory F, Avellón A, Echevarría JM. Differential diagnosis of hepatitis E virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in patients with suspected hepatitis E. J Clin Virol [Internet]. 2009;45(3):259–61. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2009.05.022
2. Ndumbe, P. M., & Levinsky, R. J. (1985). Immunological cross-reactivities among three herpesviruses. Journal of immunological methods,83(2), 337–342. https://doi.org/10.1016/0022-1759(85)90255-8
3. Cairns, T. M., Fontana, J., Huang, Z. Y., Whitbeck, J. C., Atanasiu, D., Rao, S., Shelly, S. S., Lou, H., Ponce de Leon, M., Steven, A. C., Eisenberg, R. J., & Cohen, G. H. (2014). Mechanism of neutralization of herpes simplex virus by antibodies directed at the fusion domain of glycoprotein B.Journal of virology,88(5), 2677–2689. 4
4. Aslan AT, Balaban HY. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. World J Gastroenterol [Internet]. 2020;26(37):5543–60. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i37.5543
5. Huang S, Zhang X, Jiang H, Yan Q, Ai X, Wang Y, Cai J, Jiang L, Wu T, Wang Z, Guan L, Shih JW, Ng MH, Zhu F, Zhang J, Xia N. Profile of acute infectious markers in sporadic hepatitis E. PLoS One. 2010;5:e13560. doi: 10.1371/journal.pone.0013560
6. Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, Dalton HR. Hepatitis E virus infection. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17086. doi: 10.1038/nrdp.2017.86.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. J Hepatol. 2018;68:1256–1271. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.005
8. Riveiro-Barciela, M., Rodríguez-Frías, F., & Buti, M. (2012). Hepatitis E: Dimensión del problema en España.Gastroenterologia y hepatologia,35(10), 719–724. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.03.003
9. Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap. Infecciones por virus herpes simple. GPI 2017 [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria; 2017 [citado 15 de abril de 2025]. Disponible en: https://aepap.org/wp-content/uploads/2024/02/Infecciones-por-virus-herpes-simple.-GPI-2017.