

Hepatitis autoinmune con positividad mantenida al IgM VHA. ¿Son los marcadores serológicos fiables para descartar el diagnóstico de la hepatitis autoinmune?

D. del Pozo, A. Cano, E. Peña, J. Miquel, M.P. Valer, S. Alemán y J.L. Merino

Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 44 años remitida a nuestra consulta por cuadro de ictericia, coluria y acolia. Al revisar la historia clínica de la paciente se comprobó que el IgM frente al virus de la hepatitis A (VHA) era positivo 4 y 2 años antes, así como en el momento de ser visitada por nosotros. Usando el sistema de puntuación del Grupo Internacional para el Estudio de la Hepatitis Autoinmune, la paciente presentaba una puntuación de 16 sin tener en cuenta el marcador de la hepatitis VHA y de 13 si éste se tenía en cuenta. Probablemente la persistencia de este marcador viral a lo largo de tantos años se relaciona con la hipergammaglobulinemia policlonal existente en estos enfermos, por lo que pensamos que la inclusión de este anticuerpo como dato negativo en el diagnóstico de la hepatitis autoinmune debe realizarse con precaución.

AUTOIMMUNE HEPATITIS WITH PROLONGED IGM ANTIBODIES TO HAV. ARE SEROLOGICAL MARKERS RELIABLE IN RULING OUT A DIAGNOSIS OF AUTOIMMUNE HEPATITIS?

We present the case of a 44-year-old woman who was referred to us for jaundice, choluria and acholia. Review of the patient's clinical history revealed that tests for hepatitis A virus (HAV) IgM antibody had been positive 4 and 2 years previously and continued to be so. The patient showed a score of 16 in the International Autoimmune Hepatitis Group's system when the HAV marker was not taken into account and a score of 13 when this marker was taken into account. The persistence of this viral marker for so many years in such patients is probably associated with polyclonal hyper-

gammaglobulinemia. Consequently, we believe that the inclusion of this antibody as a negative datum in the diagnosis of autoimmune virus should be viewed with caution.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 387-389)

La hepatitis autoinmune es una enfermedad necroinflamatoria que afecta al parénquima hepático y que tiene etiología desconocida. Se caracteriza por presentar aumento de los valores de transaminasas, hipergammaglobulinemia e intensa actividad inflamatoria en la histología.

Su diagnóstico se basa en la combinación de datos clínicos, bioquímicos, serológicos e histológicos. Existe un sistema de puntuación para efectuar el diagnóstico de esta enfermedad^{1,2}. Para realizar el diagnóstico siguiendo este sistema hay que tener en cuenta, entre otros datos, la presencia de marcadores virales, lo que puntúa de manera muy negativa. Entre estos marcadores se encuentran los anticuerpos IgM frente al virus de la hepatitis A (VHA). Presentamos el caso de una enferma con hepatitis autoinmune que presentó positividad mantenida a este anticuerpo durante, al menos, 4 años, probablemente en relación con la hipergammaglobulinemia policlonal que presentaba.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 44 años de edad que fue seguida durante 4 años por el servicio de hematología de nuestro hospital por anemia ferropénica. La enferma no presentaba antecedentes de interés, salvo hipermenorrea y mastopatía fibroquística. Como antecedente familiar más importante tenía una tía que había fallecido por una cirrosis no etílica. Fue enviada a nuestra consulta por presentar un cuadro de fiebre, malestar general, ictericia, coluria y acolia, así como artralgias en las rodillas, las interfalángicas proximales y el carpo. Fue visitada en nuestras consultas 2 meses después del cuadro inicial y, en ese momento, la enferma refería, además de la ictericia, un aumento del perímetro abdominal, junto con edemas en las extremidades inferiores. En la exploración física destacaban los siguientes datos: ictericia de piel y mucosas, distensión abdominal con semiología de ascitis, edemas en las extremidades inferiores y múltiples arañas vasculares en las caras anterior y posterior del tórax.

Correspondencia: Dr. D. del Pozo.
Numancia, 6, 4.º-4. 28039 Madrid.
Correo electrónico: davpozo@mundofree.com

Recibido el 26-3-01; aceptado para su publicación el 15-5-01.

La analítica básica ponía de manifiesto estos hallazgos: hemoglobina, 8,8 g/dl; hematocrito, 28,4; volumen corpuscular medio, 89,5; plaquetas, 190.000; leucocitos, 7.630 (fórmula normal). Tiempo de protrombina del 42%; tiempo de cefalina, 45 s; fibrinógeno, 145 mg/dl; bilirrubina, 4,55 mg/dl; GGT 182 U/dl; fosfatasa alcalina, 424 U/dl; ALAT, 620 U/dl; ASAT, 536 U/dl; LDH, 532; proteínas totales, 7,1 g/dl; albúmina del 46,5%; alfa-1 del 5%; alfa-2 del 7%; beta del 9,2%; gammaglobulina del 31,3%; IgG, 2.370 mg/dl; IgA, 300 mg/dl; IgM, 120 mg/dl.

La ceruloplasmina, la ferritina y la alfa-1-antitripsina fueron normales. Los anticuerpos antinucleares y los anticuerpos antimúsculo liso eran positivos con un título de 1:320. Los anticuerpos pANCA también fueron positivos. Los anticuerpos antimitocondriales y los anti-LKM eran negativos.

Los marcadores virales frente al virus de la hepatitis B (VHB) y al virus de la hepatitis C (VHC) fueron negativos, así como frente al virus de Epstein-Barr y al citomegalovirus, incluyendo en los tres casos anticuerpos de tipo IgM. El IgM frente al VHA fue positivo, repetido en dos ocasiones con el test de radioinmunoensayo HAVAB-MTM 2.0 (Laboratorios Abbott, Chicago, III, EE.UU.), descartándose que el resultado fuese un falso positivo. El IgG frente al VHA también fue positivo.

El estudio del HLA demostró la presencia del DR⁴. Revisando la historia clínica, se observó que en los últimos 4 años la paciente presentaba pequeñas alteraciones de la analítica hepática, presentando valores de ALAT entre 50 y 200 U/l y de ASAT entre 40 y 150 U/l, que aumentaron en el año previo al diagnóstico hasta los valores previamente reflejados.

Por estas alteraciones de las transaminasas, se había solicitado el IgM anti-VHA en dos ocasiones, siendo positivo en ambas (4 y 2 años antes), sin que se solicitase la consulta con el servicio de gastroenterología. Posteriormente, se recuperaron esas muestras, repitiendo la determinación, que fueron nuevamente positivas. Los valores del test presentaron una media de 36,3 (límites, 27-47). Con este test se considera prueba positiva para diagnóstico de hepatitis aguda A cuando los valores son mayores de 10, y no existe diferencia entre los valores encontrados en pacientes con hepatitis aguda A y los de nuestra paciente³. Una ecografía abdominal realizada en este momento puso de manifiesto un parénquima hepático heterogéneo, así como la presencia de ascitis en cantidad moderada.

Se realizó una biopsia hepática que fue informada como parénquima hepático con alteraciones histológicas compatibles con hepatitis autoinmune con lesiones confluentes multilobulillares.

Se utilizó el sistema de puntuación del Grupo Internacional para el Estudio de la Hepatitis Autoinmune² de la siguiente manera:

- Sexo: mujer: 2 puntos.
- Cociente FA:GOT: < 1,5: 2 puntos.
- Inmunoglobulinas séricas: > dos veces el valor normal: 3 puntos.
- ANA, antimúsculo liso o LKM-1: > 1:80: 3 puntos.
- Marcadores de hepatitis viral: ¿IgM VHA: -3 puntos?
- Historia de drogas: negativa: 1 punto.
- Consumo de alcohol: < 25 g/día: 2 puntos.
- Histología hepática: hepatitis multilobulillar: 3 puntos.

La puntuación total fue de 13 puntos, teniendo en cuenta que el IgM VHA resta 3 puntos, siendo el diagnóstico probable según este sistema de puntuación.

La paciente fue tratada con prednisona a dosis descendente y azatioprina con una rápida mejoría de las cifras de transaminasas y de inmunoglobulinas. En el momento actual, la paciente lleva un año desde el comienzo del tratamiento, manteniendo cifras de transaminasas e inmunoglobulinas normales desde hace 9 meses. Su tratamiento actual son 3 mg de prednisona y 50 mg de azatioprina al día. Debido a la buena evolución se está valorando la posibilidad de realizar una nueva biopsia hepática para intentar la supresión del tratamiento si la histología que se encuentre en la biopsia así lo permite.

DISCUSIÓN

La hepatitis autoinmune es una enfermedad inflamatoria que afecta al parénquima hepático y cuya etiología es desconocida. El daño sobre las células hepáticas se produce por un mecanismo autoinmune, aunque se desconoce el factor que lo desencadena y el antígeno diana de la respuesta inmunitaria. Se piensa que estos enfermos podrían tener una susceptibilidad de base genética sobre la cual se añadirían distintos estímulos que desencadenarían la alteración inmunitaria⁴. Entre los factores que podrían

desencadenar la enfermedad, los que más se han involucrado han sido los virales, especialmente el VHC. Otro virus que se ha relacionado como posible desencadenante de la enfermedad es el VHA⁵⁻⁷. La infección viral actuaría, en este caso, como un despertador, que haría patente la alteración inmunológica, que hasta ese momento había permanecido latente. El caso que presentamos demuestra la positividad de un test para la detección de IgM frente al VHA de forma mantenida a lo largo de 5 años. Este marcador se considera diagnóstico de infección aguda por el VHA y no se mantiene positivo, por lo general, más de 12 meses después de la infección aguda, aunque se han publicado casos de persistencia de hasta 420 días⁸.

En general, se acepta que la hepatitis aguda por el VHA no se cronifica, aunque existen 2 casos publicados de hepatitis crónica causada por este virus^{9,10}. Uno de ellos demuestra la replicación del virus a lo largo del tiempo y en relación con cambios histológicos de hepatitis crónica mientras que el otro es menos consistente por el hecho de que se basa en la persistencia del IgM frente al VHA, junto con hepatitis crónica de etiología no filiada y no prueba el mantenimiento de la replicación del virus.

Este anticuerpo puede persistir meses después de la fase aguda de la enfermedad en las formas recidivantes de la enfermedad, que constituyen una forma de evolución de esta hepatitis que se produce en un 4-20% de los casos según los autores, pero no se han descrito por encima de un año después de la infección aguda¹¹.

Basándonos en lo anterior, podríamos especular que nuestra enferma podría tener cualquiera de las posibilidades anteriores, pero lo más razonable es pensar que la persistencia del anticuerpo se debe bien a un falso positivo (posibilidad que fue excluida por los virólogos de nuestro hospital) o que la hipergammaglobulinemia policlonal existente en estos enfermos provoque la producción de IgM frente al VHA, siempre y cuando existiese un contacto previo con este virus, posibilidad que creemos es la que mejor se ajusta a los datos presentes en nuestra paciente, aunque previamente no se han publicado casos similares a éste. Aunque para el diagnóstico de esta enfermedad no suele ser necesario aplicar este sistema de puntuación, sí es útil para casos dudosos o para homogeneizar grupos de enfermos con fines investigadores, por lo que su importancia clínica es indudable. En nuestro caso, el diagnóstico no ofrecía dudas, tanto por la rareza de la persistencia del marcador viral como por la presencia de algunos de los marcadores que se estudian en una hepatitis autoinmune, aunque si una de las dos condiciones anteriores no se hubieran presentado, los problemas diagnósticos habrían sido mucho mayores. Existe con frecuencia un problema similar a éste debido a la presencia de anticuerpos frente al VHC detectados mediante ELISA, algunos de los cuales son falsos positivos. En el sistema de puntuación establecido en el año 1993¹ se establece una diferenciación dentro de los marcadores virales, siendo así que la positividad por ELISA o RIBA de los anticuerpos frente al VHC puntuaba menos que si este virus se detectaba mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), mientras que en la revisión de 1998² no se

hace distinción entre los distintos métodos de diagnóstico, ya sean directos o indirectos. Hasta ahora no se había publicado ningún caso de hepatitis autoinmune con IgM frente al VHA, pero éste alerta sobre la interpretación de los marcadores serológicos virales en estos enfermos, debido a la importante alteración inmunológica que subyace en estos enfermos. En el caso del VHC, la comprobación mediante la PCR es fácilmente accesible, pero no sucede lo mismo en el VHA.

Por lo tanto, aunque creemos que la existencia de un marcador viral es un dato negativo para el diagnóstico de hepatitis autoinmune, debe tenerse mucha cautela si este marcador es un anticuerpo, y se debe intentar confirmar la presencia de infección viral por métodos directos o, en el caso de VHA, realizando determinaciones de IgG e IgM hasta demostrar la seroconversión en casos de duda diagnóstica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnson PJ, McFarlane IG, Álvarez F, Bianchi L, Burroughs A, Chapman RW et al. Meeting report. International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18: 998-1005.
2. International Autoimmune Hepatitis Group. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 924-938.
3. Summers PL, Dubois DR, Houston Cohen W, Macarthy PO, Binn LN, Sjogren MH et al. Solid-phase antibody capture hemadsorption assay for detection of hepatitis A virus immunoglobulin M antibodies. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1299-1302.
4. Czaja AJ. Drug therapy in the management of type I autoimmune hepatitis. *Drugs* 1999; 57: 49-68.
5. Rahaman SM, Chira P, Koff RS. Idiopathic autoimmune hepatitis triggered by hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 106-108.
6. Vento S, Garofano T, Di Perri G, Dolci L, Concia E, Bassetti D. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet* 1991; 337: 1183-1187.
7. Hilzenrat N, Zilberman D, Klein T, Zur B, Sikuler E. Autoimmune hepatitis in a genetically susceptible patient: is it triggered by acute viral hepatitis A? *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2098-2106.
8. Kao HW, Ashcaval M, Redeker AG. The persistence of hepatitis A IgM antibody after acute clinical hepatitis A. *Hepatology* 1984; 4: 933-936.
9. McDonald GSA, Courtney MG, Shatrock AG, Weir DG. Prolonged IgM antibodies and histopathological evidence of chronicity in hepatitis A. *Liver* 1989; 9: 223-228.
10. Inoue K, Yoshihara M, Yotsuyanagi H, Otsuka T, Sekiyama K, Fujita R. Chronic hepatitis A with persistent viral replication. *J Med Virol* 1996; 50: 322-324.
11. Glikson M, Galun E, Oren R, Tur-Kaspa R, Shouval D. Relapsing hepatitis A: review of 14 cases and literature survey. *Medicine* 1992; 71: 14-23.
12. Chen DS, Sung JL. Persistence of IgM hepatitis A antibody after clinical type A hepatitis. *Hepatology* 1985; 5: 705.