

Hepatitis aguda mantenida en paciente con hepatitis crónica C previa

J.C. Penalva Polo^a, C. Verdú Benavente^a, G. Belda Abad^a, J.A. Ruiz^b, E. Gaspar Martínez^a, J.A. Correa Estañ^a, E. Muñoz Ramírez^a y C. Martínez Prieto^a

^aSección Aparato Digestivo. Medicina Interna. Hospital de la Vega Baja. Orihuela. Alicante. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital de la Vega Baja. Orihuela. Alicante. España.

RESUMEN

Describimos el caso de un paciente con hepatitis crónica C (HCC) en quien se detectó un incremento progresivo de las transaminasas que alcanzaron valores de aspartato aminotransferasa (AST) de 1.723 U/l, alanina aminotransferasa (ALT) de 1.519 U/l y gammaglutamil transpeptidasa (GGT) de 296 U/l, con un valor de bilirrubina de 6 mg/dl (la bilirrubina directa fue de 4,6 mg/dl). Entre sus antecedentes destaca el diagnóstico previo de una HCC con genotipo 1 y carga viral inicial de 249.000 U/ml. Todas las pruebas analíticas realizadas fueron negativas, a excepción de un antígeno soluble hepático (anti-SLA) positivo en 2 determinaciones consecutivas. Se estableció el diagnóstico de síndrome de superposición HCC y hepatitis autoinmune asociada a anti-SLA, por lo que se inició un tratamiento combinado con esteroides y azatioprina, con buena respuesta clínica y analítica. La relación entre la HCC y la positividad a anti-SLA ha sido escasamente estudiada, pero sí se ha descrito en estos pacientes. Sin embargo, no existe ningún caso en la bibliografía que haya comenzado en forma de hepatitis aguda sobre una HCC ya conocida, como ocurrió en el nuestro.

PERSISTENT ACUTE HEPATITIS IN A PATIENT WITH CHRONIC HEPATITIS C

We describe the case of a patient with chronic hepatitis C (CHC) who showed a progressive increase in aminotransferase level, reaching values of aspartate aminotransferase 1723 UI/L, alanine aminotransferase 1519 UI/L and gammaglutamyl-transpeptidase 296 with a bilirubin level of 6 mg/dL and direct bilirubin level of 4.6 mg/dL. One year previously, the patient had been diagnosed with CHC, genotype 1, and had an initial hepatitis C virus RNA load of 249,000

UI/mL. All the specific blood tests performed were negative except for antisoluble liver antigen (anti-SLA) antibodies, which were positive in two different determinations. A diagnosis of overlap syndrome CHC and autoimmune hepatitis was made. Steroid and azathioprine treatment was started with good response. The relationship between CHC and anti-SLA is not well characterized but has been described in these patients. We found no prior reports in the literature of CHC associated with positive anti-SLA in a patient with persistent acute hepatitis.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud pública a escala mundial. Se estima que existe una incidencia aproximada del 1-2% de la población. La asociación entre la hepatitis crónica C (HCC) y la presencia en sangre de autoanticuerpos típicamente asociados a la hepatitis de origen autoinmune se ha descrito previamente en varias series^{1,2}, de forma que incluso su positividad se ha relacionado con el tratamiento específico frente a la HCC con interferón. El síndrome de superposición, por tanto, vendrá definido por la presencia de una hepatitis crónica viral asociada a títulos positivos de autoanticuerpos, junto con hipergammaglobulinemia en sangre periférica³. Se presenta el caso de un paciente con un incremento progresivo y prolongado de las transaminasas, manteniéndose en rango de hepatitis aguda, en el que se obtuvo el diagnóstico de síndrome de superposición HCC y positividad a antígeno soluble hepático (anti-SLA), entidad con una incidencia muy escasa en la literatura médica, especialmente en lo que se refiere a la forma de presentación clínica de nuestro paciente.

Correspondencia: Dr. J.C. Penalva Polo.
 Avda. San Vicente Ferrer, 17 B, 4.^o dcha. 03330 Crevillent.
 Alicante. España.
 Correo electrónico: juancarlospenalva@hotmail.com

Recibido el 3-12-2005; aceptado para su publicación el 4-4-2006.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trata de un paciente de 66 años, en seguimiento por HCC, asintomático desde el punto de vista clínico, y con hipertransaminasemia en rango de 2 veces el valor normal en los controles habituales. En un análisis de

TABLA I. Evolución analítica del paciente inicial y tras inicio de tratamiento*

	8-2-2005	3-3-2005	15-4-2005	28-4-2005	6-5-2005	8-6-2005*
Bilirrubina total (mg/dl)	1,41	1,52	1,8	2,79	4,62	1,6
Bilirrubina directa (mg/dl)	0,7	0,91	1	1,5	2,2	1,4
AST (U/l)	804	764	1.028	1.345	1.305	119
ALT (U/l)	1.294	1.264	1.124	1.418	1.592	297
GGT (U/l)	137	156	175	196	198	104
FA (U/l)	76	68	82	64	137	90
Plaquetas (por ml)	270.000	253.000	245.000	240.000	220.000	265.000
IQ (%)	88	85	80	84	75	84
APTT (s)	33,6	32	35	34	38	27

ALT: alanina aminotransferasa; APTT: tiempo parcial de tromboplastina activada; AST: aspartato aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gammaglutamil transpeptidasa; IQ: índice de Quick.

control se le detecta un incremento progresivo de las transaminasas que alcanza progresivamente valores de aspartato aminotransferasa (AST) de 1.723 U/l, alanina aminotransferasa (ALT) de 1.519 U/l y gammaglutamil transpeptidasa (GGT) de 296 U/l, con unos valores de bilirrubina total de 6 mg/dl (bilirrubina directa, 4,6 mg/dl) (tabla I). Entre sus antecedentes, destaca una HCC en seguimiento desde hacía 1 año, con genotipo 1b y una carga viral inicial de 249 U/ml, sin alergias conocidas, ingesta enólica ni tratamiento médico habitual. Como inicio del estudio de su hepatitis aguda, se realizó una ecografía abdominal que mostró la presencia de un hígado normal, con una vía biliar no dilatada y una vesícula alitiásica. Dado el buen estado clínico del paciente y la ausencia de coagulopatía, la evolución de la hepatitis se monitorizó de forma ambulatoria, donde se objetivó la persistencia de una hipertransaminasemia > 1.000 U/l durante los 3 meses posteriores al inicio del cuadro, pese a haber presentado una mejoría intermedia (tabla I). Se solicitó, en este intervalo de tiempo, estudios analíticos complementarios que incluyeron: virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (ASMA), antimitocondriales (AMA) y antimúsculo hígado-riñón (antiLKM), ceruloplasmina y cobre; todos los resultados fueron normales. Posteriormente, se solicitaron, adicionalmente, antígeno soluble hepático (anti-SLA), proteinograma y alfa-1-antitripsina, pero ante la persistencia de la marcada citólisis acompañada de un incremento de la bilirrubina, finalmente se remitió al paciente para su ingreso hospitalario con vistas a finalizar el estudio.

Las pruebas adicionales realizadas durante el ingreso fueron las siguientes: tomografía computarizada (TC) abdominal en la que se observaron 2 lesiones sugestivas de quistes simples hepáticos en un hígado normal, que se confirmaron mediante resonancia magnética. Los valores de ceruloplasmina y alfa-1-antitripsina solicitados previamente fueron normales. Se obtuvo, además, unos valores de ferritina de 1.588 mg/dl, IST del 100% (con estudio de mutaciones para hemocromatosis C282Y y H63D negativo), alfafetoproteína de 112 mg/dl, globulina de 5,7 g/dl (valor referencia < 4,1), velocidad de sedimentación globular (VSG) de 55, IgA de 151 mg/dl (< 400), IgG de 3.130 mg/dl (< 1.600) e IgM de 165 (< 230); finalmente, en el estudio complementario se obtuvo un anti-SLA positivo (en 2 determinaciones consecutivas). Con este resultado, y ante la posibilidad de que se tratase de un síndrome de superposición, se llevó a cabo una biopsia hepática, cuyo resultado fue: hígado desestructurado por puentes de necrosis erosiva confluentes e infiltrado compuesto por abundantes células plasmáticas, con presencia de necrosis centrolobular. En el lobulillo se observaron hepatocitos de aspecto balonizado sin esteatosis, con formación de frecuentes rosetas (fig. 1).

Ante los resultados descritos y los datos de autoinmunidad hallados, se procedió a aplicar la puntuación internacional de hepatitis autoinmune (HAI), y se obtuvo un resultado pretratamiento de 9 puntos; por tanto, no se cumplían los criterios definitivos de HAI.

Con todo ello, finalmente, se estableció el diagnóstico de síndrome de superposición, HCC y anti-SLA positivo. Se inició tratamiento esteroideo a dosis de 1 mg/kg de peso, junto con azatioprina, 75 mg/día, e inmediatamente se observó un descenso marcado de las transaminasas (tabla I). Se llevó a cabo una nueva determinación de la carga viral realizada, coincidiendo con el inicio del tratamiento, que fue de 1.920 U/ml, lo cual implicaba un descenso considerable con respecto a la carga inicial del paciente. Con una pauta descendente esteroidea y azatioprina, se procedió al alta y al seguimiento ambulatorio. La evolución del paciente, inicialmente, requirió reajustes en la dosis de prednisona, por un incremento de las transaminasas en relación con su descenso. En la actualidad (tras 7 meses con medicación) se mantiene el tratamiento sólo con azatioprina. Si bien se ha objetivado un nuevo ascenso de la carga viral (860.000 U/ml), algo en principio esperable desde el punto de vista analítico, el valor de las transaminasas se mantiene en un rango de 2-3 veces su valor basal, y el paciente permanece asintomático desde el punto de vista clínico.

DISCUSIÓN

La HAI es un síndrome de etiología desconocida, caracterizado por la presencia de inflamación hepática, junto con hepatitis de interfase histológica, hipergammaglobulinemia y presencia en suero de autoanticuerpos específicos⁴. El Grupo Internacional para la Hepatitis Autoinmune⁵ estableció, en 1993, una puntuación (HAI-score) mediante el empleo de criterios clínicos, analíticos, epidemiológicos e histológicos que permite establecer según la puntuación la probabilidad de presentar una HAI y, además, en determinados casos, discernir, ante la presencia de serología viral positiva, el componente inmune como factor predominante⁶. Un trabajo publicado por Dickson et al⁷ analizó la validez del HAI-score en pacientes con HCC, y concluyó que, si bien ayuda a definir un subgrupo con enfermedad de origen autoinmune, tiene determinados hallazgos superponibles a la HCC; este grupo obtuvo una especificidad del 83% para diagnóstico de HAI en pacientes con HCC, que sin embargo bajaba hasta un 70% cuando se excluían los resultados serológicos virales.

La presencia de autoanticuerpos (ANA y ASMA) se ha descrito hasta en un 38% de pacientes con HCC⁸⁻¹⁰; de igual forma, pero con menor frecuencia, también se ha

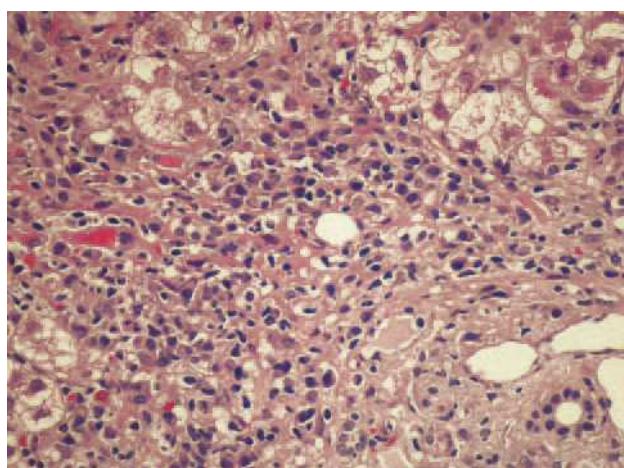


Fig. 1. Biopsia hepática: presencia de necrosis erosiva confluyente, infiltrado con abundantes células plasmáticas y formación de rosetas hepatocitarias.

descrito en estos pacientes positividad para anti-LKM (0-9%)^{10,11}. En sentido contrario, la hepatitis C también se ha asociado con enfermedades de origen inmunitario, como por ejemplo la crioglobulinemia mixta^{12,13}.

Por el contrario, la asociación HCC y anti-SLA apenas se ha descrito hasta la fecha. El valor clínico del anti-SLA ha sido controvertido. Inicialmente, su presencia se asoció al diagnóstico de HAI tipo 3, por ser el único anticuerpo aislado en determinados pacientes, y suponer, por tanto, el elemento diferenciador en la clasificación de la HAI¹⁴. Cabe recordar que la presencia de anti-SLA se ha descrito hasta en el 10% de los pacientes con HAI tipo 1^{15,16}. Actualmente, estos pacientes con positividad aislada a anti-SLA no parecen presentar una entidad distinta, desde el punto de vista inmunitario, e incluso hay autores que pretenden enmarcarlo dentro del diagnóstico de hepatitis crónica criptogenética¹⁷. En un trabajo publicado recientemente por Vitzozzi et al¹⁴ se estudió la positividad de anti-SLA en pacientes con HCC y se halló una incidencia general del 10,4%; si bien ésta se incrementó hasta el 27,5% cuando se trataba de pacientes con HCC y anti-LKM positivo. El significado de estos resultados continúa siendo incierto. Se ha postulado que determinados virus, como el VHC son capaces de reducir la tolerancia antigenica y generar autoanticuerpos frente a determinados epítotos existentes e incluso otros nuevos¹⁸.

En cualquier caso, la positividad frente a determinados autoanticuerpos en pacientes con HCC es un hecho, y en ocasiones puede determinar el tratamiento específico empleado e incluso la respuesta del paciente.

El tratamiento de los pacientes con síndrome de superposición no está establecido, y en diversos estudios se han empleado tanto corticoides asociados a inmunosupresores como interferón, con resultados discordantes. Así, Vento et al¹⁹, en 1997, en un grupo de pacientes con HCC y anti-LKM positivo no obtuvieron respuesta sostenida con tratamiento esteroideo ni sustituyéndolo posteriormente por interferón. Un trabajo posterior de Schiano et al²⁰, por el contrario, muestra una respuesta bioquímica e histológica al tratamiento esteroideo en 5 pacientes con HCC y positividad para ANA o ASMA, sin conseguir, por el contrario, la negativización del virus en sangre. Otros trabajos ratifican esta respuesta a los esteroides²¹, y hay series donde, tras el fracaso con el tratamiento esteroideo, el interferón ha obtenido respuesta tanto en la bioquímica en la histología²². En definitiva, no existe un único criterio a la hora de establecer cuál debería ser la mejor opción terapéutica.

Si bien la asociación entre anti-SLA y HCC se ha descrito previamente, no hemos encontrado ningún caso en la bibliografía con hepatitis aguda mantenida similar al nuestro, ni en la forma de presentación ni el hecho de que se haya seguido tratamiento inmunosupresor combinado. Aunque el corto tiempo de tratamiento no permite establecer conclusiones definitivas, la mejoría analítica tan espectacular observada en nuestro caso permite afirmar la eficacia inicial del tratamiento combinado.

En conclusión, el síndrome de superposición es una entidad infrecuente, sobre todo en asociación con anti-SLA

positivo, cuyo diagnóstico puede ser complejo y siempre debe basarse en criterios analíticos, clínicos e histológicos; estos últimos son especialmente importantes. Además, consideramos que el tratamiento inicial con corticoides y azatioprina es una elección adecuada para estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Immunologic features and HLA associations in chronic viral hepatitis. *Gastroenterology*. 1995;108:157-60.
2. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Genetic predispositions for immunological features in chronic liver diseases other than autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1996;24:52-5.
3. Czaja AJ. Overlap of chronic viral hepatitis and autoimmune hepatitis. *Viral hepatitis: diagnosis, treatment, prevention*. 2th ed. New York: Wilson; 1997.
4. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. En: Zakim D, Boyer TD, editors. *Hepatology, a textbook of liver disease*. 4th ed. Philadelphia: 2003.
5. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: international autoimmune hepatitis group. *Hepatology*. 2003;18:998.
6. Schapiro GD, Friedman LS. Autoimmune hepatitis and/or hepatitis C: how to decide? *Hepatology*. 1996;23:647-9.
7. Dickson RC, Gaffey MJ, Ishitani MB, Roarty TP, Driscoll CJ, Caldwell SH. The international autoimmune hepatitis score in chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis*. 1997;4:121-8.
8. Clifford BD, Donahue D, Smith L, Cable E, Luttrell B, Manns M, et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1995;21:613-9.
9. Nishiguchi S, Kuroki T, Ueda T, Fukuda K, Takeda T, Nakajima S, et al. Detection of hepatitis C virus antibody in the absence of viral RNA in patients with autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med*. 1992;116:21-5.
10. Bell TM. Low titre auto-antibodies predict autoimmune disease during interferon alpha treatment of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999;14:419-22.
11. Zauli D, Cassani F, Bianchi FB. Auto antibodies in hepatitis C. *Biomed Pharmacother*. 1999;53:234-41.
12. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med*. 1995;123:615-20.
13. Pawlatsky JM, Yahia MB, Andre C, Voisin MC, Intrator L, Roudot Thoraval F, et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology*. 1994;19:841-8.
14. Vitzozzi S, Lapierre P, Djilali-saiah I, Marceau G, Beland K, Alvarez F. Anti-soluble liver antigen (SLA) Antibodies in chronic HVC infection. *Autoimmunity*. 2004;37:217-22.
15. Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A, Staritz M, Meyer zum KH. Characterization of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet*. 1987;1:292.
16. Wachter B, Kyriatsoulis A, Lohse AW, Gerken G, Meyer zum KH, Manns M. Characterization of liver cytokeratin as a major target antigen of anti-SLA antibodies. *J Hepatol*. 1990;11:232.
17. Ballot E, Homberg JC, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type I auto-immune hepatitis. *J Hepatol*. 2000;33:208.
18. Gregorio GV, Choudhuri K, Ma Y, Pensati P, Iorio R, Grant P. Mimicry between the hepatitis C virus polypeptide and antigenic targets of nuclear and smooth muscle antibodies in chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol*. 2003;133:404-13.
19. Vento S, Cainelli F, Concia E, Ferraro T. Steroid and interferon therapy in liver/kidney microsomal antibody-positive patients with chronic hepatitis C. *Hepatol*. 1997;26:955-6.
20. Schiano TD, Te HS, Thomas RM, Hussain H, Bond K, Black M. Results of steroid-based therapy for the hepatitis C Autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2984-91.

21. Yoshikawa M, Toyohara M, Yamane Y, Mimura M, Miyamoto Y, Ueda S, et al. Disappearance of serum HVC-RNA after short-term prednisolone therapy in a patient with chronic hepatitis C associated with autoimmune hepatitis like serological manifestations. *J Gastroenterol*. 1999;34:269-74.
22. Petersen-Benz C, Kasper H, Dries V, Goeser T. Differential efficacy of corticosteroids and interferon in a patient with chronic hepatitis C autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:440-3.