

Hepatitis autoinmune desencadenada por una hepatitis aguda por virus de la hepatitis A

E. Muñoz Bertrán, V. Rosa Salazar^a, F. Hostalet Robles^b, J.A. Correa Estañ, G. Belda Abad y E. Muñoz Ramírez

Sección de Aparato Digestivo. Servicios de ^aMedicina Interna y ^bAnatomía Patológica. Hospital Vega Baja. Orihuela. Alicante. España.

RESUMEN

Presentamos el caso de un varón de 27 años que padeció una hepatitis aguda por virus A y que durante las semanas siguientes mantuvo elevación de las transaminasas e ictericia. Se detectaron anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso, hipergammaglobulinemia y necrosis periportal en la biopsia hepática. Fue diagnosticado de hepatitis autoinmune y respondió favorablemente al tratamiento con inmunodepresores. Este caso y otros publicados sugieren que, en ciertos individuos, una hepatitis A aguda puede ser el factor desencadenante de una hepatitis autoinmune.

AUTOIMMUNE HEPATITIS CAUSED BY ACUTE HEPATITIS DUE TO HEPATITIS A VIRUS

We describe the case of a 27-year-old man who presented acute hepatitis due to hepatitis A virus infection. Over the following weeks he consistently presented elevated transaminase levels and jaundice. Antinuclear and anti-smooth muscle antibodies, hypereammaglobulinemia and periportal necrosis were detected in the liver biopsy. The patient was diagnosed with autoimmune hepatitis and responded well to treatment with immunosuppressive drugs. This case, as well as other published reports, suggest that in certain individuals, acute hepatitis A may be the decisive factor leading to autoimmune hepatitis.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es un proceso inflamatorio crónico del hígado que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos en el suero, hipergammaglobulinemia y un examen histológico con un denso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario de los espacios porta con necrosis

periportal. No existen características clínicas, imágenes histológicas ni marcadores serológicos que sean patognomónicos de la HAI, por lo que puede parecerse a otras enfermedades hepáticas crónicas y el diagnóstico debe apoyarse en parte en la exclusión de otros procesos^{1,2}. Se requiere, en principio, la ausencia de una infección viral y del consumo de fármacos hepatotóxicos y se debe excluir una hepatopatía alcohólica, la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria y enfermedades hereditarias como la enfermedad de Wilson, la hemocromatosis y el déficit de alfa-1-antitripsina.

La infección por el virus de la hepatitis A (VHA) es una causa conocida de hepatitis aguda ictericia en los adultos, con una evolución corta y benigna en la mayoría de los casos, de modo que los síntomas y las alteraciones bioquímicas se resuelven en un período de unas pocas semanas. Algunos pacientes sufren una recidiva después de una recuperación inicial y otros tienen una forma colestásica que se prolonga durante más tiempo, pero también estos casos se recuperan sin secuelas. No se dispone de evidencias convincentes de que la infección por el VHA se haga persistente y justifique una enfermedad hepática crónica³.

Describimos el caso de un varón de 27 años que padeció una hepatitis aguda por VHA con alteración analítica prolongada y que desarrolló después una HAI.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente varón de 27 años que ingresó por una hepatitis por VHA aguda prolongada. Los síntomas se iniciaron 10 semanas antes del ingreso con astenia, malestar general, náuseas, vómitos, ictericia y coluria, y fue diagnosticado de hepatitis aguda por VHA por los siguientes análisis: GOT 1.665 U/l (normal, menor de 37), GPT 3.325 U/l (normal, menor de 40), FA 195 U/l (normal, 40-136), GGT 356 U/l (normal, 5-85), bilirrubina total 6,1 mg/dl (normal, menor de 1), anti-VHA IgM positivo, HBsAg, anti-HBs y anti-HBc negativos, anti-VHC y anti-VIH negativos. En unos días cedieron la astenia y los vómitos, pero se mantuvo la ictericia. Los análisis de las semanas siguientes reflejaron una mejoría inicial de la citólisis y un aumento de la bilirrubina, pero después volvieron a detectarse cifras elevadas de transaminasas (tabla I). El índice de Quick permaneció normal. El paciente fue ingresado para estudio. No existía historia de transfusiones de sangre ni uso de drogas intravenosas. Refería un consumo ocasional de cocaína inhalada, por última vez 4 meses antes. La ingesta de alcohol no era diaria, estimándose en

Correspondencia: Dr. E. Muñoz Bertrán.
Servicio de Medicina Interna. Sección de Aparato Digestivo.
Hospital Vega Baja.
Ctra. Orihuela-Almoradí, s/n. 03314 Orihuela. Alicante.

Recibido el 11-12-2001; aceptado para su publicación el 19-3-2002.

TABLA I. Evolución de los hallazgos de laboratorio

	Diagnóstico de hepatitis aguda A	Semanas después					
		1	2	4	6	7	10 (Diagnóstico de HAI)
GOT (U/l)	1.665	101	56	104	350	837	837
GPT (U/l)	3.325	355	121	127	407	1.094	977
FA (U/l)	195	183	146	153	164	143	109
GGT (U/l)	356	135	72	60	70	162	149
BT (mg/dl)	6,1	10,8	14,1	17	19,5	14,6	11,2
BD (mg/dl)	ND	7,6	9,2	ND	ND	ND	9,3
Anti-VHA IgM	Positivo	ND	ND	ND	ND	ND	Negativo

HAI: hepatitis autoinmune; GOT: glutámico oxalacético transaminasa; GPT: glutámico pirúvico transaminasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gammaglutamil transpeptidasa; BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina directa; ND: no determinado.

Se tomó una biopsia hepática, en la que se apreciaban espacios porta con abundante infiltrado inflamatorio de linfocitos y numerosas células plasmáticas con extensión al parénquima adyacente, ocasionando necrosis periportal y necrosis en puentes (fig. 1). También se hallaron pequeños focos de necrosis centrolobulillar.

Con el diagnóstico de HAI, se inició tratamiento con prednisona a dosis de 60 mg diarios (1 mg/kg de peso). Dos semanas después se obtuvieron los siguientes valores: GOT normal, GPT 47 U/l, FA y GGT normales, bilirrubina total 1,6 mg/dl (directa 0,7 mg/dl) y albúmina normal. Se asoció azatioprina, 100 mg diarios (1,5 mg/kg de peso) y se inició la reducción de la prednisona. En un control realizado 2 semanas después toda la bioquímica hepática se había normalizado. Continuó con el tratamiento durante 6 semanas más, pero lo abandonó por su cuenta a pesar de nuestras recomendaciones en sentido contrario. En el momento actual lleva 10 meses de seguimiento y las transaminasas persisten normales. Los valores de gammaglobulinas e IgG han vuelto a la normalidad y los ANA y AML son negativos.

DISCUSIÓN

Describimos un paciente varón joven en el que aparecen de forma consecutiva e imbricándose dos procesos patológicos que en principio no se relacionan entre sí: una hepatitis aguda por VHA cuya evolución suele ser benigna con curación en un corto período de tiempo y una HAI, un trastorno crónico que puede evolucionar a formas avanzadas de hepatopatía.

El diagnóstico en nuestro paciente de hepatitis aguda por VHA se basó en una citólisis importante y en la positividad del anti-VHA IgM. Además, había un dato epidemiológico que podía explicar el contagio (su pareja había tenido una hepatitis A recientemente). El curso clínico no fue el habitual pues, aunque inicialmente las transaminasas descendieron, después volvieron a elevarse, el anti-VHA IgG reemplazó al anti-VHA IgM, se detectó hipergammaglobulinemia, aumento de IgG, autoanticuerpos (ANA y AML) y la histología hepática no era la propia de una hepatitis aguda, sino que más bien sugería un proceso crónico, compatible con HAI.

En el año 1992, un grupo internacional de expertos intentó unificar los criterios para el diagnóstico de HAI, elaborando un sistema de puntuación para sopesar cada hallazgo clínico, de laboratorio e histológico de la enfermedad, de manera que los pacientes pudieran ser calificados como con HAI probable o definitiva⁴. En el año 1999, este mismo grupo publicó una revisión de estos criterios para mejorar la especificidad y simplificar su uso⁵. Aplicando a nuestro paciente los criterios revisados obtenemos una puntuación de 17 antes del tratamiento y ascien-

Fig. 1. Infiltrado de linfocitos y células plasmáticas que se extiende desde el espacio porta al parénquima adyacente, destruyendo la lámina limitante (HE 100).

unos 40 g semanales. Era donante de sangre y la última donación la realizó 2 semanas antes del comienzo de los síntomas, y nos consta que la GPT fue normal y que fueron negativos los HBsAg y anti-VHC. Su pareja sexual tuvo una hepatitis A aguda 2 meses antes que él. En la historia familiar no se hallaron antecedentes de enfermedades autoinmunes.

Los hallazgos físicos se limitaron a la ictericia y a la palpación de una hepatomegalia dolorosa, unos 2-3 cm por debajo del reborde costal.

Los análisis fueron los siguientes: GOT 837 U/l, GPT 977 U/l, FA 109 U/l, GGT 149 U/l, bilirrubina total 11,2 mg/dl (directa 9,3 mg/dl), albúmina 3,2 g/dl (normal, 3,4-5), globulinas 5,4 g/dl (normal, 2,6-4,1), Fe 168 g/dl (normal, 35-150), capacidad de fijación de hierro 384,7 g/dl (normal, 280-560), índice de saturación 44% (normal, 20-55%), ferritina 447 g/l (normal, 30-300). El resto de parámetros bioquímicos y el hemograma fueron normales. El índice Quick fue del 69% (normal, 80-150), y la TTPa y el fibrinógeno normales.

En la serología de hepatitis viral se obtuvieron los siguientes datos: HBsAg, anti-HBs y anti-HBc negativos, anti-VHA IgM negativo, anti-VHA IgG positivo, anti-VHC negativo, ADN-VHB y ARN-VHC negativos.

En el proteinograma se obtuvo un valor de gammaglobulinas del 36,5% (normal, 10-19%), sin que se pudiese descartar una banda monoclonal. La inmunofijación en suero fue negativa. La IgG fue de 3.120 mg/dl (normal, 700-1.600), y el resto de las inmunoglobulinas fueron normales, así como la TSH, la alfafetoproteína, la ceruloplasmina y la alfa-1-antitripsina. El cobre en orina de 24 h fue de 63 g (normal, menor de 60). Los anticuerpos antinucleares (ANA) fueron positivos a título de 1/80 y los anticuerpos antimúsculo liso (AML) positivos a título de 1/40. Fueron negativos los anticuerpos antimitocondriales, anti-LKM, anti-SLA, anti-ASGPR, ANCA, anticélulas parietales y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea. Las determinaciones de VIH, reacción de Paul Bunnell, virus de Epstein-Barr, VCA, IgM y anti-CMV IgM fueron negativas. El estudio HLA detectó la presencia del DR3.

La ecografía abdominal puso de manifiesto unas discretas hepato y esplenomegalia homogéneas.

de a 19 puntos al responder a los inmunodepresores, con lo que entra en la categoría de HAI definitiva (más de 15 puntos pretratamiento o más de 17 postratamiento). Existen varias características clínicas y de laboratorio del caso que no son habituales en una HAI: se trata de un paciente varón, las concentraciones de ANA y AML son bajas y los ANCA son negativos. Pero, sin duda, existen datos muy sugerentes de HAI, como la histología hepática, la respuesta espectacular al tratamiento inmunodepresor y, por supuesto, la ausencia de otra causa que explicase el proceso. En este sentido, el sistema de puntuación permite considerar como HAI los casos que no poseen todas las características típicas, conservando una especificidad muy buena en aquellos catalogados de HAI definitiva⁵, como ocurre en nuestro paciente. Al aplicar el sistema de puntuación hemos considerado que no puede suponerse infección actual por el VHA, dado que el anti-VHA IgM fue negativo en ese momento de la evolución. Hubiéramos deseado determinar el ARN-VHA en el suero o el tejido hepático, pero no hemos tenido acceso a estas técnicas.

Podría plantearse la posibilidad de que el paciente tuviera dos enfermedades independientes: una HAI de base sobre la que sufrió una hepatitis viral aguda. Esta posibilidad no se sostiene con el hecho de que, casualmente, 2 semanas antes de padecer la hepatitis donara sangre y tengamos la certeza de que las transaminasas fueran normales. Es razonable, por tanto, suponer que todo se inició con una hepatitis aguda A y le siguió una HAI.

Los mecanismos patogénicos de la HAI no son bien conocidos. Se ha sugerido que, en ciertos individuos, posiblemente con una predisposición genética, un desencadenante desconocido podría provocar una secuencia de acontecimientos que conducirían a la HAI^{1,6}. Se ha observado susceptibilidad a la HAI en presencia de los antígenos de clase II del HLA DR3 o DR4. Como factor predisponente también se ha hablado de un defecto en los linfocitos T que controlan específicamente la respuesta inmune al receptor de la asialoglicoproteína (ASGPR), un antígeno expresado en la superficie del hepatocito que puede ser importante en la iniciación o la perpetuación de la HAI. Este defecto de las células T puede estar presente en ausencia de anti-ASGPR sérico. Los factores desencadenantes harían su efecto al dañar hepatocitos, liberar sus antígenos y exponerlos al sistema inmunológico, originando una respuesta anómala. Se han relacionado algunos casos de HAI con fármacos y con virus, en especial con el virus de la hepatitis C (VHC). En la actualidad se sabe que muchos casos de HAI y anti-VHC positivo correspondían a falsos positivos del anti-VHC por el uso de enzimoimmunoanálisis de primera generación, que eran confundidos con la hipergammaglobulinemia que suele acompañar a la HAI. No obstante, existen casos de verdaderas infecciones del VHC detectadas por ARN-VHC en los que el manejo terapéutico debe ser individualizado y puede resultar difícil⁷.

Algunos trabajos sugieren que el VHA podría desencadenar una HAI. Vento et al⁶ estudiaron a 58 sujetos sanos, familiares de primer y segundo grado de 13 pacien-

tes con HAI, con el objetivo de investigar la patogenia de la enfermedad. Fueron controlados durante 4 años mediante varios marcadores serológicos (virus y autoanticuerpos). Durante el seguimiento se detectó en tres de ellos, 2 mujeres y un varón, una hepatitis A aguda subclínica, manifestada con una elevación de transaminasas y detección de anti-VHA IgM, en ausencia de ANA, antiactina, antimitocondriales y anti-LKM1. Los 3 pacientes normalizaron las transaminasas a las 5-7 semanas, pero en dos de ellos hacia la semana 15-16 se elevaron de nuevo, con anti-VHA IgM no detectable, anti-VHA IgG positivo, hipergammaglobulinemia y aparición de ANA y antiactina. Las biopsias hepáticas fueron acordes con el diagnóstico de HAI y respondieron al tratamiento inmunodepresor.

Tong et al⁸ estudiaron el perfil clínico de 59 pacientes que tuvieron una hepatitis A aguda y detectaron 2 pacientes mujeres que desarrollaron autoanticuerpos y biopsias hepáticas compatibles con HAI. Fueron tratados con prednisona, con resolución de las alteraciones.

Rahaman et al⁹ y Hilzenrat et al¹⁰ han publicado 2 casos similares de mujeres de mediana edad diagnosticadas de hepatitis A aguda sobre la base de una elevación de las transaminasas y un anti-VHA IgM positivo. En estos casos, al persistir elevadas las transaminasas, se amplió el estudio, detectando ANA en el primer caso y AML en el segundo. En ambos casos, las biopsias hepáticas fueron compatibles con el diagnóstico de HAI y respondieron al tratamiento con prednisona.

Huppertz et al¹¹ publicaron el caso de un niño de 7 años con una hepatitis A de la que inicialmente se recuperó, pero unas semanas después reapareció la ictericia, se detectaron autoanticuerpos (AML y anti-ASGPR), hipergammaglobulinemia y en la biopsia hallaron necrosis periportal e incipientes puentes de fibrosis. Respondió al tratamiento inmunodepresor.

Al leer los casos publicados y compararlos con el nuestro observamos que todos ellos se han comportado de forma idéntica: tras una hepatitis aguda por VHA, típica desde el punto de vista bioquímico y serológico, hay un período de mejoría, incluso las transaminasas pueden normalizarse, pero varias semanas después se elevan de nuevo y se detecta hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos. En este momento de la evolución del proceso, la infección por VHA no parece desempeñar ningún papel, pues el anti-VHA IgM es negativo y aparece anti-VHA IgG^{6,9,11}, y en un caso de los publicados se buscó ARN-VHA por PCR en la biopsia hepática, sin encontrarlo¹¹. El mecanismo por el cual una hepatitis A podría desencadenar una HAI es especulativo. Probablemente se puedan aplicar las conjeturas señaladas con anterioridad, de modo que, en una persona predispuesta, una liberación masiva de antígenos por el daño hepático provoque una respuesta inmunológica anómala⁶. En nuestro caso, considerando la excelente evolución clínica, suponemos que la activación del sistema inmunitario ha sido transitoria.

Recientemente se ha publicado en esta Revista el caso de una paciente con una HAI en la que se detectó anti-VHA

IgM de forma mantenida durante 4 años, la cual fue atribuida a la hipergammaglobulinemia que presentaba, algo parecido a lo que puede ocurrir con los anti-VHC determinados por enzimoanálisis en estos pacientes¹². Podría plantearse la posibilidad de que en nuestro caso hubiera ocurrido algo similar, que fuese una HAI previa con un anti-VHA IgM positivo pero carente del significado de infección aguda. No lo creemos porque tenemos constancia de la normalidad repetida previamente de las pruebas hepáticas, lo que va en contra de un trastorno crónico. Por otro lado, cuando establecemos el diagnóstico de HAI, el anti-VHA IgM no es positivo, ha dado ya paso a la IgG, como sucede en la fase de convalecencia de una hepatitis A aguda.

Por último, queremos señalar la semejanza de las manifestaciones de estos pacientes con los que padecen una hepatitis A recidivante, llamada así aquella que tiene un curso bifásico con un segundo pico de elevación de GPT unas semanas después de la resolución parcial o completa del primer pico de transaminasas^{3,13}. Un trabajo ha caracterizado las hepatitis A recidivantes¹⁴ y tiene interés indicar que en las recidivas el anti-VHA IgM fue positivo y en la biopsia hepática los cambios histológicos fueron los propios de una hepatitis aguda. El ARN-VHA sérico (por hibridación) fue detectado en un tercio de los casos. El mecanismo patogénico de esta forma de hepatitis A parece relacionarse, por tanto, con una viremia prolongada, lo cual lo diferenciaría del caso que nos ocupa.

En conclusión, nuestro paciente parece ser otro ejemplo en el que una hepatitis aguda por VHA puede desencadenar una HAI y, aunque sea extremadamente infrecuente, debe tenerse en cuenta esta posibilidad en toda hepatitis A aguda de curso clínico más prolongado del habitual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. Evolving concepts and treatment strategies. *Dig Dis Sci* 1995;40:435-56.
2. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. En: Zakim D, Boyer TD, editors. *Hepatology. A textbook of liver disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1996; p. 1259-92.
3. Seeff LB. Diagnosis, therapy, and prognosis of viral hepatitis. En: Zakim D, Boyer TD, editors. *Hepatology. A textbook of liver disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1996; p. 1067-145.
4. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: international autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 1993;18:998-1005.
5. Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado L, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
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;337:1183-7.
7. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and viral infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;223:547-66.
8. Tong MJ, El-Farra NS, Grew MI. Clinical manifestations of hepatitis A: recent experience in a community teaching hospital. *J Infect Dis* 1995;171(Suppl 1):S15-S8.
9. Rahaman SM, Chira P, Koff RS. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. *Am J Gastroent* 1994;89:106-8.
10. 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* 1999;44:1950-2.
11. Huppertz HI, Treichel U, Gassel AM, Jeschke R, Meyer zum Büschenfelde KH. Autoimmune hepatitis following hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1995;23:204-8.
12. Del Pozo D, Cano A, Peña E, Miquel J, Valer MP, Alemán S, et al. Hepatitis autoimmune con positividad mantenida al IgM VHA. ¿Son los marcadores serológicos fiables para descartar el diagnóstico de la hepatitis autoimmune? *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:387-9.
13. Jové J, Martín E, Martínez E, Sardá I, Freixas P, Prats E. Hepatitis A de curso bifásico y prolongado. *Gastroenterol Hepatol* 1988;11:55-7.
14. 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.