



CARTA CIENTÍFICA

Hepatitis autoinmune. ¿Otra consecuencia más de la COVID-19?



Autoimmune hepatitis. Another consequence of COVID-19?

Así como la infección por SARS-CoV-2 puede llegar a desencadenar determinados procesos autoinmunes, tales como el síndrome de Guillain-Barré, la anemia hemolítica o la púrpura trombocitopénica¹, a continuación presentamos el caso de dos pacientes que desarrollaron elevación de aminotransferasas semanas después de la infección por SARS-CoV-2, con posterior diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI).

El primer caso trata de una paciente mujer de 38 años con antecedente de asma bronquial y sin elevación previa de las transaminasas, que padeció infección asintomática por SARS-CoV-2. Seis semanas después de la PCR positiva para SARS-CoV-2, se realizó una analítica de rutina en la que se objetivaron alteraciones analíticas en el perfil hepático con una bilirrubina total de 1,7 mg/dL, AST 1.112 UI/L, ALT 1.255 UI/L, FA 184 UI/L y GGT 150 UI/L, sin coagulopatía. El estudio etiológico resultó negativo para las hepatitis A, B, C y E, mientras que los niveles de ceruloplasmina y alfa-1 antitripsina resultaron normales. El estudio de autoinmunidad mostró una IgG de 1.890 mg/dL y ASMA 1/40. La ecografía abdominal fue normal. Una semana antes de la elevación de las transaminasas había iniciado tratamiento con dienogest y etinilestradiol (escala CIOMS/RUCAM 3). Se completó el estudio con una biopsia hepática, que mostraba un intenso infiltrado linfocitario y células plasmáticas a nivel portal y hepatitis de interfase, con intensa afectación lobulillar y necrosis en puente sin fibrosis significativa. Ante el diagnóstico de HAI, la paciente inició tratamiento con prednisona y posteriormente con azatioprina, con normalización del perfil hepático. Además, la paciente fue diagnosticada de una enfermedad de Graves-Basedow de forma simultánea.

El segundo caso, un varón de 74 años sin antecedentes personales de interés y sin elevación previa de las transaminasas, presentó infección por SARS-CoV-2 con fiebre y anosmia como síntomas. Acudió al hospital por referir ictericia a los 15 días de la infección por SARS-CoV-2, asociando coluria, acolia, epigastralgia e hiporexia. En la analítica de ingreso se objetivó una bilirrubina total de 5,7 mg/dL y una elevación de las enzimas hepáticas, tanto de citolisis como de colestasis (AST 1.055 UI, ALT 1.011 UI/L, FA 239 UI/L, GGT 690 UI/L), sin datos de insuficiencia hepática. Se realizó un

estudio etiológico, con negatividad para virus hepatotrofos (A, B, C y E); los niveles de ceruloplasmina fueron normales. La IgG fue de 2.180 mg/dL. En el estudio de autoinmunidad destacó ANA 1/160. La ecografía abdominal mostró algún dato de posible hepatopatía crónica (ligera hipertrofia del lóbulo hepático izquierdo y bordes ligeramente irregulares), con normalidad en el resto de la exploración. Se decidió realizar una biopsia hepática, cuyos resultados evidenciaron un denso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario que sobrepasa la limitante en más del 50% de los espacios porta, con extensión hacia el lobulillo. No se observaron focos de necrosis generalizada, ni lesión ductal, ni granulomas a nivel de los espacios porta. Se observó una expansión de la mayoría de los espacios porta incluidos en la muestra, con formación focal de puentes (fibrosis score 3). Ante los hallazgos histológicos, se inició tratamiento con prednisona y posteriormente con azatioprina, con normalización de las transaminasas en los controles analíticos posteriores.

En la **tabla 1** se resumen los datos más relevantes de los casos presentados.

Así como las infecciones recientes por virus hepatotrofos y no hepatotrofos² pueden desencadenar el desarrollo de HAI, habría que considerar, dada la situación epidemiológica en la que vivimos, la infección por SARS-CoV-2 como un posible factor precipitante y etiológico de la HAI. Así pues, en el diagnóstico diferencial de la hipertransaminasemia tras la infección por SARS-CoV-2 se puede incluir, aparte del daño hepático producido por el propio virus y la hepatotoxicidad por los fármacos, el diagnóstico de HAI¹.

Como se ha mencionado previamente, la infección por SARS-CoV-2 se ha asociado con la aparición de entidades inmunomediadas tanto durante como posteriormente a la infección¹. Durante la infección por SARS-CoV-2 aumentan los niveles séricos de diversas citocinas como TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 e IL-10, que, a su vez, también están implicadas en el propio proceso inflamatorio de la HAI. Por ello, no se puede descartar que dicha infección actúe como factor etiológico en la aparición *de novo* de la HAI, o como precipitante de un brote en el caso de una HAI latente¹.

Existen algunos casos descritos en la literatura de desarrollo de HAI durante la infección activa por SARS-CoV-2^{1,3–6}. En los casos anteriormente expuestos, es probable que la HAI se haya desarrollado semanas después, aunque al tratarse de infecciones paucisintomáticas por SARS-CoV-2 que no requirieron ingreso, no se dispone de analíticas durante la infección ni en los días inmediatamente posteriores. Por lo tanto, el momento exacto del inicio de la hepatitis

Tabla 1 Características clínicas, analíticas e histológicas de los casos

Características	Paciente 1	Paciente 2
Sexo/edad	Mujer/38 años	Varón/74 años
Antecedentes personales	Asma bronquial	HTA
Hábitos tóxicos	No	40g de alcohol diarios
Medicación reciente/toma de productos de herboristería/viajes	Sibilla® (dienogest y etinilestradiol)	No
PCR+ SARS-CoV-2	8 de junio de 2020	22 de noviembre de 2021
Vacuna COVID-19	No	1. ^a y 2. ^a dosis en abril y mayo de 2021
Síntomas infección SARS-CoV-2	Asintomática	Fiebre intermitente + anosmia
Necesidad de hospitalización por infección SARS-CoV-2	No	No
Tratamiento dirigido para infección por SARS-CoV-2	No	No
Tiempo de aparición de las alteraciones analíticas después de la infección por SARS-CoV-2	22 de julio de 2020	7 de diciembre de 2021
Síntomas en relación con la alteración hepática	Asintomática	Ictericia + coluria + acolia + molestias abdominales + hiporexia
AST, UI/L	1.112	1.055
ALT, UI/L	1.255	1.011
FA, UI/L	184	239
GGT, UI/L	150	690
INR	1	1,2
TP, %	100	81
Bilirrubina total, mg/dL	1,7	5,3
IgG, mg/dL	1.890	2.180
Autoinmunidad	ASMA 1/40	ANA 1/160
Virus hepatotropos (A, B, C y E)	Negativo	Negativo
Biopsia hepática	Infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario que sobrepasa la limitante; hepatitis de interfase; necrosis en puente	Infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario que sobrepasa la limitante Ausencia de focos de necrosis generalizada, ni lesión ductal ni granulomas a nivel de los espacios porta
HAI score simplificado	6	7
HAI score clásico (tras tratamiento)	18	16
Tratamiento dirigido para la HAI	Prednisona y azatioprina	Prednisona y azatioprina

es desconocido, si bien los síntomas en el caso en el que los hubo se iniciaron 15 días después de la infección.

Bibliografía

- Kabaçam G, Wahlin S, Efe C. Autoimmune hepatitis triggered by COVID-19: A report of two cases. *Liver Int.* 2021;41:2527–8, <http://dx.doi.org/10.1111/liv.15044>.
- Hong JK, Chopra S, Kahn JA, Kim B, Khemichian S. Autoimmune hepatitis triggered by COVID-19. *Intern Med J.* 2021;51:1182–3, <http://dx.doi.org/10.1111/imj.15420>.
- Marabotto E, Ziola S, Sheijani AD, Giannini EG. COVID-19 and liver disease: Not all evil comes to harm. *Liver Int.* 2021;41:237–8, <http://dx.doi.org/10.1111/liv.14721>.
- Rajendiran G, Cowman B, Erickson K, Oliver T, Manatsathit W. Autoimmune hepatitis associated with COVID-19 infection - A diagnostic and therapeutic dilemma. *S D Med.* 2020;73:528–32. PMID: 33684272.
- Singh B, Kaur P, Maroules M. Autoimmune hepatitis-primary biliary cholangitis overlap syndrome triggered by COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021;8:002264, <http://dx.doi.org/10.12890/2021.002264>.
- Montón C, Navarro P, Lluch P, Minguez M. Hepatitis autoinmune desencadenada por la COVID-19. *Rev Esp Enferm Dig.* 2022;114:64–5, <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2021.804572021>.

Laura Andrés^{a,*}, Ester Badia^a, Cristina Fernández^a, Aida Puebla^a, Ana Alemán^b, Lorena Alba^a, Irene Chivato^a y Judith Gómez^a

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laura.4cn50910@gmail.com (L. Andrés).