

CARTA CIENTÍFICA



Anticuerpos anticardiolipina, glucoproteína anti- β_2 y otros autoanticuerpos en la hepatitis C crónica según su genotipo

Sr. Editor: Se ha demostrado en pacientes con hepatitis C crónica (HCC) una elevada prevalencia de anticuerpos no orgánoespecíficos: antinucleares (ANA), antimúsculo liso (ASMA) y, más raramente, anti-LKM (*liver-kidney-microsomal*), principalmente el tipo LKM-1¹⁻³. En la mayoría de los estudios no se ha encontrado influencia del tratamiento con interferón o en las concentraciones de los mencionados autoanticuerpos⁴. Por otra parte, diversos autores constatan diferencias significativas en la prevalencia de anticuerpos anticardiolipina (ACL) en pacientes afectados por HCC^{5,6}, especialmente en los tratados con interferón α , mientras que otros⁸ no encuentran afección relevante de la HCC en pacientes con síndrome antifosfolípido y no la implican en su etiopatogenia. Sin embargo, los estudios comparativos que utilizan parámetros virológicos, como el genotipo y la carga viral, son escasos.

Se estudió retrospectivamente una muestra de 112 pacientes (40% varones, 60% mujeres) con una media (DE) de edad de 39 (29-49) años, afectados de HCC y no tratados con interferón α . Se realizó una comparación cuantitativa de los citados autoanticuerpos frente a un grupo control de personas sanas ($n = 36$; 35% varones, 65% mujeres, de entre 19-47 años de edad).

Los autoanticuerpos se determinaron por enzimoinmunoanálisis (Labotech, Cormédica), inmunoblot (Inno-Lia[®], Innogenetics) e inmunofluorescencia indirecta (Cormédica). Las cargas virales se cuantificaron mediante técnica de RT-PCR competitiva (Roche) y la genotipificación se realizó mediante hibridación del ARN de virus de la hepatitis C (VHC) (Innogenetics). Se consideraron como ACL y anticuerpos glucoproteína anti- β_2 (AB₂G) positivos aquellos con concentraciones superiores a 7 MPL/ml y 5 U/ml, respectivamente. Dado el bajo coeficiente de variación, tanto intraserie (< 5%) como interserie (< 7%) de la metodología utilizada para la determinación de los autoanticuerpos ACL y AB₂G, se decidió realizar una comparación cuantitativa de los citados autoanticuerpos frente a un grupo control. El análisis estadístico se llevó a cabo con la ayuda del programa estadístico SPSS v. 8.0. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de contraste χ^2 . Una vez descartada la gaussianidad gracias a la prueba de ajuste a la distribución normal de Kolmogorov, se contrastaron las medianas muestrales con la prueba de hipótesis U de Mann-Whitney.

La prevalencia porcentual de los autoanticuerpos: ANA, ASMA, AMA y LKM sobre el total de las HCC estudiadas y clasificadas según su genotipo se expone en la tabla 1. Se ha detectado una prevalencia del

11% de ANA y del 21% de ASMA en pacientes afectados de HCC. La mayoría de los pacientes (10/12, 83%; intervalo de confianza [IC] del 95%; 66-100) con ANA positivos fueron negativos a los anticuerpos frente a antígenos nucleares extraíbles (ENA). El genotipo 4 sólo presentó un caso de positividad para los autoanticuerpos, diferencia que fue significativa respecto al resto de los genotipos (χ^2 , $p = 0.046$). Agrupando los pacientes según la presencia o no de autoanticuerpos, no se observaron diferencias significativas en las medianas ($p = 0.410$) de la carga viral (692.500 UI/ml con autoanticuerpos frente a 712.482 UI/ml sin autoanticuerpos); tampoco en la concentración de plaquetas ($195 \times 10^9/l$ sin autoanticuerpos frente a $165 \times 10^9/l$ con autoanticuerpos, $p = 0.142$). No se encontraron diferencias según el sexo (χ^2 , $p = 0.435$), ni se objetaron diferencias significativas al comparar las medianas del grupo control con los resultados de los pacientes de ACL: IgG ACL (4.3 ± 0.5 GPL/ml) e IgM ACL (3.4 ± 0.56 MPL/ml), $p = 0.22$; ni en las IC del 95%, glucoproteína anti- β_2 (AB₂G): IgG AB₂G (1,6 U/ml; IC del 95%, 1-2,2), IgM AB₂G (1,6 U/ml; 0,8-2,4) ($p = 0.380$).

Algunos autores consideran que tanto los anticuerpos propios de la hepatitis autoinmune como los anticuerpos antifosfolípídicos son epifenómenos, en la mayoría de las ocasiones, de la HCC sin repercusión clínica^{9,10}.

En el grupo de HCC con autoanticuerpos no se encuentran diferencias significativas con respecto al grupo de HCC sin autoanticuerpos en la concentración de plaquetas lo que podría indicar que no se aprecia, como se evidencia en otros estudios⁶, un incremento de autoanticuerpos al progresar la enfermedad. Es indicativo el bajo índice de autoinmunogenicidad del genotipo 4 en comparación con el resto de los genotipos, no habiéndose publicado este dato hasta el momento, aunque, dada la baja prevalencia de este genotipo, su trascendencia clínica no es relevante. La mayor autoinmunogenicidad del genotipo 1b podría guardar relación con una evolución más agresiva de la HCC con respecto a otros genotipos. Al contrario que otros estudios publicados^{5,6,10}, no se observa diferencia significativa en cuanto a la IgG ACL.

Agradecimiento

A los Dres. J. Colomina y A. Guerrero por sus aportaciones a este trabajo.

Juan Antonio Orts Costa,
Ángel Zúñiga Cabrera, Eva Tárrega Roig
y Antonio Burgos Teruel

Área de Diagnóstico Biológico. Hospital de la Ribera.
Alzira. Valencia. España.

1. Ramos-Casals M, Font J, Ingelmo M. Prevalencia y significado clínico de la infección crónica por el virus de la hepatitis C en las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Med Clin (Barc)* 2001;70:1-9

2. Zauli D, Cassani F, Bianchi FB. Auto-antibodies in hepatitis C. *Biomed Pharmacother* 1999;53: 234-41.
3. Dalekos GN, Makri E, Loges S, Obermayer-Straub P, Tsikrikas T, Schmidt E, et al. Increased incidence of anti-LKM autoantibodies in a consecutive cohort of hepatitis C patients from central Greece. *Eur Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:35-42.
4. Khan MA, Poulos JE, Brunt EM, Li L, Solomon H, Britton RS, et al. Hepatic alpha-smooth muscle actin expression in hepatitis C patients before and after interferon therapy. *Hepatogastroenterology* 2001;37:121-5.
5. Prieto J, Yuste JR, Beloqui O, Civeira MP, Rieu JI, Aguirre B, et al. Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis C: implication of hepatitis C virus as the cause of the antiphospholipid syndrome. *Hepatology* 1996;2:199-204.
6. Romero Gómez M, López Lacomba D, García-Díaz E, Gui A, Gutiérrez R, Otero M, et al. Prevalencia y significado clínico de los anticuerpos antifosfolípídicos en la hepatitis crónica por virus C. *Med Clin (Barc)* 2000;114:367-70.
7. Leroy V, Arvieux J, Jacob MC, Maynard-Muet M, Baud M, Zarski JP. Prevalence and significance of anticardiolipin, anti-beta-2 glycoprotein I and antiprothrombin antibodies in chronic hepatitis C. *Br J Hematol* 1998;3:468-74.
8. Muñoz-Rodríguez FJ, Tassies D, Font J, Reverter JC, Cervera R, Sánchez-Tapias JM, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with antiphospholipid syndrome. *J Hepatol* 1999;5:770-3.
9. Ordi-Ros J, Villareal J, Monegal F, Sauleda S, Esteban I, Vilardell M. Anticardiolipin antibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: characterization in relation to antiphospholipid syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;2: 241-4.
10. Harada M, Fujisawa Y, Sakisaka S, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sakamoto M, et al. High prevalence of anticardiolipin antibodies in hepatitis C virus infection: lack of effects on thrombocytopenia and thrombotic complications. *J Gastroenterol* 2000;4:272-7.

CARTAS AL EDITOR



Encefalopatía posterior reversible durante el tratamiento de inducción de la leucemia linfoblástica aguda

Sr. Editor: La leucoencefalopatía posterior reversible (LPR) es un síndrome descrito recientemente que se caracteriza por cefaleas, alteraciones visuales, convulsiones, letargia y/o confusión, en la mayoría de los casos precedido de un aumento de la presión arterial, con imágenes hiperintensas en T2 en la resonancia nuclear magnética (RM), que afectan a la sustancia gris cortical y blanca subcortical, de distribución simétrica y predominio en lóbulos occipitales. Estas imágenes son reversibles y sugestivas de edema vasogénico¹. Se describe el caso de una niña diagnosticada de leucemia linfoblástica aguda (LLA) que presentó una LPR durante la quimioterapia de inducción.

Niña de 11 años de edad sin antecedentes personales destacables, que presentó durante los últimos tres meses sensación de cansancio y anorexia acompañada de poliartralgias. El hemograma objetivó 6.3×10^9 leucocitos/l (2% neutrófilos, 10% linfocitos, 1% monocitos y 87% blastos),

TABLA 1

Frecuencia de autoanticuerpos según el genotipo del virus de la hepatitis C

	Genotipos					Total
	1b	1a	3a	4	2a/2c	
N.º de casos	55 (49%)	23 (21%)	19 (17%)	11 (10%)	4 (3%)	112 (100%)
ANA	9 (8%)	0	2 (1,8%)	0	1	12 (11%)
ASMA	10 (9%)	6 (5%)	6 (5%)	1	0	23 (21%)
AMA	3 (2,8%)	2 (1,8%)	0	0	0	5 (4%)
LKM	1	0	0	0	0	1 (0,9%)
IgG ACL (> 7 GPL/ml)	4 (3%)	1	0	1	0	6 (5%)
IgM ACL (> 7 MPL/ml)	4 (3%)	1	1	0	0	6 (5%)
IgG AB ₂ G (> 5 U/ml)	2 (1,8%)	1	0	0	0	3 (2,8%)
IgM AB ₂ G (> 5 U/ml)	3 (2,8%)	1	0	0	0	4 (3%)

ANA: anticuerpos antinucleares; ASMA: anticuerpos antimúsculo liso; AMA: anticuerpos antimitocondriales; LKM: *liver-kidney-microsomal*; ACL: anticardiolipina; AB₂G: glucoproteína anti- β_2 .



Fig. 1. Resonancia magnética, secuencia T2, plano transversal. A: lesiones hiperintensas que afectan la sustancia gris cortical y blanca subcortical de ambas regiones temporooccipitales de distribución bastante simétrica. B: desaparición de las imágenes descritas a los 15 días.

hemoglobina de 7,8 g/dl; $5,1 \times 10^9$ plaquetas/l, y VSG de 120 mm en la primera hora. Se confirmó el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica con inmunofenotípico B inmaduro común mediante estudio de la médula ósea. No presentó infiltración blástica en el líquido cefalorraquídeo. Se instauró quimioterapia según el protocolo LAL-SHOP-99 que consiste en daunoblastina (120 mg/m²), vincristina (4 dosis de 1,5 mg/m²), ciclofosfamida (1 g/m²), metotrexato (3 g/m²) y L-asparaginasa (10.000 UI/m²/día \times 8 días), junto a metilprednisolona oral (60 mg/m²/día durante 28 días), con lo que se consiguió una desaparición total de blastos en médula ósea a los 15 días del inicio. Durante la administración de L-asparaginasa la paciente presentó pérdida de visión, seguida de dos episodios convulsivos generalizados que cedieron con la administración de diazepam. En estos momentos estaba afebril, con una presión arterial de 120/70 mmHg y sin sintomatología meníngea. Los hemocultivos y cultivo del líquido cefalorraquídeo fueron negativos. No existían desequilibrios hidroelectrolíticos. Se observaron un alargamiento del TTPa (> 100 s), tiempo de protrombina normal (76%) y disminución del fibrinógeno (90 mg/dl) que se atribuyó a la L-asparaginasa. En la RM craneal se observaron extensas áreas hiperintensas en la secuencia T2 que afectaban a la sustancia gris cortical y blanca subcortical de ambas regiones temporooccipitales con una distribución simétrica y, en menor medida, a los lóbulos frontales y parietales (fig. 1A). Estas lesiones no producían efecto masa y no se modificaban con el contraste. La secuencia angiográfica demostró una correcta permeabilidad de los senos venosos. Todo ello indicaba la existencia de un edema vasogénico sin lesión isquémica acompañante indicativo de LPR. Se suspendió la L-asparaginasa y se instauró tratamiento anticonvulsivo con fenitoína, con lo que la paciente presentó una buena evolución clínica. A los 15 días del episodio convulsivo la RM objetivaba desaparición completa de las lesiones (fig. 1B), lo que confirmaba el diagnóstico de LPR.

Una de las causas más atribuidas como desencadenante de esta entidad ha sido el aumento brusco de la presión arterial media, en el contexto de diversas enfermedades como la preeclampsia, la encefalopatía hipertensiva y en trastornos vasculíticos sistémicos como la panarteritis nodosa² y el síndrome de Schönlein-Henoch³, entre otras. Se han propuesto dos teorías que explicarían los mecanismos a través de los cuales la hipertensión arterial

produce este tipo de lesiones¹. La primera consiste en la alteración del mecanismo autorregulador del flujo sanguíneo cerebral ante la presencia de una elevación demasiado importante de la presión arterial que lleva a una vasoconstricción en las regiones arteriales limítrofes. Esta vasoconstricción estaría mediada por neuropeptidos como la endotelina, el tromboxano A₂ y la prostaglandina E₂. La segunda teoría, más reciente, consiste en la desestabilización de este mecanismo autorregulador del flujo sanguíneo cerebral debida a la hipertensión arterial, apareciendo una vasodilatación importante de las arteriolas que permitiría la extravasación intersticial de líquidos y proteínas, lo que constituye el llamado edema vasogénico. Esta regulación autonómica de los vasos sanguíneos cerebrales se encuentra más desarrollada en la circulación arterial anterior que en la posterior, motivo por el cual estas lesiones aparecen más frecuentemente en los lóbulos occipitales. Se han descrito algunos fármacos como desencadenantes de este tipo de encefalopatía: la ciclosporina A, el tacrolimus, el interferón alfa y el cisplatino entre los más conocidos; la gemcitabina⁴ y dosis altas de citarabina⁵ entre los más recientes. La prednisona y la vincristina también se han implicado como posibles factores causales de esta enfermedad, aunque en los últimos años no han sido mencionadas por otros autores en la descripción de nuevos casos⁶. Se conoce la capacidad tóxica directa de la ciclosporina en las células endoteliales liberando sustancias como la endotelina, prostacilina y tromboxano A₂. Sin embargo, este fármaco difunde difícilmente a través de la barrera hematoencefálica a no ser que exista una inflamación de ésta. También se ha relacionado la hipocolesterolémia, la hipomagnesemia y las dosis altas de prednisolona como coadyuvantes implicados en la toxicidad de la ciclosporina⁷⁻⁹. La hipomagnesemia y la hipertensión también se han relacionado con la capacidad del cisplatino para desarrollar este tipo de edema cerebral¹⁰. Las dosis altas de prednisona pueden

inducir una elevación de la presión arterial y contribuir a la aparición del edema.

Esta paciente ha presentado la sintomatología neurológica propia del LPR durante la administración de L-asparaginasa, medicamento que no hemos hallado relacionado con la LPR en la búsqueda bibliográfica efectuada (PubMed desde año 1997; palabra clave: «encefalopatía posterior reversible»). Los efectos secundarios de este fármaco que producen sintomatología neurológica son debidos a hemorragia y trombosis cerebral relacionadas con un déficit de factores de coagulación. Aparte de dicho fármaco también se administraron otros, como la prednisolona y la vincristina, que se han relacionado con esta entidad y que pueden causar este tipo de enfermedad, días o semanas después de la administración. Por tanto, no podemos asegurar que la L-asparaginasa sea una nueva causa de la LPR al existir solamente una relación temporal (entre la administración y la aparición de la clínica) con este síndrome, ya que la paciente había sido sometida a varios tratamientos potencialmente causantes de dicha entidad. Se debe tener en cuenta la LPR en el diagnóstico diferencial de lesiones compatibles con edema cerebral subcortical y cortical en pacientes con sintomatología neurológica que están recibiendo quimioterapia con algunos de los fármacos ya descritos o bien con otros nuevos.

Marta Ocaña Rico^a,
Germán Javier Manchón^a,
Wifredo Coroleu Lletget^a y
Jaume Capellades Font^b

^aServicios de Pediatría. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. ^bInstituto de Diagnóstico por la Imagen (IDI) Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

1. Port JD, Beauchamp NJ. Reversible intracerebral pathologic entities mediated by vascular autoregulatory dysfunction. Radiographics 1998;18: 353-67.
2. Laguna P, Martín T, Marchena MJ, Moya M. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible secundaria a panarteritis nodosa. Med Clin (Barc) 1997;109:397-8.
3. Montaner J, Molina C, Alvarez-Sabin J, Ordi J. Manifestaciones neurológicas en la púrpura de Schönlein-Henoch: ¿vasculitis cerebral o leucoencefalopatía posterior reversible? Med Clin (Barc) 2000;115:667.
4. Russell MT, Nassif AS, Cacayorin ED, Awwad E, Perman W, Dunphy F. Gemcitabine associated posterior reversible encephalopathy syndrome: MR imaging and MR spectroscopy findings. Magn Reson Imaging 2001;19:129-32.
5. Vaughn DJ, Jarvik JG, Hackney D, Peters S, Stadtmauer EA. High-dose cytarabine neurotoxicity: MR findings during the acute phase. AJNR 1993;14:1014-6.
6. Pihko H, Tyni T, Virkola K, Valanne L, Sainio K, Hovi L, et al. Transient ischemic cerebral lesions during induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. J Pediatrics 1993;123:718-24.
7. Hinche J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med 1996; 334:494-500.
8. Truwit CL, Denivo CP, Leke JR, DeMarco T. MR imaging of reversible cyclosporin-A induced neurotoxicity. Am J Roentgenol 1991;157:851-9.
9. Bartynski WS, Zeigner Z, Spearman MP, Lin L, Shadduck RK, Lister J. Etiology of cortical and white matter lesions in cyclosporin-A and FK-506 neurotoxicity. Am J Neuroradiol 2001;22: 1901-14.
10. Ito Y, Arahata Y, Goto Y, Hirayama M, Nagamatsu M, Yasuda T, et al. Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. Am J Neuroradiol 1998;19: 415-7.