

REPORTE DE CASOS:

Hepatitis viral A como factor desencadenante de Hepatitis autoinmune. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Martin Tagle Arrospide* Raúl León Barúa**

RESUMEN

Se reporta el caso de una paciente de 61 años que desarrolla un cuadro de hepatitis viral tipo A con curso clínico no complicado. Sin embargo, nueve meses después del diagnóstico las aminotransferasas aún se mantenían discretamente elevadas (AST 78 UI/L y ALT 95 UI/L). En ese momento la paciente comienza a presentar artralgias transitorias y se solicita marcadores de hepatitis autoinmune, siendo positivos, además de presentar hipergammaglobulinemia. Una biopsia hepática realizada mostró cambios compatibles con hepatitis autoinmune leve. Se consideró que el caso no ameritaba tratamiento con corticoides o inmunosupresores y se continúa observando a la paciente, que se encuentra asintomática hasta el momento de esta publicación.

Hasta donde tenemos conocimiento éste es el primer reporte en nuestro medio de hepatitis autoinmune desencadenada a partir de una hepatitis viral tipo A. Se reporta el caso y se realiza una revisión de la literatura.

PALABRAS CLAVES: Hepatitis Viral A, Hepatitis Autoinmune

SUMMARY

The case of a 61-year-old woman who developed a picture of viral Hepatitis A with an uncomplicated clinical course is reported herein. However, nine months after the diagnosis, the aminotransferases still remained discretely elevated (AST 78 UI/L, ALT 95 UI/L). At that moment, the patient started to present transient arthralgias and markers were requested for autoimmune hepatitis, which turned out positive, besides presenting hypergammaglobulinemia. A liver biopsy was performed showing changes consistent with mild autoimmune hepatitis. It was considered that the case did not warrant treatment with corticosteroids or immunosuppressants and continued to observe the patient, who is asymptomatic until the publishing of this report.

To our knowledge, this is the first report in our country of autoimmune hepatitis triggered by a viral Hepatitis A. The case is reported and the literature is being reviewed.

KEY WORDS: Viral Hepatitis A, Autoimmune Hepatitis

* Profesor Asociado de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia

** Profesor Investigador, Universidad Peruana Cayetano Heredia

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 61 años, sin antecedentes de importancia, quien presenta cuadro de malestar general, ictericia leve y coluria, haciéndose el diagnóstico de hepatitis viral aguda tipo A con marcador serológico IgM anti-HAV positivo. El examen clínico se encontraba dentro de límites normales excepto por discreta ictericia. En ese momento los marcadores serológicos para hepatitis B y C fueron negativos, y los análisis iniciales fueron los siguientes: Hb 14.2 g/dL, Leucocitos 5,300/mm³, Bilirrubina total 2.6 mg/dL a predominio directo, ALT 1200 UI/L, AST 1530 UI/L, Fosfatasa Alcalina y tiempo de Protrombina dentro de límites normales.

La paciente presentó rápida recuperación clínica y bioquímica de su cuadro, y un mes después los controles bioquímicos mostraron una AST de 219 UI/L, ALT de 80 UI/L, y Bilirrubina total de 1.45 g/dL. Sin embargo, los controles periódicos de aminotransferasas mostraban siempre una elevación persistente aunque de bajo grado, siendo los valores de ALT 57 UI/L y AST 69 UI/L a los 6 meses y ALT 95 UI/L y AST 78 UI/L a los nueve meses.

Entre el séptimo y octavo mes del diagnóstico inicial, la paciente comienza a presentar cierta fatigabilidad y artralgias migratorias de ambos hombros y codos, sin objetivarse signos de flogosis en el examen físico. En ese momento se solicita algunos análisis de laboratorio con los siguientes resultados: anticuerpos anti-nucleares (+) 1/40, anticuerpos anti-músculo liso (+) 1/20, albúmina 3.9 g/dl, globulinas totales 4.51 g/dl (normal hasta 3.5 g/dl), y una cuantificación de inmunoglobulinas que mostró hipergammaglobulinemia de 2.71 g/dl (normal hasta 1.6 g/dl). En este momento se enfoca el caso como una paciente con hepatitis autoinmune leve, y se decide realizar una biopsia hepática para definir mejor el estadio histológico. Dicha biopsia (Foto 1) revelaba leve infiltrado linfomonocitario en espacios porta sin necrosis en sacabocado, escasos infiltrados lobulares, esteatosis leve y colestasis leve. No se encuentra fibrosis en la tinción tricrómica. Con esta información se decide simplemente observar a la paciente y realizar controles periódicos. Hasta el momento de esta publicación la paciente se encuentra en excelente estado general aunque siempre con mínima elevación de aminotransferasas.

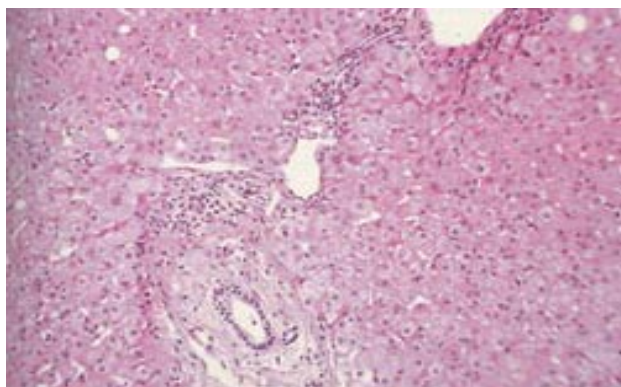


Foto 1: Biopsia Hepática que revela infiltrado linfomonocitario en espacio porta, esteatosis leve y colestasis leve.

DISCUSIÓN

La hepatitis viral A es un problema importante de salud pública especialmente en países en desarrollo. En los Estados Unidos de Norteamérica se reporta una incidencia anual de 200,000 casos y una prevalencia baja, del orden del 10%¹. En contraste, en países latinoamericanos, la incidencia es variable, y según un reporte reciente² es de 89% en República Dominicana, 81% en México, 64.7% en Brasil, 58% en Chile y 55.7% en Venezuela. En nuestro medio Vildosola y col³ estudiaron 859 sujetos entre 1 y 39 años, encontrando una prevalencia de 84% en población adulta y de 46.3% en población infantil. Al analizar la prevalencia por grupos socio-económicos, se encontró que esta era menor en grupos medio-altos (35.6%) que en los estratos bajos (55.2%), que refleja una diferencia notoria en las condiciones de salubridad entre ambos grupos y al mismo tiempo una susceptibilidad mayor en el estrato medio-alto.

Esta infección es por lo general transmitida por la ruta fecal-oral, y es en la mayoría de casos asintomática u oligosintomática, sobre todo en la población pediátrica. Sin embargo, hasta un 85% de los adultos infectados suelen cursar con un cuadro icterico y de malestar general que puede durar varias semanas e incluso requerir hospitalización⁴. Menos del 0.1% desarrollan una forma fulminante que tiene un 50% de mortalidad pese a los avances en trasplante hepático⁵, pero la regla es la recuperación clínica y bioquímica hepática ad integrum, no habiéndose descrito en la literatura hepatitis crónica o cirrosis secundaria al virus de la hepatitis A⁶.

Si bien el curso clínico de la hepatitis viral A es benigno, un porcentaje importante de pacientes puede presentar variantes atípicas, tales como formas recurrentes (en las cuales durante la convalecencia el paciente presenta sintomatología similar a la del inicio del cuadro con una elevación concomitante de las aminotransferasas)⁷ o formas prolongadas, que pueden tener una duración de más de 12 semanas⁸. Mas infrecuentes aún son las manifestaciones extrahepáticas de carácter autoinmune, habiéndose descrito vasculitis cutánea con depósitos de IgM⁹, crioglobulinemia¹⁰, síndromes neurológicos diversos como Guillain-Barre, mielopatía, mononeuritis, y exacerbaciones de esclerosis múltiple¹¹. También se ha descrito recientemente otros fenómenos autoinmunes sistémicos desencadenados por hepatitis viral A como Lupus Eritematoso Sistémico¹², Enfermedad de Still del adulto¹³, Púrpura Trombocitopenica Autoinmune¹⁴ y edema angioneurótico¹⁵.

Una de las explicaciones más atractivas para la activación de fenómenos autoinmunes por virus es la teoría de la mimetización molecular. Según esta hipótesis, el individuo susceptible adquiere una infección por un agente, que exhibe antígenos inmunológicamente similares a los del sujeto¹⁶. Estos antígenos tienen la capacidad de inducir una respuesta inmune cuando son presentados a los linfocitos T. Puede haber secuencias de aminoácidos idénticos, y como consecuencia de esto, la respuesta inmune genera una reacción cruzada con los tejidos del paciente llevando al daño tisular potencial.

La hepatitis autoinmune es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado caracterizada por una pérdida de toleran-

cia hacia el epitelio hepatocelular. Es una hepatitis periportal crónica asociada con hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos circulantes¹⁷, que suele responder a tratamiento inmunosupresor. El diagnóstico se basa en la exclusión de otras causas de hepatitis crónica y existen criterios recientemente revisados para establecerlo¹⁸. Los autoanticuerpos son utilizados para clasificar la enfermedad, siendo la más frecuente la hepatitis autoinmune tipo 1, de predominancia en el sexo femenino, caracterizada por la presencia de los anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-músculo liso (ASMA). La hepatitis autoinmune puede ocurrir en un sujeto genéticamente predispuesto que se expone a un agente ambiental el cual desencadena una reacción de mimetización molecular contra el hepatocito. Sin embargo, para la mayoría de virus no se ha establecido evidencia concluyente al respecto, aunque la literatura describe algunos casos en los cuales un cuadro de hepatitis viral A es seguido por hepatitis autoinmune, como parece ser el caso de la paciente que reportamos.

La predisposición genética parece estar en relación a la herencia de ciertos haplotipos de antígenos de histocompatibilidad HLA, que en caso de la hepatitis autoinmune tipo 1 se asocia a las variantes A1, B8, DR3 y DR4¹⁹. Estas variantes tienen valor pronóstico, ya que los pacientes con haplotipos HLA A1, B8 y DR3 se presentan a una edad menor y responden menos a la corticoterapia que los pacientes con el tipo DR4²⁰. En Latinoamérica ha habido algunos estudios sobre prevalencia de haplotipos HLA en hepatitis autoinmune. Marcos y col²¹ señalan que en Argentina los haplotipos más comunes son el DR4 y el A11. En Brasil la frecuencia de haplotipos HLA es similar a la de Argentina²² mientras que en población mestiza mexicana la principal asociación de haplotipos HLA con hepatitis autoinmune tipo 1 es el DRB1 0404 (DR4)²³. Fainboim y col. de Argentina²⁴ en un trabajo recientemente publicado, describen a asociación de otro haplotipo HLA, el DRB1 1301, con un curso prolongado luego de hepatitis viral A en 39 niños.

Vento y col²⁵ describieron los dos primeros casos de hepatitis viral A como detonante de hepatitis autoinmune al estudiar a 58 familiares sanos de 13 pacientes con hepatitis autoinmune seguidos durante 4 años. Los autores detectaron 3 casos de hepatitis viral A en estos familiares, y dos de estos 3 sujetos mostraron autoanticuerpos durante el cuadro viral desarrollando además hepatitis autoinmune tipo 1 antes de los 5 meses.

Rahaman²⁶ posteriormente describe el caso de una mujer de mediana edad con presentación similar al caso que reportamos.

En la última década, otros autores han reportado casos aislados y en pacientes de distintas edades y sexos en pacientes con hepatitis viral A que desarrollaron posteriormente hepatitis autoinmune. Hilzenrat y col²⁷ describen una paciente femenina de 55 años con cuadro similar al de nuestra paciente, mientras que Huppertz²⁸ reporta un niño de 7 años que 10 semanas después de un cuadro no complicado de hepatitis A presenta hiperbilirrubinemia marcada y presencia de hipergammaglobulinemia y títulos altos de ANA y

ASMA. Muñoz Bertrán y col²⁹ estudiaron recientemente a un varón de 27 años que desarrolló un cuadro florido de hepatitis autoinmune con necrosis portal en la biopsia hepática, respondiendo a terapia con inmunosupresores.

El tratamiento de la hepatitis autoinmune en general consiste en la administración de corticosteroides y en muchos casos inmunosupresores como Azatioprina. Las estrategias, criterios de selección y esquemas terapéuticos deberán ser individualizados, y el detalle de estas consideraciones escapa al objetivo de esta revisión, existiendo publicaciones recientes que tratan este tema con amplitud³⁰. Si bien el ácido Ursodeoxicólico (UDCA) no constituye una droga de elección para la hepatitis autoinmune, Kocak y col³¹ documentan la respuesta bioquímica en dos pacientes de 11 y 15 años con hepatitis A de curso colestásico prolongado que desarrollaron anticuerpos anti-músculo liso, en quienes se administró UDCA a una dosis de 15 mg/kg. Sin embargo, no se comenta sobre niveles de globulinas en este reporte, y los títulos de anticuerpos anti-músculo liso eran de solo 1/20 en ambos casos, lo cual puede observarse en hepatitis viral aguda como epifenómeno³² por lo cual no se puede concluir fehacientemente que se trataba de hepatitis autoinmune en estos casos.

En el caso de nuestra paciente, la histología hepática mostraba mínima alteración portal sin signos de agresividad, los niveles de globulinas eran menores de 2 veces lo normal y las aminotransferasas menores a 5 veces el valor normal. El análisis de todos estos parámetros nos llevó a tomar la decisión de no iniciar tratamiento alguno y simplemente controlar a la paciente en forma periódica, tal como se recomienda en revisiones del tóxico³⁰. Hasta el momento de la publicación del presente reporte, la paciente se encuentra en excelente estado de salud y no ha habido empeoramiento desde el punto de vista bioquímico.

Este es el primer caso de hepatitis autoinmune desencadenada por hepatitis A descrito en nuestro medio. Debemos conocer las manifestaciones atípicas y de tipo autoinmune de las hepatitis virales, y estar alerta ante la posibilidad de una hepatitis autoinmune cuando no ocurre la normalización esperada de aminotransferasas durante una hepatitis viral A. En muchos casos, el pronto reconocimiento de este fenómeno dará lugar a una terapia oportuna que evite el deterioro hepático significativo que puede ocurrir con una hepatitis autoinmune no tratada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) ROSENTHAL P. Cost Effectiveness of Hepatitis A vaccination in children, adolescents and adults. *Hepatology* 2003; 37:44-51
- 2) TAPIA-CONYER R, SANTOS JI, CAVALCANTI AM, y col. Hepatitis A in Latin America: a changing epidemiologic pattern. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61:825-829
- 3) VILDOSOLA H, COLICHON A, RUBIO MP y col. Prevalencia de anticuerpos contra hepatitis A (anti-HVA IgG) en una población de 01 a 39 años de Lima. *Rev Gastroenterol Peru* 2000; 20:141-145

- 4) BERGE JJ, DRENNAN DP, JACOBS RJ y col. The cost of hepatitis A infection in American adolescents and adults in 1997. *Hepatology* 2000; 31:469-473
- 5) LEMON SM, SHAPIRO CN. The value of immunization against hepatitis A. *Infect Agent Dis* 1994; 1:38-49
- 6) LESNICAR G. A prospective study of viral hepatitis A and the question of chronicity. *Hepatogastroenterology* 1988; 35:69-73
- 7) TAGLE M, SCHIFF ER. HEPATITIS. EN GUERRANT RL, WALKER DH Y WELLER PF (eds): *Tropical Infectious Diseases, Principles, Pathogens & Practice*. 1a. Ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 1999, pp. 1154-1181
- 8) GORDON SC, REDDY KR, SCHIFF L, et al. Prolonged intrahepatic cholestasis secondary to acute hepatitis A. *Ann Intern Med* 1984; 101:635-638.
- 9) DAN M, YANIV M. Cholestatic hepatitis, cutaneous vasculitis, and vascular deposits of immunoglobulin M and complement associated with hepatitis A virus infection. *Am J Med* 1990; 89:103-107
- 10) ILAN Y, HILLMAN M, OREN R, y col. Vasculitis and cryoglobulinemia associated with persistent cholestatic hepatitis A virus infection. *Am J Gastroenterology* 1990; 85:586-591
- 11) TABORE E. Guillain-Barre syndrome and other neurologic syndromes in hepatitis A, B and non-A, non-B. *J Med Virol* 1987; 21:207-212
- 12) SEGEV A, HADARI R, ZEHAVI T, y col. Lupus-like syndrome with submassive hepatic necrosis associated with hepatitis A. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16:112-114
- 13) SRIDHARAN S, MOSSAD S, HOFFMAN G. Hepatitis A infection mimicking adult-onset Still's disease. *J Rheumatol* 2000; 27:1792-1795
- 14) COHEN O, MEVORACH D, ACKERMAN Z y col. Thrombocytopenic purpura as a manifestation of acute hepatitis A. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17:166-167
- 15) GINE JJ, ORTI A, BALADA L, y col. Biphasic viral hepatitis A associated with autoimmune phenomena. *Rev Esp Enferm Dig* 1992; 81:285-287
- 16) VOGEL A, MANNS MP, STRASSBURG CP. Autoimmunity and viruses. *Clin Liver Dis* 2002; 6:451-465
- 17) MC FARLANE IG. Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria, subclassifications, and clinical features. *Clin Liver Dis* 2002; 6:317-333
- 18) ALVAREZ F, BERG PA, BIANCHI FB y col. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:929-938
- 19) MANNS MP, KRUGER M. Immunogenetics of chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1994; 106:1676-1697
- 20) STRETTELL MDJ, DONALDSON PT, THOMSON LJ y col. Allelic basis for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1997; 112:2028-2035
- 21) MARCOS Y, FAINBOIM HA, CAPUCCHIO M y col. Two-locus involvement in the association of human leukocyte antigen with the extrahepatic manifestations of autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1994; 19:1371-1374
- 22) BITTENCOURT PL, GOLDBERG AC, CANCADO EL y col. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1906-1913
- 23) VAZQUEZ-GARCIA MN, ALAEZ C, OLIVO A, y col. MHC Class II sequences of susceptibility and protection in Mexicans with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1998; 28:985-990
- 24) FAINBOIM L, CANHERO VELASCO MC, MARCOS CY y col. Protracted, but not acute Hepatitis A Virus infection is strongly associated with HLA-DRB 1*1301, a marker for pediatric autoimmune hepatic. *Hepatology* 2001; 33:1512-1517
- 25) VENTO S, GARAFANO T, DI PERRI G y col. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet* 1991; 337:1183-1187
- 26) RAHAMAN SM, CHIRA P, KOFF RS. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:106-108
- 27) HILZENRAT N, ZILBERMAN D, KLEIN T y col. Autoimmune hepatitis in a genetically susceptible patient: is it triggered by acute viral hepatitis A? *Dig Dis Sci* 1999; 44:1950-1952
- 28) HUPPERTZ HI, TREICHEL U, GASSEL AM y col. Autoimmune hepatitis following hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1995; 23:204-208
- 29) MUNOZ BERTRAN E, ROSA SALAZAR V, HOSTALES ROBLES F y col. Autoimmune hepatitis caused by acute hepatitis due to hepatitis A virus. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25:501-504
- 30) CZAJA AJ. Treatment strategies in autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002; 6:511-536
- 31) KOCÁK N. The effect of Ursodeoxycholic acid in children with prolonged hepatitis A virus infection that may be a trigger factor for autoimmune hepatitis (carta al editor). *Am J Gastroenterol* 2001; 96:610-611
- 32) MCFARLANE IG. Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria, subclassifications, and clinical features. *Clin Liver Dis* 2002; 6:317-333