

Anemia hemolítica autoinmune postinfección por virus de la hepatitis A. Informe de caso

Autoimmune haemolytic anaemia associated to hepatitis A. Case report

Claudia Lucía Sossa Melo, MD *¹
Sara Inés Jiménez Sanguino, MD*
Carlos Andrés Pérez Martínez, MD*
Amaury Alexis Amaris Vergara, MD**

Luis Antonio Salazar Montaña, MD*¹
Ángela Peña Castellanos, MD*
Jesica Liliana Pinto Ramírez[‡]
Laura Andrea Rincón Arenas[‡]

Resumen

La anemia hemolítica autoinmune se asocia con una variedad de virus hepatotrópicos, en particular citomegalovirus (CMV), virus del Epstein-Barr y de la hepatitis B. No es frecuente dentro de la historia natural de la hepatitis A, la aparición de anemia hemolítica, y cuando se presenta, generalmente se asocia a deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Presentamos el caso de un paciente de sexo masculino sin hemólisis previa, con astenia e ictericia de dos meses de evolución y hepatomegalia 14 cm por debajo del reborde costal derecho. Los hallazgos en los exámenes de laboratorios mostraron anemia hemolítica con Coombs directo positivo, anticuerpos tipo inmunoglobulina M contra el virus de la hepatitis A positivos, niveles de bilirrubinas 20 veces y aminotrasferasas cuatro veces por arriba del rango normal; con estos datos el paciente fue diagnosticado como hepatitis A complicada con anemia hemolítica y probable hepatitis autoinmune asociada, por lo que se inició manejo con corticoides, alcanzándose mejoría clínica. Resaltamos la importancia de descartar la infección por el virus de la hepatitis A como posible etiología de anemia hemolítica autoinmune. [Sossa CL, Jiménez SI, Pérez CA, Amaris AA, Salazar LA, Peña A, et al. Anemia hemolítica autoinmune postinfección por virus de la hepatitis A. Informe de caso. MedUNAB 2010; 13:173-176].

Palabras claves: Anemia hemolítica, Hepatitis A, Enfermedad autoinmune.

Summary

Acute auto immune haemolytic anaemia is associated with a variety of hepatotropic viruses, in particular cytomegalovirus, Epstein Barr virus and hepatitis B. The typical course of hepatitis A is rarely complicated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. We present the case of a man without previous haemolysis, he had been unwell for two months with fatigue and jaundice, the liver edge was palpable and tender 14 cm below the costal margin. Clinical chemistry showed haemolytic anaemia with positive direct coombs test, immunoglobulin M antibodies to hepatitis A virus were detected, the total bilirubin concentration 20 times the upper and transaminase 4 times upper limit for normal levels; with this finds the case was diagnosed hepatitis A complicated by haemolytic anaemia and associated with probable autoimmune hepatitis, therefore was started treatment with corticosteroids, over the following week he gradually improved clinically. We described the importance rule out hepatitis A viral infection as possible etiology for haemolytic anaemia. [Sossa CL, Jiménez SI, Pérez CA, Amaris AA, Salazar LA, Peña A, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated to hepatitis A. Case report. MedUNAB 2010; 13:173-176].

Key words: Haemolytic anaemia, Hepatitis A, Autoimmune disease.

* Centro de Cáncer y Enfermedades Hematológicas Virgilio Galvis Ramírez, Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lülle, Bucaramanga, Colombia.

¹ Profesor Asociado, Programa de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

**Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lülle, Bucaramanga, Colombia.

[‡] Estudiante, Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Dra. Sossa, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Calle 157 # 19-55, Cañaveral Parque, Bucaramanga, Colombia. E-mail: claudiasossa@gmail.com

Artículo recibido: 31 de mayo de 2010; artículo aceptado: octubre 19 de 2010.

Introducción

La hepatitis A es una infección producida por un virus hepatotrópico ARN de la familia *picornaviridae* llamado virus de la hepatitis A (VHA).¹ Este virus presenta una distribución mundial, y es la causa más común de hepatitis viral aguda en los Estados Unidos (incidencia de 1.2/100,000 habitantes).² Dentro de los factores de riesgo se encuentran el contacto con personas infectadas por el VHA, la actividad homosexual, viajes a regiones endémicas y el uso de drogas endovenosas,¹ siendo su principal mecanismo de transmisión la vía fecal-oral (95%).^{3,4}

El espectro clínico de la hepatitis por VHA es muy amplio; la severidad de la enfermedad depende de la edad, en los niños es usualmente asintomático o inaparente mientras que en los adultos se presenta con mayor frecuencia de forma sintomática con o sin ictericia y un cuadro clínico más florido. Existen diversas formas atípicas de la enfermedad bien establecidas tales como las hepatitis colestásica, recidivante o aquella que se presenta con componente autoinmune.⁴

Las complicaciones de la hepatitis por VHA pueden ser hepáticas y extrahepáticas; dentro de las hepáticas se encuentran la hepatitis fulminante, la hepatitis autoinmune y el síndrome poshepatítico. Algunos pacientes presentan complicaciones extrahepáticas de la enfermedad, sobre todo en la fase inicial; así tenemos las neurológicas como síndrome de Guillain Barré, meningitis aséptica, meningoencefalitis o mielitis; hematológicas como purpura trombocitopénica inmunológica, anemia aplásica y hemolítica; o cuadros como pancreatitis, colecistitis acalculosa, miocarditis, pericarditis, tiroiditis, artritis aguda reactiva, diabetes mellitus o falla renal aguda, entre otras.^{1,2,5}

La anemia hemolítica autoinmune es un tipo de anemia poco común, mediada por autoanticuerpos. Tiene una incidencia de 1-3 casos por 100,000 habitantes por año.⁶ Dentro sus causas se encuentran los virus hepatotrópicos (citomegalovirus -CMV-, virus del Epstein Barr -VEB-, virus de la hepatitis B), algunas enfermedades linfoproliferativas o autoinmunes, la hepatitis crónica activa y fármacos, pero en una buena proporción de casos no es posible determinar una causa específica.⁷ El Coombs directo muestra la presencia de anticuerpos o complemento en la superficie del glóbulo rojo, hallazgo característico de la hemólisis autoinmune.⁸ La hepatitis autoinmune es una enfermedad necroinflamatoria del hígado que ocurre en ausencia de un agente etiológico conocido, el cual causa hepatitis crónica con altos niveles de gammaglobulinas en suero.⁹ Los virus causales relacionados son el virus del sarampión, los virus de la hepatitis, principalmente A, C, el CMV y el VEB son iniciadores de la enfermedad; los virus de la hepatitis son los que han mostrado mayor evidencia causal.⁹ Así mismo, ciertas plantas y medicamentos como oxifenisatina, metildopa, nitrofurantoina, diclofenac, interferón, pemolina, minociclina y atorvastatina pueden

inducir daño hepatocelular que imita, induce o causa hepatitis autoinmune.¹⁰

A continuación presentamos el caso de un paciente con anemia hemolítica postinfección por VHA, con el objetivo de describir esta complicación poco frecuente durante la historia natural de la hepatitis viral y revisar los probables mecanismos asociados.

Informe del caso

Un paciente masculino de 27 años consulta por ictericia y astenia de dos meses de evolución. Tiene como antecedente el consumo de bebidas de ajenojo, llantén y achicoria en los quince días previos y un cuadro similar al actual hace tres años por que fue diagnosticado como hepatitis viral por VHA, con resolución espontánea de la enfermedad.

Al examen físico se evidencia ictericia mucocutánea, presión arterial de 100/50 mm Hg, frecuencia cardiaca de 110 latidos/min, frecuencia respiratoria de 20 respiraciones/min, peso de 58 Kg; se encuentra soplo sistólico de características funcionales en foco aórtico, con ruidos respiratorios normales; hay hepatomegalia con palpación del borde hepático a 14 cm debajo del reborde costal derecho, no dolorosa. No hay signos de hepatopatía crónica; el examen neurológico es normal. Las pruebas de laboratorio fueron: hemoglobina 8.2 gr/dL, hematocrito 25%, bilirrubinemia total 22.13 mg/dL, bilirrubinemia conjugada 4.4 mg/dL, aspartato aminotransferasa (AST) 131 UI/L, alanino aminotransferasa (ALT) 125 UI/L y fosfatasa alcalina 2,374 UI/L. Se encontraron anticuerpos tipo inmunoglobulina M contra VHA; las pruebas para antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, hepatitis C y de la inmunodeficiencia humana fueron negativos, al igual que VDRL y gota gruesa. La ecografía hepatobiliar mostró hígado aumentado de tamaño con bordes romos sin focos anormales, siendo hiperecogénico.

Con estos resultados inició tratamiento con prednisolona 30 mg/día. Una semana después se encontró sintomáticamente mejor, con disminución de la ictericia; los resultados de laboratorio mostraron hemoglobina 7.6 gr/dL, hematocrito 26.5%, bilirrubinemia total 22.13 mg/dL; Coombs directo positivo, recuento de reticulocitos 16.8%, índice de producción de reticulocitos 5.56; creatininemia 0.91 mg/dL, nitrógeno ureico 12 mg/dL; proteínas totales 6.29 gr/dL, albúmina sérica 4.38 gr/dL, globulina sérica 1.91 gr/dL; tiempo protrombina en 13.3 seg (control 14.4 seg) y tiempo parcial de tromboplastina en 30.23 seg (control 28 seg); factor V de la coagulación 88.2% y factor VIII de la coagulación 39.6%; los estudios de complemento sérico (C₃ y C₄) estaban dentro de límites normales y los anticuerpos antinucleares fueron negativos.

Se consideró que las concentraciones séricas elevadas de bilirrubinas podrían ser secundarias a la combinación de

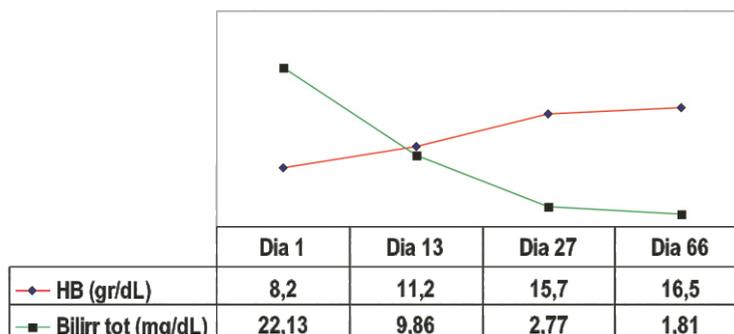


Figura 1. Niveles de hemoglobina y bilirrubina total durante el tratamiento con corticoides.

hemólisis autoinmune, colestasis viral inducida asociada con hepatitis aguda y falla parcial de la conjugación de la bilirrubina debido al deterioro de la función hepatocelular.⁷ Se hace diagnóstico de hepatitis aguda tipo A complicada con anemia hemolítica autoinmune, posible coagulación intravascular diseminada asociada, sin descartarse la posibilidad de hepatitis autoinmune; por tanto, se decide aumentar la dosis de prednisolona a 1 mg/kg por día. Luego de 13 días se encuentra paciente hemodinámicamente estable, con disminución de la ictericia y sin sangrado; los exámenes laboratorio reportaron mejoría funcional, sin hemólisis activa y se inicia el descenso gradual de la corticoterapia hasta suspender. La figura 1 muestra la tendencia de los niveles de hemoglobina y su relación con la bilirrubina total durante el tratamiento con corticoides, lo cual es simultáneo con la resolución de la hemólisis y la colestasis, y con la mejoría de función hepatocelular.

Discusión

La hepatitis A es una enfermedad autolimitada con un espectro clínico que varía desde una presentación asintomática hasta la muerte por hepatitis fulminante.^{2, 4} Clínicamente se presenta de manera abrupta y se caracteriza por malestar general, fatiga, náuseas, vomito e ictericia. Probablemente los síntomas de la infección por el VHA se presentan en relación con la edad del paciente, pues en la mayoría de los niños menores de 6 años la infección tiene una presentación asintomática, mientras que en niños mayores y adultos usualmente es sintomática.^{2, 4} El curso de la enfermedad se caracteriza por tres fases: incubación, infección sintomática y convalecencia; la excreción fecal del virus ocurre desde el período de incubación hasta la fase temprana sintomática.⁴

Se pueden detectar anticuerpos contra el VHA (anti-VHA) durante la enfermedad aguda; la fase sintomática coincide con la presencia de inmunoglobulina M anti-VHA, siendo este el principal marcador serológico para su diagnóstico;

además, se acompaña de una elevación de los niveles de transaminasas. La inmunoglobulina G anti-VHA también aparece en la fase sintomática temprana y permanece detectable a lo largo de la vida, confiriéndole a la persona protección contra una posible reinfección.⁴ Con el advenimiento de pruebas altamente sensibles para la detección del VHA se ha evidenciado que el virus persiste por muchas semanas después de iniciada la infección, aún cuando las enzimas hepáticas han retornado a lo normal.¹ El mecanismo de la hemólisis en pacientes con una patología infecciosa depende del organismo causante de la infección, pero en la mayoría de los casos la hemólisis es extravascular.¹⁴ En la hepatitis viral se han descrito cuatro mecanismos que producen hemólisis:¹⁵ Predisposición genética a anemia hemolítica (la infección viral acelera la destrucción de los glóbulos rojos); daño directo del virus a la membrana de los glóbulos rojos; falla hepática e hipersplenismo que inducen hemólisis; y, anemia hemolítica autoinmune, en donde la infección viral causa anomalías inmunológicas.

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) es una enfermedad rara y potencialmente fatal que requiere un diagnóstico precoz y tratamiento. El diagnóstico se basa en signos clínicos y de laboratorio de hemólisis y una prueba positiva de antiglobulina directa (PAD). AIHA se clasifica de acuerdo con el contexto clínico (primaria o secundaria) y las características de los autoanticuerpos (anticuerpos calientes vs frío). La mayoría de AHA son causadas por anticuerpos calientes. Los anticuerpos calientes en general son del tipo inmunoglobulina G y la hemólisis es causada principalmente por fagocitosis de las células sanguíneas recubiertos con inmunoglobulina G en el bazo. El tratamiento de primera línea aún se basa en los corticoides sistémicos, mientras que las opciones de tratamiento de segunda línea incluyen el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab), la esplenectomía y diversos fármacos inmunosupresores.¹¹⁻¹³

Las aglutininas en frío son menos comunes y generalmente asociadas con una enfermedad subyacente, como las

infecciones (agudas) o trastornos linfoproliferativos y enfermedades autoinmunes (crónicas). Los anticuerpos en frío son por lo general del tipo inmunoglobulina M y son activadores fuertes de la vía clásica del complemento lo que conduce a la hemólisis intravascular. Las opciones de tratamiento son generalmente de apoyo (calentamiento) y las transfusiones de glóbulos rojos.¹¹⁻¹³

También se han informado casos de hemólisis en pacientes con infección por virus de hepatitis A, B y E, y déficit concomitante de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).⁷ La deficiencia de la G6PD es el defecto enzimático más común en los humanos, presente en más de 400 millones de personas en el mundo.¹⁶ Es un defecto hereditario ligado al cromosoma X, por mutaciones en el gen de la G6PD, el cual presenta varios fenotipos bioquímicos y clínicos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son ictericia neonatal y anemia hemolítica.¹⁶ La G6PD es la única vía para generar una forma reducida de nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato, una sustancia que mantiene en forma reducida al glutatión, el cual protege a las células del daño oxidativo.⁵ Kattamis y Tjorjatou observaron hemólisis en el 23% de pacientes con hepatitis viral sin deficiencia de G6PD y notaron hemólisis en el 87% de personas con deficiencia de G6PD.⁵ Gotsman y Muszkat informaron que los pacientes con hepatitis A y deficiencia de G6PD tienen una presentación clínica más severa, caracterizada por deterioro neurológico, hemólisis severa y mayor estancia hospitalaria que los pacientes con hepatitis A sin deficiencia de G6PD.⁵ Los casos de hemólisis aguda en pacientes con niveles normales de G6PD e infección por el VHA representan una inusual ocurrencia y su mecanismo fisiopatológico no ha sido esclarecido, aunque podría ser atribuido a un metabolismo anormal del glutatión.¹⁰

En la hepatitis autoinmune se acepta que un agente ambiental es capaz de desencadenar un proceso autoinmune en un sujeto genéticamente predispuesto.⁹ Estudios genéticos han mostrado el papel del complejo mayor de histocompatibilidad localizado en el brazo corto del cromosoma 6 en la predisposición a desarrollar esta patología.⁹ Existen dos tipos de hepatitis autoinmune: la hepatitis autoinmune tipo 1, caracterizada por la circulación de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpo antimúsculo liso, anticuerpos antiactina, anticuerpos atípicos perinucleares anticitoplasma de los neutrófilos (pANCA) y autoanticuerpos antiantígenos solubles del hígado y antígenos hígado-páncreas (SLAVLP), que se asocian con el serotipo HLA-DR3, particularmente en pacientes blancos, y el HLA-DR4 cuando el HLA-DR3 está negativo. La hepatitis autoinmune tipo 2 es un trastorno poco frecuente que se caracteriza por anticuerpos microsomales tipo 1 contra hígado y riñón (LKM-1), anticuerpos anticitosol del hígado tipo 1 (ALC-1) que están asociados con alelos HLA-DRB1 y HLA-DQB1.^{17, 18} Es importante señalar que la hepatitis autoinmune se asocia con frecuencia con otras enfermedades inmunes que pueden enmascarar su presencia y su presentación como una enfermedad aguda raramente fulminante, pudiendo guiar su

diagnóstico a una hepatitis viral aguda o tóxica.¹⁹ Finalmente, el pronóstico de la hepatitis autoinmune está determinado principalmente a la terapia con corticoides.¹⁹

En conclusión, la infección por el VHA puede inducir en algunos pacientes complicaciones autoinmunes tanto hepáticas como extrahepáticas, una evolución desfavorable alerta a tener presente estas entidades en los pacientes con hepatitis por (VHA). La presencia de anemia en pacientes con hepatitis por (VHA) precisa realizar estudios para la clasificación de la misma y descartar la presencia de hemólisis autoinmune o deficiencia de G6PD, teniendo en cuenta que estos pacientes podrán beneficiarse de diferentes alternativas terapéuticas como los corticoides.

Referencias

1. Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:38-58.
2. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K. Surveillance for acute viral hepatitis United States, 2006. *MMWR* 2008; 57:1-24.
3. Stanley ML. Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis, and prevention. *Clin Chem* 1997; 43:1494-9.
4. Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine* 2000; 18:71-4.
5. Ozbay F, Ozcay F, Bayrakci US, Avci Z, Özbek N. Etiology of hemolysis in two patients with hepatitis A infection: glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency or autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Pediatr* 2008; 167:1435-9.
6. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune haemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002; 69:258-71.
7. Tibble JA, Ireland A, Duncan JR. Acute auto immune haemolytic anaemia secondary to hepatitis A infection. *Clin Lab Haematol* 1997; 19:73-5.
8. Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney L. Hemolytic anemia. *Am Fam Phys* 2004; 69:2599-606.
9. Urganci N, Akyildiz B, Yildirmak Y, Özbay G. A case of autoimmune hepatitis and autoimmune hemolytic anemia following hepatitis A infection. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14:204-7.
10. Lyons DJ, Gilvarry JM, Fielding JF. Severe haemolysis associated with hepatitis A and normal glucose-6-phosphate dehydrogenase status. *Gut* 1990; 31:838-9.
11. Gerber B, Schanz U, Stussi G. Autoimmune hemolytic anemia. *Ther Umsch* 2010; 67:229-36.
12. Berentsen S, Sundic T, Tjønnfjord GE. Autoimmune hemolytic anemia. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2009; 129:2226-31.
13. Karasawa M. Autoimmune hemolytic anemia. *Nippon Rinsho* 2008; 66:520-3.
14. Kanematsu T, Nomura T, Higashi K. Hemolytic anemia in association with viral hepatitis. *Nippon Rinsho* 1996; 54:2539-44.
15. Hoffman TH. *Hematology: Basic principles and practice*. Baltimore: Churchill Livingstone, Elsevier., 5 ed, 2008.
16. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008; 371:64-74.
17. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354:54-66.
18. Vergani D, Mieli-Vergani G. Mechanisms of autoimmune hepatitis. *Pediatr Transpl* 2004; 8:589-93.
19. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Op Gastroenterol* 2007; 23:255-62.