

Hepatitis crónica por virus C y enfermedad celíaca: una asociación infrecuente

I. Aguancha^a, J.M. Valera^b, C. Hurtado^b, G. Smok^c y J. Brahm^b

^aServicio de Gastroenterología. Hospital Naval Almirante Nef. Viña del Mar. Chile.

^bSección de Gastroenterología. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago. Chile.

^cDepartamento de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago. Chile.

RESUMEN

Se ha dicho que la enfermedad celíaca (EC) podría ser otra manifestación autoinmune asociada al virus hepatitis C (VHC). Se presentan 2 casos de pacientes con hepatitis crónica por VHC, una mujer y un varón de 42 y 59 años, respectivamente, en los que, por sintomatología diversa, se realizó una endoscopia digestiva alta con biopsias de duodeno compatibles con EC y marcadores serológicos positivos para esta enfermedad. Se discute la asociación entre ambas patologías, su base inmunológica y relación eventual con el tratamiento antiviral.

CHRONIC HEPATITIS C AND CELIAC SPRUE: AN INFREQUENT ASSOCIATION

Celiac sprue (CS) has been described in association with hepatitis C virus (HCV) as another immunologic manifestation of this infectious disease.

We report 2 patients, a 42-year-old woman and a 59-year-old man, with chronic HCV hepatitis. Upper digestive endoscopy and duodenal biopsy were performed to investigate diverse symptoms. The results of histological analysis and serological study were compatible with CS. The association between both diseases, including immunological aspects and the implications of anti-HCV treatment, is discussed.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) generalmente se presenta en los primeros años de vida, aunque puede pasar inadvertida y no ser diagnosticada hasta la edad adulta, con una presentación atípica.

Correspondencia: Dr. Javier Brahm.
Hospital Clínico Universidad de Chile.
Avda. Santos Dumont 999. Santiago. Chile.
Correo electrónico: gastroen@ns.hospital.uchile.cl

Recibido el 29-12-2003; aceptado para su publicación el 22-3-2004.

Los pacientes con EC presentan elevaciones leves y asintomáticas de las transaminasas en el 15 al 55%, con biopsias que demuestran esteatosis y hepatitis reactiva inespecífica^{1,2}.

En un estudio de pacientes con lesión hepática avanzada en lista de trasplante, la prevalencia de la EC fue del 4,8%³. Por otra parte, algunos estudios indican que entre el 8 y el 10% de los casos con hipertransaminasemia de origen desconocido se deben a esta enfermedad^{4,5}.

Últimamente se ha dedicado mayor atención a la asociación de la EC con enfermedades hepáticas autoinmunes tales como la cirrosis biliar primaria (0,5 a 7%)⁶, la colangitis esclerosante primaria (2%)⁷ y la hepatitis autoinmune (2,7%)⁸. En un estudio reciente se ha sugerido además que la EC podría ser otra manifestación autoinmune relacionada con la infección por el virus de hepatitis C (VHC)⁹, pero en nuestro medio no existen comunicaciones al respecto.

A continuación se presentan 2 casos clínicos de esta asociación poco frecuente.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1

Mujer de 42 años, con hepatitis crónica por el VHC con viremia positiva, diagnosticada en 1995. En agosto del mismo año inició monoterapia con interferón (INF) $\alpha 2b$ durante 6 meses, y persistió con bioquímica hepática alterada y ARN-VHC positivo por proteína C reactiva (PCR). Dos meses y medio después del inicio del tratamiento presentó un cuadro de enterocolitis aguda que tuvo una resolución espontánea.

En septiembre de 1996 recibió terapia antiviral combinada con INF y ribavirina, y presentó cuadros de diarrea intermitente que cedían con tratamiento sintomático. Completó 6 meses de tratamiento sin éxito, y persistió con viremia positiva.

En abril de 1999 consultó por sintomatología abdominal con dispepsia y epigastralgia, por lo que se realizó una endoscopia digestiva alta (EDA) que mostró una duodenitis granular y cuya biopsia fue compatible con atrofia vellositaria grave (figs. 1 a y b).

Se solicitaron marcadores para EC, y se detectaron anticuerpos antiendomisio y antirreticulina positivos, y anti gliadina IgA e IgG elevados de 65 y 100 U/ml, respectivamente (valor normal < 20 U/ml). Se inició dieta sin gluten (DSG), seguida en forma irregular con episodios de diarrea intermitente, y en septiembre del 2002 continuaba con anticuerpo antiendomisio positivo y antitransglutaminasa IgA por enzimoimmunoanálisis (ELISA) de 176 U/ml (valor normal < 20 U/ml), en el contexto de

mayor elevación de pruebas hepáticas con transaminasa glutamicopirúvica (GPT) 6 veces superior al límite alto de lo normal y transaminasa glutamicoxalacética (GOT) 10 veces superior. Actualmente presenta bioquímica hepática normal, con una biopsia realizada en enero de 2003 que mostró una «hepatitis leve con erosión de la lámina limitante, fibrosis leve porto-portal y esteatosis leve». Retrospectivamente, se estudió la presencia de anticuerpos antitransglutaminasa IgA en una muestra de suero tomada previamente en 1996 y conservada en el laboratorio, y el resultado fue también positivo, con 111 U/ml.

Caso 2

Varón de 59 años, con antecedentes de EC no controlada desde hace 10 años, psoriasis, enfermedad bipolar en tratamiento, diabetes mellitus tipo 2 y hepatitis crónica por VHC diagnosticada en 1995 por una «alteración de la función hepática desde hace más de 30 años», actualmente con cirrosis Child A. Por su enfermedad psiquiátrica parcialmente compensada se descartó la terapia con INF.

Al realizar un control en marzo del 2002, presentaba fatigabilidad y alteración de pruebas hepáticas con elevación de GOT y GPT hasta 2 veces el límite superior de la normalidad, hematocrito del 29%, volumen corpuscular medio (VCM) de 85 y ferritina baja. Se determinó el anticuerpo antitransglutaminasa, que fue positivo en 117 U/ml (valor normal, < 20 U/ml). Se realizó EDA, en la que se observó una esofagitis distal leve, varices esofágicas incipientes y aspecto atrófico de la mucosa duodenal. La biopsia de duodeno distal fue compatible con atrofia vellositaria grave subtotal. Se reforzó la DSG, y el paciente evolucionó satisfactoriamente, con mejoría de la anemia y del estado general.

DISCUSIÓN

En nuestros 2 casos con hepatitis crónica por VHC existe positividad de marcadores inmunológicos para EC. En este sentido, se ha observado que tanto los pacientes portadores de VHC como los que padecen hepatopatías autoinmunes tienen mayor prevalencia de anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa IgA, que llega al 1,2 y al 3,4%, respectivamente (frente al 0,4% en la población general)⁹. Por otro lado, se conoce la relación entre infección por VHC y la presencia de otros marcadores inmunológicos como los anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, anti-LKM-1 (anticuerpos microsomales de hígado y riñón) y antitiroideos, como también con patologías extrahepáticas como la crioglobulinemia mixta esencial, el liquen plano y el síndrome de Sjögren, entre otros. Por todo lo expuesto, resulta atractivo incluir dentro de estas asociaciones inmunológicas a la EC.

Por otro lado, se conoce la relación entre la EC y los genes de la región de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase II (DR3 y DQ2)¹⁰, que en gemelos idénticos sólo se expresa hasta en el 40%, por lo que su presencia no se explicaría solamente por este factor genético. A su vez, el VHC puede provocar una respuesta inflamatoria similar a la que ejerce el gluten en los pacientes susceptibles, mediada por linfocitos T y activación de células Th1, en presencia del alelo HLA-DQ2. La frecuencia de aparición de este alelo en pacientes con hepatitis crónica por VHC es del 52%, frente al 31% en la población general⁹. Por lo tanto, es posible que los pacientes con infección por VHC portadores del alelo anteriormente descrito tengan mayor riesgo de asociación con EC.

Existen varias comunicaciones de pacientes con hepatitis crónica por VHC sin diagnóstico previo de EC y que en los primeros 3 meses de tratamiento con INF presentaron síntomas como diarrea o anemia, como sucedió en nuestro primer caso¹¹⁻¹³. Esto obligó a realizar, entre otros exá-

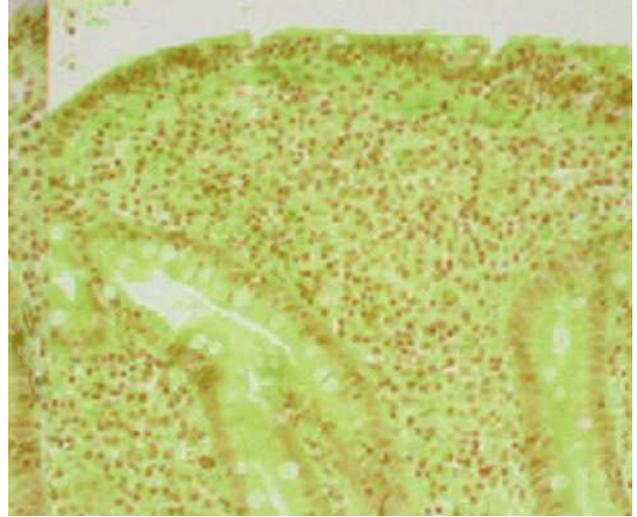


Fig. 1a. Microfotografía de biopsia duodenal, con tinción de hematoxilina-eosina (HE) $\times 100$, en que se observa infiltrado inflamatorio en la lámina propia con linfocitos y eosinófilos, con marcada linfocitosis en epitelio de revestimiento superficial.

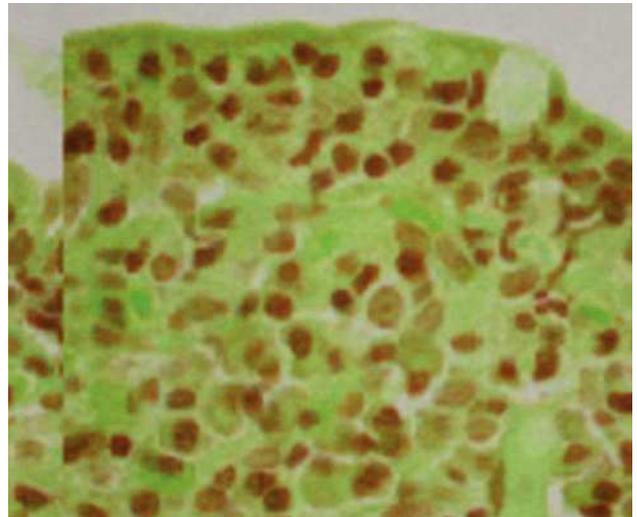


Fig. 1b. HE $\times 400$ que muestra el aplanamiento del epitelio de superficie y la gran cantidad de linfocitos intraepiteliales.

menes, una EDA, que reveló atrofia vellositaria duodenal con infiltrado linfocítico intraepitelial en el estudio histológico. En estos pacientes se estudió el anticuerpo antiendomiso, que fue positivo antes del tratamiento antiviral, y sus síntomas remitieron con DSG^{11,12}. Algunos de estos pacientes, que posteriormente estuvieron con régimen adecuado, recibieron nueva terapia con INF y ribavirina, sin que presentaran recurrencia o empeoramiento de la enfermedad.

En nuestro primer caso se analizaron muestras de suero pretratamiento, que resultaron positivas para los anticuerpos antitransglutaminasa en valores significativos, como se describió previamente, lo que sugiere que la EC ya estaba presente en forma subclínica pero se manifestó durante la terapia con INF. Es conocido el aumento de la in-

cidencia de patologías autoinmunes posterior a la terapia con INF (tiroiditis, diabetes mellitus, neumonitis intersticial, artritis reumatoide, anemia hemolítica y lupus, entre otras). Este fenómeno podría explicarse porque el INF α induce la diferenciación de células Th2 a Th1 con producción de citocinas como interleucina-2 e INF γ , aumentando la citotoxicidad de linfocitos T y *natural killer*. Esto induciría la actividad inmune en los tejidos en forma similar a la activación que provoca el gluten en la lámina propia. Algunos autores sugieren que esta activación de la EC silente no estaría mediada por el INF, sino más bien por la ribavirina¹⁴, ya que ésta aumenta la producción de citocinas mediadas por reacciones Th1 y suprimiría la respuesta Th2¹⁵. Sin embargo, en la mayoría de los casos descritos en la bibliografía se usó INF como tratamiento exclusivo.

No se ha descrito una asociación en los pacientes con hepatitis por VHC tratados con INF y la aparición posterior de marcadores serológicos de EC, como son los anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa⁸. Por todo lo anterior, suponemos que estos pacientes no desarrollarían *de novo* una EC, sino que ésta estaría presente en forma subclínica antes del tratamiento y podría manifestarse por la anemia o la diarrea.

En conclusión, existiría una asociación epidemiológica entre la EC y la hepatitis crónica por VHC (especialmente en portadores del haplotipo HLA-DQ2), tal como se ha descrito en otras enfermedades hepáticas. Dada la mayor prevalencia de la etiología viral frente a la inmune en el compromiso hepático, la frecuencia real de EC en los casos de VHC requiere más estudios y un alto índice de sospecha.

Si bien no se ha demostrado que los pacientes portadores de VHC previamente tratados con INF desarrollen más EC, debería investigarse una enteropatía por gluten ante la presencia de anemia o trastornos digestivos (diarrea, distensión abdominal o malabsorción) en pacientes con VHC en tratamiento con INF.

BIBLIOGRAFÍA

- Hagander B, Berg N, Brandt L, Norden A. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet* 1977;1:270-2.
- Novacek G, Miehsler W, Wrba F. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:283-8.
- Katri K, Leena H, Peca C. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;122:881-8.
- Bardella MT, Vecchi M, Conte D, Del Ninno E, Franquelli M. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999;29:654-7.
- Volta U, De Franceschi L, Lari F. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasemia. *Lancet* 1998;352:26-9.
- Dickey W, McMillan SA, Calleder ME. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:328-9.
- Hay JE, Wiesner RH, Shorter RG. Primary sclerosing cholangitis and celiac disease. A novel association. *Ann Intern Med* 1988; 109:713-7.
- Volta U, De Franceschi L, Molinaro M. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomycial antibodies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1998;43:120-2.
- Fine K, Ogunji F, Saloum Y, Beharry S. Celiac sprue: another autoimmune syndrome associated with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96:139-45.
- Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993;105:910-22.
- Bardella M, Marino R, Meroni P. Celiac disease during interferon treatment. *Ann Intern Med* 1999;131:157-8.
- Camarrota G, Cuoco L, Cianci R. Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet* 2000;356:1494-5.
- Monteleone G, Pender SL, Alstead E. Role of INF α in promoting T helper cell type 1 responses in the small intestine in coeliac disease. *Gut* 2001;48:425-9.
- Adinolfi L, Mangoni E, Andreana A. Interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C may activate celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:607-8.
- Hultgren C, Milich D. The antiviral compound ribavirin modulates the T helper (Th) 1/Th2 subset balance in hepatitis B and C virus-specific immune responses. *J Gen Virol* 1998;79:2381-91.