

ARTÍCULO ORIGINAL

Prevalencia de anticuerpos contra virus de hepatitis C y B en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Dr. Ulises Mercado,* Dr. Manuel Avendaño-Reyes,* Dr. Rodolfo Araiza-Casillas,** M. en C. Raúl Díaz-Molina***

* Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Mexicali, B.C. México, ISESALUD y Facultad de Medicina, Mexicali, UABC. ** Servicio de Medicina Interna, Clínica Hospital # 28, Instituto Mexicano del Seguro Social y Facultad de Medicina Mexicali, UABC. *** Facultad de Medicina, Mexicali, UABC. Correspondencia: Dr. Manuel Avendaño-Reyes. Av. Lerdo 1010, 2a sección, C.P. 21100, Mexicali, B.C., Tel. y fax: 68655-40305. Correo electrónico: jmar001@hotmail.com

Recibido para publicación: 19 de abril 2005.

Aceptado para publicación: 19 de octubre de 2005.

RESUMEN. Los virus podrían ser uno de los factores que disparan el lupus eritematoso sistémico (LES). **Objetivo:** determinar la prevalencia de anticuerpos contra el virus de hepatitis C (VHC) y virus de hepatitis B (VHB) en pacientes con LES. **Material y métodos:** se investigaron los sueros de 110 pacientes (106 mujeres y cuatro hombres, edad media 35.1 años) con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología. Trescientos donadores de sangre de la misma área geográfica sirvieron de control. La presencia de anticuerpos contra el VHC y VHB se determinó por medio de ELISA de tercera generación (ELISA-3.0). El análisis por inmunoblot recombinante de tercera generación (RIBA-3.0) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se utilizaron para confirmar la seropositividad al VHC. Se consideró ELISA-positivo cuando el resultado fue positivo en dos análisis consecutivos. **Resultados:** anticuerpos contra el VHC estuvieron presentes en tres (1%) de los donadores de sangre y en dos pacientes con LES ($p = 0.4$, prueba exacta de Fisher); uno de ellos fue positivo por RIBA y el otro fue confirmado por PCR. El AgsHB no se detectó en el suero de pacientes ni controles. **Conclusiones:** la prevalencia de infección por VHC y VHB no se encuentra aumentada en los pacientes con LES, comparada con los donadores de sangre de la misma área geográfica.

Palabras clave: hepatitis C, hepatitis B, lupus eritematoso sistémico, donadores de sangre, manifestaciones extrahepáticas, México.

SUMMARY. Viruses might be one of the environmental agents that trigger systemic lupus erythematosus (SLE). **Objective:** To determine the prevalence of hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV) antibodies in patients with SLE. **Methods:** We investigated 110 SLE patients (106 women and 4 men, mean age 35.1 years) who fulfilled the criteria for SLE of the American College of Rheumatology. Three hundred blood donors served as controls. Antibodies against HCV and HBV were tested by a third generation ELISA. Positive results for anti-HCV were further studied by a third generation recombinant immunoblot assay (RIBA 3.0) and polymerase chain reaction (PCR). A positive ELISA assay was considered when the result was positive on two consecutive determinations. **Results:** Antibodies to HCV were present in 3 blood donors (1%), compared with 2 SLE patients ($p = 0.4$, Fisher's test). One SLE patient was RIBA positive and was lost for follow-up, and the another was confirmed by PCR. This patient had chronic hepatitis and a history of blood transfusion. No patient or control was HBV positive. **Conclusions:** The prevalence of antibodies against HCV and HBV was not higher than in blood donors and the relation between these viruses and SLE could not be established.

Key words: Hepatitis C, hepatitis B virus, systemic lupus erythematosus, blood donors, extrahepatic manifestations, Mexico.

INTRODUCCIÓN

El virus de hepatitis C (VHC) y el virus de hepatitis B (VHB) pueden causar hepatitis aguda y crónica, cirrosis y hepatocarcinoma. Ambos virus se asocian con mani-

festaciones extrahepáticas incluyendo artritis, criobulínemia mixta, polimiositis, poliarteritis nodosa, vasculitis de vasos pequeños y anticuerpos antinucleares. El mecanismo de estas manifestaciones puede ser inmunológico y/o invasión directa y replicación del vi-

rus en los tejidos extrahepáticos.¹⁻⁴ El VHC también es un virus linfotropo. La crioglobulinemia mixta, con mayor frecuencia relacionada con el VHC, puede considerarse una neoplasia "benigna" de linfocitos B y recientemente, se ha detectado RNA de VHC en un tercio de los pacientes con linfoma no Hodgkin de linfocitos B.⁵

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por múltiples autoanticuerpos patogénicos tales como anti-ADN (nefritis), anticardiolipina (trombosis) y anti-Ro (bloqueo aurículo-ventricular). La etiología específica del LES se desconoce, pero probablemente intervienen factores genéticos y ambientales. El VHC y el VHB pueden representar un estímulo crónico para la expansión de células B en los pacientes con LES. Recientemente, nosotros estudiamos un paciente quien desarrolló polimiositis fatal, cuatro años después del diagnóstico de cirrosis asociada a infección del VHC.⁶ Este paciente no estaba recibiendo interferón cuando desarrolló la enfermedad autoinmune. En México no se ha investigado la posible asociación entre el VHC y el VHB y LES. El objetivo de este trabajo fue determinar la seroprevalencia del VHC y VHB en pacientes con LES.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se investigó el suero de 110 pacientes (106 mujeres, cuatro hombres, edad media 35.1 años, rango 14 a 72) con diagnóstico de LES de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología.⁷ Los casos fueron vistos en la consulta externa del Hospital General de Mexicali, ISESALUD y en la Clínica Hospital No. 28 del IMSS. Todos los pacientes tenían al menos cuatro criterios para el diagnóstico de lupus. Las manifestaciones clínicas y de laboratorio encontradas en estos pacientes incluyen: serositis, pancitopenia, enfermedad cerebrovascular

(trombosis), anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, poliartritis, glomerulonefritis, síndrome nefrótico, lesiones mucocutáneas y síndrome de Evans. Setenta y dos pacientes tenían anticuerpos contra ADN nativo. Trescientos donadores de sangre no pareados de la misma área geográfica se usaron como controles.

Estudios de laboratorio. Detección de anticuerpos contra el VHC y el VHB. La presencia de antígeno de superficie de hepatitis B (AgsHB) y anticuerpos contra el VHC se midió por ELISA de tercera generación (ELISA 3.0, AxSYM System, Abbott Diagnostic, Abbott Park IL). Se consideró ELISA-positivo cuando el resultado fue positivo en dos ocasiones consecutivas. El análisis por inmunoblot de tercera generación (RIBA 3.0, AxSYM System) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, Amplicor, Roche Diagnostic System) se utilizaron para confirmar la seropositividad para el VHC.

Análisis estadístico. Par la diferencia entre los dos grupos se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Cinco pacientes fueron positivos a VHC en una primera ocasión, pero sólo dos (1.8%) resultaron positivos en una segunda ocasión; comparados con tres (1%) de los donadores de sangre ($p = 0.4$, prueba exacta de Fisher). Uno de los pacientes con LES y anti C fue RIBA positivo con enzimas normales y se perdió para seguimiento y el otro fue positivo por PCR (1,180,000 copias) con aumento de las transaminasas. La biopsia de hígado reveló hepatitis crónica sin fibrosis. La paciente tenía historia de transfusión sanguínea antes de la década de los 80's (*Cuadro 1*). El AgsHB fue positivo en dos pacientes con lupus, en una primera ocasión pero negativo en una segunda ocasión. Todos los 300 controles fueron negativos para el VHB.

CUADRO 1
ESTUDIOS SEROLÓGICOS EN PACIENTES CON LUPUS Y VHC POSITIVOS

Pte.	ELISA-3 1ª.	ELISA-3 2ª.	RIBA-3	PCR RNA	Transaminasas	Factores de riesgo
1	Pos.	Pos.	Pos.	No	Normal	No
2	Pos.	Pos.	No	Pos.	Altas	Transfusión
3	Pos.	Neg.	Neg.	No	Normal	No
4	Pos.	Neg.	Neg.	No	Normal	No
5	Pos.	Neg.	Neg.	No	Normal	No

DISCUSIÓN

Por muchos años se ha postulado que un virus podría disparar o exacerbar el lupus, pero hasta ahora no se ha logrado cultivar un virus en forma consistente. Por lo tanto, la evidencia es indirecta, a través de la determinación de anticuerpos séricos. Se sabe que la presencia de hipergamaglobulinemia, crioglobulinas séricas y la vacunación contra la influenza pueden dar falsos positivos.⁸ Dieciocho de nuestros pacientes habían participado en un estudio previo (Influenza Vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Inv Clin* 2004; 56: 16-20).

Pocos estudios se han publicado sobre la prevalencia de VHC y VHB en sujetos con lupus. Mientras algunos estudios encuentran una alta prevalencia, otros no los confirman. En 1997, Karakoc, et al.,⁹ de Turquía, detectaron anticuerpos contra el VHC en dos (2.6%) de 38 pacientes con LES utilizando ELISA-2, comparado con 1.4% de la población sana ($p > 0.05$). Knowdley, et al.,¹⁰ en los Estados Unidos de Norteamérica, encontraron anti-VHC en cinco (11.9%) de 42 pacientes con LES por medio de ELISA-2; de éstos solamente dos fueron positivos por PCR. Sólo uno de tres positivos por RIBA-2, fue positivo por PCR. El mismo año Abu-Shakra, et al.,¹¹ en Israel, investigaron la prevalencia sérica de VHC y VHB en 95 pacientes con LES. Un paciente (1%) de 95 resultó positivo a VHC por ELISA-2 y Western blot, comparado con 1% en la población general de Israel. El AgsHB no fue detectado en pacientes con LES. Más recientemente, Ramos-Casals y cols.,¹² en España, detectaron una prevalencia de anti-VHC de 11% (RIBA-3 y PCR), comparada con 1% de 200 donadores de sangre ($p < 0.001$). De acuerdo con estos investigadores, la alta prevalencia encontrada sugiere una posible asociación entre LES e infección por VHC.

La prevalencia de anticuerpos contra el VHC en la población abierta y en los donadores de sangre en México es $< 1\%$.¹³ En el presente estudio, dos (1.86%) de 110 pacientes resultaron positivos para el VHC; pero sólo uno (0.086%) de ellos se confirmó por PCR. El efecto de la hepatitis C sobre el lupus de esta paciente incluyó

fatiga, dolor articular y anticuerpos antinucleares. El anti-ADN por inmunoensayo enzimático fue de 3.0 UI/mL (normal 0-3.0 UI/mL). Actualmente recibe interferón semanal y ribavirina sin exacerbación de su enfermedad autoinmune.

En México, la prevalencia de AgsHB en la población abierta y en los donadores de sangre es $< 1\%$.¹³ En nuestro estudio, el AgsHB se detectó en dos pacientes con LES en la primera ocasión, pero ninguno en la segunda. Los donadores de sangre estuvieron libres de AgsHb.

En conclusión, nuestros datos indican que la ocurrencia del AgsHB y anticuerpo contra el VHC no se encuentra incrementada en los pacientes con lupus, comparada con un grupo control de la misma área geográfica. Por lo tanto, es difícil sustentar una relación etiopatogénica entre el LES y esos virus.

REFERENCIAS

1. Wener MH, Johnson RJ, Sasso RH, et al. Hepatitis C virus and rheumatic disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 953-59.
2. Martin P. Hepatitis C: more than just a liver disease. *Gastroenterology* 1993; 104: 320-3.
3. Inman RD. Rheumatic manifestations of hepatitis B virus infection. *Sem Arthritis Rheum* 1928; 11: 406-20.
4. Buskila D, Sikuler E, Shoenfeld Y. Hepatitis C virus. Autoimmunity and rheumatic diseases. *Lupus* 1997; 6: 685-89.
5. Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM, et al. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1997; 127: 423-8.
6. Mercado U, Avendaño-Reyes M. Development of myositis after hepatitis C virus infection. *Clin Exp Rheumatol*, en prensa.
7. Tan Em, et al. Revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1139-54.
8. McMurray RW, Elbourne K. Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Sem Arthritis Rheum* 1997; 26: 689-701.
9. Karakoc Y, Dilek K, Gullullu M, et al. Prevalence of hepatitis C virus antibody in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 570-1.
10. Kowdley KV, Subler DE, Scheffel J, et al. Hepatitis C virus antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 437-9.
11. Abu Shakra M, El-Sana S, Margalith M, et al. Hepatitis B and C viruses serology in patients with SLE. *Lupus* 1997; 6: 543-4.
12. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, et al. Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2801-6.
13. Mendez-Sanchez N, Baptista-Gonzalez H, Sanchez-Gomez RH y cols. Prevalencia de hepatitis B y C en donadores de sangre en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México. *Sal Pub Mex* 1999; 41: 475-8.