

Prevalencia de marcadores serológicos del virus de hepatitis E en pacientes con hepatitis autoinmune

Prevalence of hepatitis E virus serological markers in patients with autoimmune hepatitis

Natalia Covarrubias Ruz¹, Julio Miranda Betancourt¹, Daniela Simian Marin¹, Claudia Muñoz Anrique¹, Jaime Poniachik Teller¹, Javier Brahm Barril¹, Mauricio Venegas Santos¹, Carmen Hurtado Heim¹

¹Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Abstract

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic, immune-mediated inflammatory liver disease with an unclear etiology, whose triggering mechanisms are not clearly defined, although it is suggested that some viruses such as hepatitis E (HEV) may be involved in its development. The prevalence of HEV in patients with AIH is a limited and controversial area of investigation. In 2002, a Chilean study, found a prevalence of anti-HEV IgG antibodies of 36% in patients with AIH, significantly higher than in blood donors (BD) (4%). In 2018, we reported 30.1% anti-HEV IgG in BD, using more sensitivity reagents. In the present study, the prevalence of anti-HEV IgG antibodies and HEV antigen (HEV Ag) was evaluated in 51 patients with AIH between 2015 and 2017. The prevalence of anti-HEV IgG was 41.2%, similar to the 2002 finding, but not significantly different compared from BD prevalence reported in 2018. All patients were negative for HEV Ag. These results suggest that prevalence of HEV in HAI is comparable to described in BD, using the same immunoassay in both studies.

Keywords: Hepatitis E virus, Autoimmune hepatitis, Anti-HEV IgG antibody.

Resumen

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica e inmunomediada del hígado, cuyos mecanismos desencadenantes no están claramente definidos, aunque se sugiere que algunos virus como el de la hepatitis E (VHE) pueden estar involucrados en su desarrollo. La prevalencia del VHE en pacientes con HAI es un área de investigación limitada y controvertida. En 2002, un estudio en Chile encontró una prevalencia de anticuerpos IgG anti-VHE del 36% en pacientes con HAI, significativamente mayor que en donantes de sangre (DS) (4%). En 2018, reportamos un 30,1 % de IgG anti-VHE en DS, utilizando reactivos de mayor sensibilidad. En el presente estudio, se evaluó la prevalencia de anticuerpos IgG anti-VHE y antígeno del VHE (VHE Ag) en 51 pacientes con HAI entre 2015 y 2017. La prevalencia de IgG anti-VHE fue del 41,2%, similar a la encontrada en 2002, pero sin diferencia significativa respecto a la prevalencia en DS reportada en 2018. Todos los pacientes fueron negativos para VHE Ag. Los resultados indican que la prevalencia de VHE en HAI es comparable a la descrita en DS, utilizando el mismo inmunoensayo en ambos estudios.

Palabras clave: Virus hepatitis E, Hepatitis autoinmune, Anticuerpo IgG anti-VHE.

Conflictos de intereses: Los autores de este estudio no tienen conflictos de intereses.

Recibido: 27 de enero de 2025; Aceptado: 17 de abril de 2025

Copyright © 2025 Sociedad Chilena de Gastroenterología
<https://doi.org/10.46613/gastrolat2025001-03>

Correspondencia a:
Carmen Hurtado Heim
churtado@hcuch.cl

ISSN 0716-8594 versión en línea

Esta obra está bajo
licencia internacional
Creative Commons



Introducción

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado, progresiva e inmunomediada, con un amplio espectro clínico. Se caracteriza por niveles elevados de IgG sérica, presencia de autoanticuerpos y hallazgos histológicos caracterizados por infiltración linfoplasmocitaria y hepatitis de interfase, en ausencia de otras causas de enfermedad hepática. Los mecanismos subyacentes que conducen a la HAI no están bien definidos[1,2]. Los virus han sido reconocidos como posibles desencadenantes de HAI en sujetos susceptibles, principalmente a través de un mecanismo de mimetismo molecular, proceso que redirige las respuestas inmunes contra patógenos externos a autoantígenos estructuralmente similares[2,3]. Se han reportado casos de HAI que se presentaron poco después de una infección con el virus hepatitis A, virus hepatitis C, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus hepatitis E (VHE), entre otros[2-4].

El VHE es un virus RNA de cadena simple de la familia Hepeviridae. La infección aguda por VHE es generalmente asintomática, aunque puede ser grave en algunos grupos de riesgo, como pacientes con enfermedades crónicas y mujeres embarazadas[5,6]. En pacientes inmunocomprometidos, la infección por VHE genotipo 3 puede desarrollar hepatitis crónica[7,8].

Los estudios sobre la prevalencia del VHE en pacientes con HAI son escasos. Investigaciones recientes han encontrado una mayor seroprevalencia del VHE en pacientes con HAI en comparación con controles sanos[9-11]. Sin embargo, la existencia de un vínculo causal entre el VHE y la HAI aún no se ha establecido. Algunos autores plantean como una posible explicación para la mayor seroprevalencia del VHE en pacientes con HAI, la presencia de anticuerpos IgG falsos positivos en el contexto de la hipergammaglobulinemia típica de los pacientes con HAI[9]. Varios estudios recomiendan realizar pruebas para descartar la infección por VHE, especialmente en pacientes con HAI que no responden al tratamiento inmunosupresor[11-13].

En Chile, un estudio realizado en el año 2002 por nuestro grupo, encontró una prevalencia de anticuerpos IgG anti-VHE del 36% en pacientes con HAI[14]. Este porcentaje fue significativamente mayor que el encontrado en donantes de sangre (DS) de esa época (4 %). Si bien estos resultados no permitieron determinar una asociación entre el VHE y la HAI, sí evidenciaron una diferencia significativa entre ambos grupos. Es importante destacar que estos estudios fueron realizados con reactivos que actualmente son cuestionados por su baja sensibilidad. Recientemente, un estudio realizado en DS con reactivos de mayor sensibilidad, mostró valores de IgG anti-VHE de 30,1%, porcentaje superior al encontrado en los estudios previos[14-16]. Considerando las nuevas cifras reportadas con los ensayos de última generación, es necesario conocer si existen cambios en la prevalencia del VHE en pacientes con HAI.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la prevalencia

de anticuerpos IgG anti-VHE en pacientes con HAI. Además se realizó, por primera vez en nuestro medio, la determinación del antígeno del VHE (VHE Ag), para evaluar si los pacientes presentaban infección en el momento del estudio.

Material y Métodos

Tipo y población de estudio

Estudio observacional, prospectivo. Se estudiaron muestras de suero de pacientes con HAI recibidas en el Laboratorio de Gastroenterología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, entre el 2015 y 2017. Todos los pacientes tenían características clínicas e histológicas compatibles con el diagnóstico de HAI y estaban en control y tratamiento.

Determinación IgG anti-VHE y VHE Ag

Para la determinación del IgG anti-VHE, se utilizó técnica de ELISA, reactivo comercial AccuDiag™ HEV-IgG, Diagnostic Automation (USA), el cual reporta una sensibilidad y especificidad del 99,8%. Para la medición del VHE Ag, se utilizó ELISA, reactivo comercial HEV-Ag ElisaPlus, Wantai (China). Las muestras de suero se procesaron de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes.

Comparación prevalencia con estudio previo DS

En el año 2018 nuestro grupo publicó un trabajo en el que se determinó la prevalencia de IgG anti-VHE en 186 DS[16]. Se utilizó la base de datos de ese estudio para comparar la prevalencia entre estas dos cohortes de pacientes (HAI vs DS).

Plan de análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables, con frecuencia y porcentaje para variables cualitativas, y media y desviación estándar para la variable cuantitativa (edad). Se comparó sexo y edad entre pacientes con HAI con VHE positivo vs negativo. Se realizó comparación de prevalencia de VHE y edad entre el grupo de pacientes HAI y el grupo de DS. Para la comparación de grupos se utilizó Chi cuadrado para las variables cualitativas y T-test para la variable edad. Se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el comité de ética local (N°035/2015).

Resultados

Se incluyeron 51 pacientes. La edad promedio fue de $57 \pm 15,2$ años. El 82% fueron mujeres (42/51).

La prevalencia del anticuerpo IgG anti-VHE fue de 41,2% (21/51). En la Tabla 1 se describe la edad y sexo en pacientes con IgG anti-VHE positivo vs negativo, sin diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 1. Comparación de sexo y edad entre pacientes con HAI con IgG anti-VHE positivo y negativo

	Total n = 51	VHE positivo n = 21 (41%)	VHE negativo n = 30 (59%)	valor p
Edad (media, DE)	57 (15,2)	59 (15,2)	56 (15,4)	0,499
Sexo femenino	42 (82%)	16 (76%)	26 (87%)	0,334

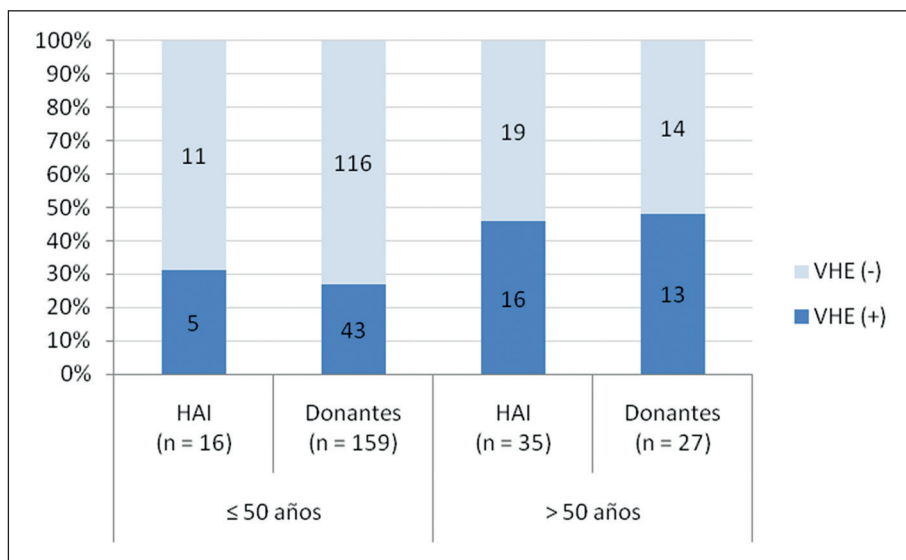


Figura 1. Prevalencia de anticuerpos IgG anti-VHE por grupo de edad en DS y en pacientes con HAI.

En ninguna de las muestras de los pacientes con HAI se detectó el VHE Ag.

Se comparó la prevalencia de IgG anti-VHE entre pacientes HAI y cohorte de DS evaluada en estudio previo. La prevalencia de IgG anti-VHE fue mayor en pacientes con HAI, sin diferencia significativa (41% vs 30%; $p = 0,135$). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad entre el grupo HAI y el grupo DS (57 vs 37; $p < 0,001$). Al realizar la estratificación de los pacientes HAI por grupo etario, es posible observar una mayor prevalencia de IgG anti-VHE en mayores de 50 años (46 vs 31%), lo cual no fue estadísticamente significativo ($p = 0,330$). La comparación de la prevalencia de IgG anti-VHE por grupo de edad en DS y en pacientes con HAI se muestra en la Figura 1.

Discusión

Múltiples estudios han evaluado la prevalencia de anticuerpos IgG anti-VHE en pacientes con HAI. Los primeros reportes son difíciles de interpretar debido a la baja sensibilidad y especificidad de los ensayos utilizados, lo que complica la comparación de estudios[4,10,11]. El desarrollo de ensayos de última generación con mayor rendimiento analítico, ha generado la necesidad de actualizar las prevalencias

de VHE, no solo en población general sino también en las diferentes subpoblaciones en que ha sido estudiado.

A la fecha, el único estudio nacional realizado en el año 2002, reportó una elevada prevalencia de anticuerpos IgG anti-VHE en pacientes con HAI (36%), significativamente mayor que la observada en DS de la misma época (4%) [14]. Estos hallazgos sugirieron una posible asociación entre VHE y HAI, la cual ha sido estudiada sin obtener resultados concluyentes hasta ahora. En la literatura podemos encontrar estudios con resultados similares que apoyan la asociación entre VHE y HAI[10,11]. No obstante, también existen reportes que no evidencian diferencias significativas entre ambos grupos[4].

Los resultados de nuestro estudio revelan que los anticuerpos IgG anti-VHE se pueden detectar con alta frecuencia en pacientes con HAI (41,2%), con una prevalencia que no difiere estadísticamente de la descrita el año 2002. Sin embargo, esta vez no se encontraron diferencias significativas con la prevalencia de DS de edad comparable. Este hallazgo podría atribuirse principalmente a la actualización de los datos de seroprevalencia en DS en nuestro medio, los que se obtuvieron utilizando ensayos de última generación[16].

Es importante considerar que la prevalencia del VHE puede variar significativamente entre grupos de diferente edad. Los grupos de edad más avanzada tienen una mayor

prevalencia de VHE que los grupos más jóvenes, esto se debe a que las personas mayores han tenido más tiempo de exposición al virus y además pueden tener un sistema inmunológico deprimido, lo que las hace más susceptibles a las infecciones por VHE[17]. Es así como en el estudio de DS realizado en nuestro centro en el año 2018, se observó una prevalencia significativamente más alta de anticuerpos contra el VHE en sujetos de mayor edad. En el grupo de mayores de 50 años, la prevalencia fue del 48,1%[16]. Esta tendencia también se observó en nuestros pacientes con hepatitis autoinmune (HAI), sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. La prevalencia de IgG anti-VHE en este grupo fue del 45,7%, cifra similar a la de los DS.

Al revisar la literatura, encontramos que las mayores prevalencias de IgG anti-VHE en HAI se describen principalmente en casos de HAI aguda[9]. En nuestro estudio, no se incluyeron casos de presentación aguda, lo que podría explicar la prevalencia encontrada.

Por otra parte, ninguno de los pacientes evaluados resultó positivo para antígeno de VHE, lo que descarta la presencia de infección aguda o crónica por virus hepatitis E en la cohorte estudiada. Las infecciones crónicas por VHE generalmente se asocian a pacientes severamente inmunocomprometidos, principalmente en el contexto de trasplante de órganos. Dado que la intensidad de la inmunosupresión en la HAI suele ser menor, el desarrollo de cronicidad puede ser menos probable[3,11]. Resultados similares han sido reportados por otros autores[4].

El VHE debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente con hepatitis aguda, incluso en aquellos con sospecha de HAI. Se han documentado casos de HAI que fueron reclasificados como VHE después de demostrar viremia para este virus[12]. Cabe destacar que en la infección aguda por VHE se pueden encontrar autoanticuerpos que pueden dificultar el diagnóstico diferencial con la HAI. Terzioli y cols encontraron serología autoinmune hepática positiva en el 54% de los pacientes con VHE agudo, aunque ninguno de ellos desarrolló HAI en un seguimiento clínico de 20 meses[3].

El diagnóstico de VHE en el contexto de autoinmunidad puede ser complejo, ya que además de lo mencionado anteriormente, se han descrito resultados falsos positivos para anti VHE en pacientes con HAI aguda[9]. Este hecho resalta la importancia de utilizar métodos diagnósticos directos para el VHE, como la búsqueda de RNA o antígeno, especialmente en este grupo de pacientes.

Reconocemos una limitación en nuestro estudio. La cohorte no fue homogénea, ya que los pacientes incluidos fueron estudiados para IgG anti-VHE cuando ya tenían establecido su diagnóstico de HAI y no fue posible determinar si la seroconversión ocurrió durante el tratamiento o si ya estaba positivo previo al diagnóstico. Por lo tanto, estos resultados sólo representan un dato epidemiológico y se requieren más estudios para comprender mejor la posible asociación entre ambas entidades.

En conclusión, la seroprevalencia del VHE en nuestra cohorte de HAI fue similar a la de DS de edad comparable y no encontramos ningún caso positivo para el antígeno de VHE. Considerando que los mecanismos desencadenantes implicados en el desarrollo de la HAI siguen siendo desconocidos, no podemos descartar completamente la posibilidad de que una infección previa por VHE esté involucrada en la aparición de esta enfermedad.

Referencias

- Schmeltzer P, Russo M. Clinical narrative: autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 951-8. doi: 10.1038/s41395-018-0058-z.
- Muratori L, Lohse AW, Lenzi M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *BMJ* 2023; 6: 380:e070201. doi: 10.1136/bmj-2022-070201.
- Terzioli Beretta-Piccoli B, Ripellino P, Gobbi C, Cerny A, Baserga A, Di Bartolomeo C, et al. Autoimmune liver disease serology in acute hepatitis E virus infection. *J Autoimmun* 2018; 94: 1-6. doi: 10.1016/j.jaut.2018.07.006.
- van Gerven N, van der Eijk A, Pas S, Zaaier H, de Boer Y, Witte B, et al. Seroprevalence of Hepatitis E Virus in Autoimmune Hepatitis Patients in the Netherlands. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25: 9-13. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.251.hpe.
- Dalton HR, Stableforth W, Thurairajah P, Hazeldine S, Remnarace R, Usama W, et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 784-90. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282f5195a.
- Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri M, Sarin SK. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med* 2007; 147: 28-33. doi: 10.7326/0003-4819-147-1-200707030-00005.
- Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Peron JM, Guitard J, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; 358: 811-7. doi: 10.1056/NEJ-Moa0706992.
- Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, Selves J, Abravanel F, Danjoux M, et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8: 1744-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02286.x.
- Llovet LP, Gratacós-Ginés J, Ortiz O, Rodríguez-Tajes S, Lens S, Reverter E, et al. Higher seroprevalence of hepatitis E virus in autoimmune hepatitis: Role of false-positive antibodies. *Liver Int* 2020; 40: 558-64. doi: 10.1111/liv.14332.
- Pischke S, Gisa A, Suneetha PV, Wiegand SB, Taubert R, Schlue J, et al. Increased HEV seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis. *PLoS One* 2014; 9:e85330. doi: 10.1371/journal.pone.0085330.
- Eder M, Strassl R, Beinhardt S, Stättermayer AF, Kozbial K, Lagler H, et al. High seroprevalence of anti-Hepatitis E antibodies in Austrian patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2019; 39: 640-5. doi: 10.1111/liv.14005.
- Patel I, Ching Companioni R, Bansal R, Vyas N, Catalano C, Aron J, et al. Acute hepatitis E presenting with clinical feature of autoimmune hepatitis. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2016; 6: 33342. doi: 10.3402/jchimp.v6.33342.
- Vieira CL, Baldaia C, Fatela N, Ramalho F, Cardoso C. Case of acute

- hepatitis E with concomitant signs of autoimmunity. *World J Hepatol* 2013; 5: 152-5. doi: 10.4254/wjh.v5.i3.152.
14. Hurtado C, Holo K, Brahm J. Infección con el virus de hepatitis E en casos de hepatitis autoinmune. *Gastroenterol Latinoam* 2002; 13: 260-2.
 15. Brahm J, Hurtado C, Moraga M, Gil LC, Velasco M, Alegría S, et al. Infección con el Virus de la Hepatitis E en Chile. *Rev Med Chile* 1996; 124: 947-9.
 16. Covarrubias N, Naveas P, Miranda J, Hurtado C, Vera D, Larrondo M, et al. Seroprevalencia de virus hepatitis E en donantes de sangre en un hospital universitario en Chile. *Rev Chilena Infectol* 2018; 35: 455-7. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000400455>.
 17. Fernández Villalobos NV, Kessel B, Rodiah I, Ott JJ, Lange B, Krause G. Seroprevalence of hepatitis E virus infection in the Americas: Estimates from a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022; 17:e0269253. doi: 10.1371/journal.pone.0269253.