

4

EL CASO DE INFECCIOSAS: HEPATITIS B Y ARTRITIS BILATERAL DE RODILLAS

Colaboración del Servicio de Virología del Laboratorio Departamental, SSSA, Medellín, Colombia.

* *Carlos Robledo R.*
** *Carlos Jaramillo T.*
*** *Oscar Uribe U.*

RESUMEN

Se presenta el caso de un Médico Interno con diagnóstico de Hepatitis B, quien a la séptima semana de ictericia presentó franca artritis bilateral de rodillas. Los hallazgos de histopatología, niveles de complemento aumentados y la presencia del antígeno superficial de Hepatitis B en el líquido sinovial y biopsia sinovial por punción, sugieren daño directo por el virus y no por complejos inmunes. Se revisa las manifestaciones extrahepáticas de la infección por el VHB y su diagnóstico.

Palabras claves: Hepatitis B, artritis.

SUMMARY

A case of Hepatitis B, in an intern doctor is reported. After 7 weeks of jaundice he developed bilateral knee arthritis. The hystopathological findings, the increased of the complement levels and the presence of the Hepatitis B antigen in the synovial fluid and tissue, suggest a damage by the virus but not by immune complexes. A review of the extrahepatic manifestations and diagnosis was made.

Key words: Hepatitis B, arthritis.

-
- * **Estudiante del Programa de Formación Avanzada de Microbiología y Parasitología Médicas, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia, S.A.**
 - ** **Subjefe del Laboratorio Departamental, Servicio Seccional de Salud de Antioquia. Profesor de Virología de la Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia, S.A. Laboratorio Departamental, SSSA, Medellín, Colombia.**
 - *** **Profesor de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia, S.A.**

Separatas: Carlos Robledo R., A.A. 7378. Medellín, Colombia, S.A.

Historia. Paciente de 24 años, del sexo masculino, natural y residente en Medellín, soltero, médico interno.

M.C. y E.A.: Consultó el 19 de julio de 1985 al Servicio de Virología del Laboratorio Departamental (SSSA), por cuadro de 24 horas de evolución de astenia, adinamia, náuseas y vómito bilioso, acompañado de aparición súbita de ictericia, coluria intensa y heces diarréicas.

RS: Al momento de la consulta no relataba fiebre, mialgias, artralgias, ni dolor en zona hepática.

AP: Sin antecedente de contacto en los últimos 6 meses con personas ictericas, ni uso parenteral de drogas. Promiscuidad sexual.

EF: Buenas condiciones generales, afebril, signos vitales normales. Con ictericia marcada generalizada, hepatomegalia discreta, no dolorosa. No se palpan adenopatías ni esplenomegalia, sin signos de vasculitis ni edemas.

Evolución: En 48 horas desaparecieron las náuseas y el vómito, y se inició prurito generalizado que persistió por 50 días; al 4o. día la ictericia se hizo más severa, pero sin compromiso del estado general. La diarrea duró una semana, al cabo de la cual apareció acolia que permaneció durante 7 semanas. La coluria se hizo más intensa y cedió a las 5 semanas.

Durante las 7 primeras semanas, estuvo con marcada anorexia, sudoración, palidez postprandial y manifestaciones de hipotensión ortostática. A la séptima semana, consultó por franca artritis bilateral de rodillas, con derrame articular, calor e impotencia funcional. Se practicó punción articular y biopsia de sinovia; se obtuvo líquido sinovial turbio, color amarillo intenso, con buena filancia y viscosidad aumentada, el cual se coaguló espontáneamente. Se trató sintomáticamente con calor local, reposo y el cuadro cedió en 14 días.

En la semana 19 ya no se visualizaba la ictericia y solo persistía la anorexia.

Tratamiento: Reposo relativo, dieta libre. Colestiramina 2 sobres diarios y Difenhidramina 1 cap. cada 4 hrs.

Laboratorio: 19. VII. 85: Función hepática: BT: 3.4 mg.º/o; BD: 1.8 mg.º/o; BI: 1.6 mg.º/o; TGP: 90 U y TGO: 222 U. Tiempo de protrombina: 13.7", control 12.7". Hb: 15.8 gm/dl; Hto: 49º/o; leucocitos: 4.600/mm; N: 40º/o; E: 2º/o; L: 48º/o; M: 10º/o; sedimentación: 8 mm (1 hora).

VDRL: No reactivo; P. Bunnel: Negativo.
15. VIII. 85: (4a. semana de evolución).

BT: 36 mg.º/o; BD: 18 mg.º/o; BI: 18 mg.º/o. F. Alkalinas: 84 U; TGP: 620 U. Tiempo de protrombina: normal. Función renal: normal. Hemoleucograma y sedimentación: Normal.

11. IX. 85: (8a. semana). BT: 24 mg.º/o; BD: 21 mg.º/o; BI: 3 mg.º/o.

Líquido articular: pH 7.5; proteínas: 0.5 gm; BT: 12 mg.º/o; BD: 11.5 mg.º/o; BI: 0.5 mg.º/o; células: 6.500 mononucleares/mm; C3: 218 mg./dl. (VN: 142 ± 22 mg./dl.); C4: 59.6 mg./dl. (VN: 20-50 mg./dl.); ANA: Negativos.

AgsHB: Positivo. (Prueba presuntiva y confirmatoria por Hemaglutinación pasiva reversa).

Inmunofluorescencia de biopsia sinovial:

AgsHB: Positivo.

Histopatología: Hiperplasia epitelial focal que forma pequeñas proyecciones papilares a la superficie, corion fibroadiposo en el que no se observa evidencia de proceso inflamatorio.

8. X. 85: (12a. semana). BT: 6.2 mg.º/o; BD: 4.8 mg.º/o; BI: 1.4 mg.º/o; F. alkalinas: 290 U; TGP: 85 U; tiempo de protrombina: normal.

1. XI. 85: (16a. semana). BT: 2 mg.º/o; BD: 1.6 mg.º/o; BI: 0.4 mg.º/o; TGP: 38 U; tiempo de protrombina: normal.

Resultados de los marcadores para hepatitis B, en el Cuadro No. 1.

Cuadro No. 1

RESULTADO DE LOS MARCADORES PARA HEPATITIS B

19-VIII-85 DX	15-VIII-85 4a. semana	11-IX-85 8a. semana	8-X-85 12a. semana	1-XI-85 16a. semana
AgsHB:neg	AgsHB: +	AgsHB: +		AgsHB:neg
antiHBs:neg	antiHBs:neg	antiHBs:neg	antiHBs:neg	antiHBs: +
antiVHA (IgM):neg				
	AgeHB:neg		AgeHB:neg	
	antiHBc: +		antiHBc (IgM):neg	
			antiAgeHB:neg	

AgsHB: Antígeno superficial de Hepatitis B (HB).
 AntiHBs: Anticuerpos contra el antígeno superficial de HB.
 AntiVHA (IgM): Anticuerpos contra el virus de Hepatitis A.
 AgeHB: Antígeno e de HB.
 AntiHBc: Anticuerpos contra el antígeno central de HB.
 AntiAgeHB: Anticuerpos contra el antígeno de HB.

DISCUSION

Desde 1833, se descubrió el primer caso de hepatitis sérica con período de incubación largo, luego de inyección percutánea, pero, sólo fue en 1965 cuando Blumberg y col. descubrieron el "antígeno Australia" que luego se llamó antígeno superficial de hepatitis B, cuando se comenzó a aclarar su verdadera naturaleza (1-2).

El virus de la hepatitis B (VHB) es un pequeño virus DNA, de la familia *Hepadnaviridae*, (3) a la cual pertenecen además el virus del

pato pekinés, el de las ardillas del sur de California y el de las marmotas. Entre sus características biológicas más importantes, se destaca su fuerte tropismo por los hepatocitos, con franca tendencia a causar infección persistente (portador crónico) y secuelas graves como Hepatitis Crónica, Cirrosis, y Cáncer Hepatocelular primario (4).

El único reservorio y transmisor importante en la naturaleza es el hombre; aunque se ha probado transmisión por artrópodos, zancudos y chinches. El Cuadro No. 2 resume algunas de las características principales de la hepatitis B.

Cuadro No. 2

CARACTERISTICAS DE LA HEPATITIS B

Período de incubación:	1-6 meses
Período de estado:	3-12 semanas
F. transmisión:	parenteral oro-fecal sexual transplacentaria
Frecuencia:	no relación con estación
Comunicabilidad:	2 semanas antes hasta después de aparecida ictericia
Letalidad:	6-36%
Cronificación:	5-10%

Tomado de: Jaramillo T., Carlos. Hepatitis. Fundamentos de Medicina. Enfermedades Infecciosas. 3a. ed. Medellín, Servigráficas, 1984:372

La hepatitis B puede ser clínicamente inaparente o asintomática, o puede ser aguda sintomática, variando desde leve y anictérica a más severa, asociada con ictericia.

El comienzo es agudo o insidioso, generalmente precedida la ictericia por síntomas, especialmente, anorexia, náuseas, malestar y febrícula con molestia o dolor en zona hepática. La duración de estos síntomas es variable. Al examen físico lo más notorio es el dolor a la palpación en hipocondrio derecho, ictericia principalmente en escleras, mucosa y piel, hepatomegalia y esplenomegalia (10-15%) (1).

Hallazgos de laboratorio previos a la ictericia pueden ser, presencia de urobilinógeno y bilirrubina en orina y aumento de transaminasas principalmente las TGP. La concentración de bilirrubina aumenta rápidamente en 10-14 días y cae gradualmente en 2-4 semanas.

El diagnóstico de la hepatitis viral puede usualmente hacerse a partir de los hallazgos clínicos y el tipo de virus responsable puede ser sugerido por una buena anamnesis. Pero el diagnóstico definitivo requiere pruebas específicas virales. Hay 6 marcadores serológicos, que son evaluados, en diferentes estados de infección y convalecencia de hepatitis B (5), (Cuadro No. 3). El AgsHB es el más importante y el marcador más usado para determinar infección activa y su presencia confirma el diagnóstico en casi todos los casos, excepto en la transferencia pasiva por transfusión (1). Este antígeno puede ser detectado tan temprano como 1-2 semanas o tan tarde como 11-12 semanas después de la exposición al VHB (promedio 4 semanas). En un porcentaje bajo de pacientes no se hace detectable el AgsHB en la sangre; en estos casos el diagnóstico de infección activa se hace por la presencia del anti-HBc-IgM y AgeHB. Este último disminuye en las 10 primeras semanas después del comienzo de la sintomatología.

Cuadro No. 3

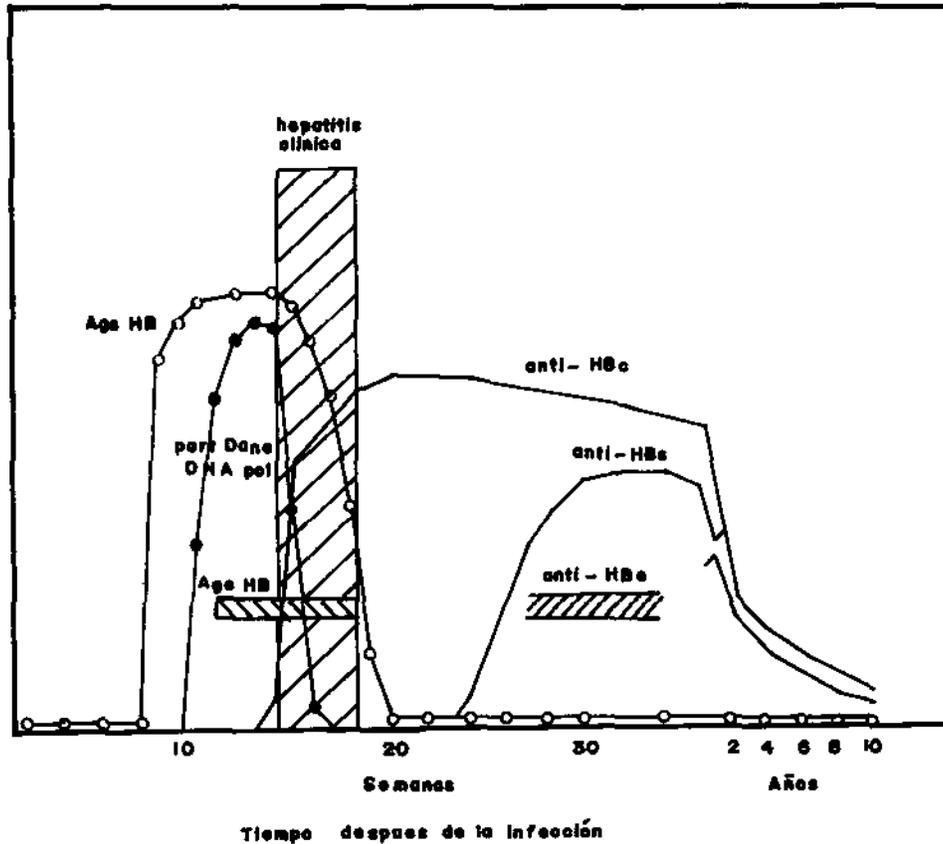
INTERPRETACION DE LOS MARCADORES DE INFECCION POR VHB

AgsHB	AgeHB	Anti-HBe	Anti-HBc	Anti-HBs	Interpretación
+	+	---	---	---	Período de incubación infección inicial. Sangre muy infectante.
+	+	---	+	---	Hepatitis B aguda o portador crónico. Sangre muy infectante.
+	---	+	+	---	Comienzo de recuperación de HB o Hepatitis crónica. Poca infectividad.
---	---	+	+	+	Convalecencia de HB. No infectante.
---	---	---	+	+	Recuperado o inmune a HB. No infectante.
---	---	---	---	+	Igual al anterior o inmune a HB. No infectante.
---	---	---	+	---	Inmune a HB. Tuvo infección con baja antigenemia superficial. (AgsHB). Infectante (?)

Modificado de: Deinhardt, F. and I. Desnt. 1982. Bull. W.H.O. 6015:74

La evolución de estos marcadores se resume en el Gráfico No. 1.

GRAFICO # 1



EVOLUCION DE MARCADORES SEROLOGICOS DE HB

La patogénesis de las manifestaciones extra-hepáticas de la hepatitis B es atribuida a complejos inmunes. Un síndrome como la enfermedad del suero, se presenta en 10-20% de pacientes durante el período de incubación de HB. Entre 30% y 50% de los pacientes con biopsia positiva para Poliarteritis Nodosa, se encuentra infección persistente. La glomerulonefritis membranosa ha sido asociada con hepatitis crónica activa e infección persistente.

Varios síndromes adicionales con patogénesis desconocida han sido asociados con infección por el VHB como son la Acrodermatitis pa-

pular (S. de Gianotti-Crosti), la Crioglobulinemia mixta esencial y la Anemia Aplástica (4).

Los síntomas articulares pueden ser prominentes durante el período prodrómico de la enfermedad hepática. Estos ocurren en una frecuencia entre 10 y 25% y son exclusivos de la HB, pues no se han descrito con la hepatitis A y no A no B; generalmente el compromiso articular es mayor en el sexo femenino.

Clásicamente los síntomas articulares preceden en días o semanas a la ictericia, se acom-

pañan de manifestaciones cutáneas, con predominio en miembros inferiores y consisten en lesiones maculopapulosas urticariformes en la mayoría de los casos. La instalación del cuadro es súbito, generalmente simétrico, aditivo o migratorio, en articulaciones M.C.F., I.F.P. rodillas, muñecas, tobillos, hombros y codos, acompañadas de importante rigidez matinal, hecho este último que hace el cuadro indistinguible desde el punto de vista clínico, de una Artritis Reumatoidea. Estos síntomas desaparecen con la instalación de la ictericia en la mayoría de los casos, pero en aproximadamente 50% pueden ser concomitantes, como en el paciente objeto de este informe.

La mejor explicación de la poliartritis en el curso de la HB, es la presencia de complejos inmunes solubles AgsHB-antiAgsHB, formados en exceso de antígeno en la fase temprana de la infección, los cuales se depositan en los tejidos y fijan (activan) complemento e inician un severo proceso inflamatorio. En muchos pacientes se han demostrado crioprecipitados ricos en AgsHB-antiAgsHB, C3-C4 y C5.

El virus puede también causar daño tisular por un efecto tóxico directo, por invadir y replicarse en las células sinoviales. Esto se deduce de estudios de microscopía electrónica, en donde se han identificado partículas posiblemente virales a este nivel (6-7-8-9-10-11).

El tratamiento de HB aguda es únicamente sintomático; tanto el reposo como la alimentación, deben ser de acuerdo con la aceptación del paciente. En la falla hepática debe controlarse la ingesta de proteínas y sal. Los corticosteroides no tienen beneficio en la hepatitis viral aguda ni en la hepatitis fulminante. La progresión a hepatitis crónica activa es alterada favorablemente con el uso de corticosteroides y algunas veces Azathioprina, pero únicamente estarían indicados en pacientes sintomáticos, AgsHB negativo y lesión histológica severa demostrada por biopsia hepática, en donde la patogénesis de la hepatitis crónica activa es inmunológica. La dosis de Prednisona es de 15-30 mg./día por 2-3 años.

La combinación de Interferón Alpha (origen leucocítico humano) y Vidarabina en estudios preliminares han demostrado acción inhibiendo la producción de partículas de Dane en hepatitis crónica, pero también un aumento en la toxicidad de la Vidarabina, por lo cual hay que esperar más estudios para tener una idea clara (1).

En 1982 fue aprobada en Estados Unidos la vacuna derivada del plasma para la HB y desde entonces múltiples estudios han confirmado su efectividad en el personal de alto riesgo (12-13-14).

El AgsHB se hace positivo 4 semanas en promedio antes de aparecer la hepatitis clínica. En el paciente de este informe, al iniciar su sintomatología, fue negativo el AgsHB y se detectó únicamente en el control de la cuarta semana de evolución y persistió positivo hasta la octava semana.

Con un diagnóstico clínico temprano, es posible que no sean detectados niveles muy bajos de antigenemia por los métodos de laboratorio disponibles. Con esto enfatizamos la importancia de controles periódicos clínicos y de laboratorio para los pacientes con sospecha de HB y pruebas iniciales negativas.

El caso que se presenta, un médico durante su internado rotatorio, es ilustrativo del personal de salud como grupo de alto riesgo para HB. En un estudio realizado en la ciudad de Medellín (16) se encontró una positividad en este grupo de marcadores de infección del VHB de 24.01% y una susceptibilidad de 74.41%.

La franca artritis bilateral en rodillas con derrame articular, que se presentó en este paciente, es una manifestación extrahepática ocurrida en la 7a. semana de aparecida la ictericia.

El líquido articular obtenido y la biopsia de sinovia fueron positivas para el AgsHB. Este resultado sumado a los niveles aumentados de complemento y la pobre respuesta inflamatoria tisular sinovial, nos inclinan a pensar que la patogénesis de esta manifestación no sea por complejos inmunes, sino por compromiso directo del virus en la articulación, por lo cual este caso cobra especial interés.

REFERENCIAS

1. Robinson, W. Hepatitis B virus and the delta agent. En: Mandell, G., Douglas, G., Bennett, J., eds. Principles and practice of Infectious Diseases, Second Ed. New York: John Wiley & Sons, pp. 1002-1029, 1985.
2. Robinson, W. Biology of Human Hepatitis viruses. En: Zakim, D., and Bayer, T.H. Hepathology, Philadelphia, W.B. Saunders CO, pp: 863-911, 1982.
3. Tiollais, P., Pourcel, C., Dejean, A. The Hepatitis B virus. Nature, 317:489-495, 1985.
4. Seff, L.B. Diagnosis, therapy and prognosis of Viral Hepatitis. En: Zakim, D. and Bayer, T.H. Hepathology, Philadelphia, W.B. Saunders CO, pp: 729-936, 1982.
5. Deinhardt, F., Gust, I.D. Viral hepatitis. Bulletin of the World Health Organization, 60:661-691, 1982.
6. Duffy, J., Lidsky, M., Sharp, J., Davis, S., Person, D., Blaine Hollinger, F., et. al. Polyarthritiis, polyarteritiis and Hepatitis B. Medicine, 55:19-37, 1976.
7. Schumacher, H.R., Gall, E.D. Arthritis in acute hepatitis and chronic active hepatitis. Pathology of the synovial membrane whith evidence for the presence of Australia antigen in synovial membrane. Am. J. Med, 57:655-664, 1974.
8. Almeida, J.D., Waterson, A.D. Inmune complexes in hepatitis. Lancet, 2:983-986, 1969.
9. Wenzel, R.P., McCormick, D., Busch, H.J., Beam, W.E., Lejeune, C. Arthritis and viral hepatitis. Arch. Intern. Med. 130:770, 1972.
10. Wenzel, R.P., Commander, L., McCormick, D., Lieutenat, C. Arthritis and hepatitis. N. Engl. J. Med. 285: 805, 1971.
11. Fernández, R., McCarty, D. The Arthritis of viral hepatitis. Ann. Intern. Med. 74:207-211, 1971.
12. Stevens, C., Garibaldi, R., Hamory, B. Hepatitis B vaccine— Who needs it? Asepsis, 4:7-13, 1982.
13. Feinman, V., Krassnitzky, O., Sinclair, J., et. al. Prevalence and significance of hepatitis B surface antigen in a general hospital. CMA Journal, 112, 1975.
14. Denes, A., Smith, J., Maynard, J., Doto, I., Berquist, K., Finkel, A. Hepatitis B Infection in physicians. Jama, 239, 1978.
15. Sobeslausky, O. Prevalence of markers of hepatitis B virus infection in various countries: a WHO collaborative study. Bull. W.H.O. 58:621-628, 1980.
16. Arroyave, M.L., Echeverry, M.L., Jaramillo, C., Mari, G., Navarrete, L., Ramirez, M.L. et al. Infección por el virus de la hepatitis B en el personal de Instituciones de salud de Medellín Colombia. 1983. Medicina U.P.B., 4:17-29, 1985.