

Anti-VHE IgM en casos de infección por el virus hepatitis E

Carmen Hurtado H^a, Gabriela Muñoz G, Javier Brahm B.

Detection of IgM antibodies against hepatitis E virus

Background: Hepatitis E virus is the main enterically transmitted non A non B hepatitis agent. The host IgM response in the acute infection phase is short lived. Therefore, only IgG antibodies against E virus are usually investigated. **Aim:** To measure IgM antibodies against virus E in serum samples. **Material and Methods:** IgM antibodies against virus E were measured by ELISA in 35 positive and 18 negative serum samples for IgG antibodies against hepatitis virus E, without evidence of infection with hepatitis A, B or C virus. Measurement of the same antibodies in 25 additional samples positive for IgM antibodies against hepatitis A virus but without study for hepatitis virus B or C. **Results:** IgM antibodies against virus E were detected in 12 of the 35 samples positive for IgG antibodies (34%) and in five of the 25 samples positive for antibodies against virus A (20%). **Conclusions:** An acute hepatitis E virus infection was detected in 34% of samples positive for IgG antibodies against this virus. The absence of IgM antibodies in the rest of the IgG positive samples could be due to an old or a recent virus E infection in the stage of antibody titer reduction. The detection of IgM antibodies against virus E in samples positive for virus A antibodies, could be due to co infection by virus A and E or a cross reaction of assays (Rev Méd Chile 2005; 133: 645-7).

(Key Words: Antibodies, viral; Hepatitis E virus, Immunologic factors)

Recibido el 27 de junio, 2004. Aceptado en versión corregida el 19 de abril, 2005.

Financiado, sets diagnósticos por Laboratorios Abbott.

Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

^aQuímico Farmacéutico.

El virus hepatitis E (VHE) corresponde al principal agente de hepatitis noA noB noC, de transmisión enteral. Produce una infección aguda autolimitada, predominantemente con formas epidémicas y puede también provocar hepatitis fulminante, con elevada mortalidad en mujeres embarazadas¹⁻³.

A diferencia del virus hepatitis A (VHA), que es de alta endemicidad en nuestro país y que también es transmitido por vía fecal-oral, los casos

agudos de hepatitis E, se han descrito solamente en forma esporádica en Chile. Los dos estudios de prevalencias en donantes de sangre, realizados en distintas ciudades, muestran una presencia del anti-VHE IgG entre 4 y 7%, considerablemente más bajo que el VHA⁴⁻⁶.

La fase aguda de la infección con el VHE presenta una respuesta inmune de la clase IgM, que se describe como muy limitada y de corta duración. Por lo anterior, en la práctica clínica sólo se investiga el anti-VHE IgG, por ser este marcador de aparición precoz y mantenido en el tiempo^{7,8}.

Con el objetivo de conocer la infección aguda con el VHE, analizamos, en forma retrospectiva, la presencia del marcador anti-VHE IgM en muestras

Correspondencia a: Carmen Hurtado H. Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santos Dumont 999 Santiago de Chile. Teléfono-Fax: (56-2) 6788348. E mail: Churtado@redclinicauchile.cl

positivas para anti-VHE IgG, detectadas como parte del estudio diferencial de casos de hepatitis aguda viral.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron 78 muestras de suero, conservadas a -20°C, pertenecientes a la seroteca del Laboratorio de Gastroenterología del Hospital Clínico Universidad de Chile.

Se seleccionaron 53 muestras, previamente estudiadas con todos los marcadores serológicos de hepatitis viral (anti-VHA IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-VHC): 35 de ellas eran sólo positivas para anti-VHE IgG y las 18 restantes eran negativas para todos los marcadores. Además, se analizaron 25 muestras de casos de infección aguda por VHA (positivas para anti-VHA IgM), a las cuales, no se les investigó otros marcadores virales de hepatitis. Las 35 muestras positivas para el anti-VHE IgG fueron acumuladas en el lapso de 6 años.

El anti-VHE IgM, fue medido por una técnica de ELISA tipo sandwich, que utiliza en su soporte sólido tres antígenos recombinantes de la región estructural del genoma viral del VHE (HEV IgM ELISA, Genelabs Diagnostics MR). La presencia o ausencia de IgM específicos contra VHE, se determinó relacionando la absorbancia de la muestra con el valor de corte establecido para el ensayo, siguiendo estrictamente las instrucciones del fabricante.

RESULTADOS

Como se observa en la Tabla 1, el anti-VHE IgM se detectó en 12/35 (34%) de las muestras que habían sido positivas para el anti-VHE IgG y en ninguna de las negativas para el anti-VHE IgG y que también que fueron negativas para todos los otros marcadores virales. Sin embargo, en 5/25 (20%) de las muestras positivas para el anti-VHA IgM hubo también reactividad para este marcador.

Las absorbancias obtenidas para el anti-VHE IgM, del grupo con anti-VHE IgG positivas, no difieren de las absorbancias obtenidas del grupo de muestras con anti-VHA IgM positivas (datos no presentados).

DISCUSIÓN

Si consideramos la presencia del marcador anti-VHE IgM como sinónimo de infección aguda por el VHE, podríamos decir que en este estudio se confirmó una primo-infección en 12 de los 35 casos de muestras con diagnóstico presuntivo de hepatitis aguda viral. No obstante, no podemos descartar que las muestras negativas para anti-VHE IgM, pero positivas para el anti-VHE IgG, también pudieran corresponder a casos agudos. De nuestra población de estudio, desconocemos en qué etapa del cuadro clínico se encontraban estos pacientes al momento de la obtención de las muestras.

Se sabe que durante la infección aguda por el VHE, los anticuerpos específicos de la clase IgM decaen rápidamente, detectándose su presencia en sangre sólo durante 45 a 60 días, a diferencia de la respuesta IgM contra el VHA que perdura hasta 4 meses post-infección. Por ello, se recomienda su detección dentro de las primeras cuatro semanas de iniciados los síntomas⁷⁻⁹.

De acuerdo a estudios de seguimiento de la respuesta serológica del tipo IgM en casos de infección aguda por VHE, este marcador se detectaría, en algunos pacientes desde el 4º día de inicio del período sintomático. Sin embargo, la tasa de detección de VHE IgM es decreciente después de las 4 semanas post-infección. Es así, como se ha observado que este marcador se detecta sólo en 44% de los casos previamente positivos, al analizar una nueva muestra 30 días después y en 0% de ellos a los 3 meses de seguimiento⁷. De acuerdo a los antecedentes de sensibilidad del método utilizado, ésta sería de 93% en muestras tomadas dentro de 14 días del período de ventana de esta infección¹⁰.

Tabla 1. Resultados de anti-VHE IgM en 78 casos de hepatitis aguda con diferentes características serológicas

	n	anti-VHE IgM (+)
anti-VHE IgG (+)	35	12 (34%)
anti-VHE IgG (-)*	18	0
anti-VHA IgM (+)**	25	5 (20%)

*Muestras negativas para VHA, VHB, VHC. **Muestras no analizadas para otros marcadores.

Es importante notar, que 20% de las muestras positivas para el marcador anti-VHA IgM, también fueron positivas para el anti-VHE IgM, lo que pudiera indicar una coinfección de los VHA y VHE, lo cual podría esperarse, ya que comparten las mismas vías de adquisición. La coinfección de estos virus se ha documentado en Singapur, región donde también hay una ocurrencia esporádica de infección con el VHE. En ese estudio, de 15 sujetos diagnosticados con hepatitis E aguda, 3 de ellos presentaron coinfección con el VHA. En estos casos, la infección de la hepatitis aguda por VHE fue confirmada con estudio en sangre y en deposiciones de ARN VHE¹¹. Wong et al, también encontraron coinfección de VHA y VHE en 15% en una población de Hong Kong, donde se describen prevalencias de infección con estos 2 virus semejantes a nuestro país¹².

Otra explicación de esta concomitancia, podría deberse a una reacción cruzada frente a anticuerpos IgM aumentados, ocasionado por la infección

con el VHA, aunque la especificidad de cada uno de los tests lo hace poco probable. Por otra parte, la observación de las lecturas individuales de las muestras positivas no evidencia diferencias entre los grupos que hiciera sospechar falsos positivos. De todas maneras, para confirmar los resultados sería necesario utilizar otros ensayos de mayor especificidad, como por ejemplo técnicas de biología molecular que permitan pesquisar la presencia de ARN viral.

Considerando los resultados obtenidos en este estudio, confirmamos la presencia de casos agudos de VHE en Chile. De igual forma, no podríamos descartar que algunos de estos casos se deban a una coinfección con VHA y VHE. Creemos que sería interesante correlacionar las características clínicas de estos casos, para establecer si esta coinfección determina cuadros agudos más severos o más prolongados o si están relacionados con las formas no habituales (bifásicas, colestásicas) de la infección con el VHA.

REFERENCIAS

1. REYES GR, PURDY MA, KIM JP, LUK KC, YOUNG LM, FRY KE ET AL. Isolation of cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990; 247: 1335-9.
2. KRAWCZYNSKI K. Hepatitis E. *Hepatology* 1993; 17: 932-41.
3. MAST EE, ALTER MJ. Epidemiology of viral hepatitis: an overview. *Semin Virol* 1993; 4: 273-83.
4. BRAHM J, HURTADO C, MORAGA M, GIL LC, VELASCO M, ALEGRIA S ET AL. Infección con el virus de la hepatitis E en Chile. *Rev Méd Chile* 1996; 124: 947-9.
5. IBARRA H, RIEDERMANN S, FROESNER G, REINHARDT V, TOLEDO C. Hepatitis aguda esporádica por virus E en Chile. Caso clínico. *Rev Méd Chile* 1994; 122: 68-71.
6. IBARRA H, RIEDERMANN S, SIEGEL F, REINHARDT G, TOLEDO C, FRÖSNER G. Hepatitis E virus in Chile. *Lancet* 1994; 344: 1501.
7. KOSHY A, GROVER S, HYAMS KC, SHABRAWY MA, PACSA A, AL-NAKIB B ET AL. Short-term IgM and IgG antibody responses to hepatitis E virus infection. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 439-41.
8. KE WM, TAN D, LI JG, IZUMI S, SHINJI Y, HOTTA H ET AL. Consecutive evaluation of immunoglobulin M and G antibodies against hepatitis E virus. *J Gastroenterology* 1996; 31: 818-22.
9. LU J, ZHAO HL, MENG QI, LIAO SD, WANG Y, JIANG YZ. Detection of anti-MHAV and anti-MHEV IgM in patients with sporadic acute hepatitis in Beijing between 1995-2000. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002; 1: 83-6.
10. CLAYSON E, SAW AYE MYINT K, SNITBAN R, VAUGHN D, INNIS B, CHAN L ET AL. Viremia fecal shedding, and IgM and IgG responses in patients with hepatitis E. *Journal of Infectious Diseases* 1995; 172: 927-33.
11. CHOW WC, LEE AS, LIM GK, CHEONG WK, CHONG R, TAN CK ET AL. Acute viral hepatitis E: clinical and serologic studies in Singapore. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 235-8.
12. WONG KH, LIU YM, NG PSP, YOUNG BWY, LEE SS. Epidemiology of hepatitis A y hepatitis E infection and their determinants in adult Chinese community in Hong Kong. *J Med Virol* 2004; 72: 538-44.

Agradecimientos

Se agradece a Laboratorios Abbott, por la donación de los sets para la determinación del anti-VHE IgM.