

Anticuerpos anti-C1q e infección por el virus de la hepatitis C

Anti-C1q antibodies in hepatitis C virus infection

Lic. Julio César Merlín Linares, DrC. Rinaldo Villaescusa Blanco, Lic. Ana María Guerreiro Hernández, Lic. Aymara Leyva Rodríguez, Lic. Ada Amalia Arce Hernández

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La hepatitis causada por el virus de la hepatitis C frecuentemente evoluciona hacia una enfermedad crónica con varias manifestaciones extrahepáticas, de autoinmunidad, y la posible formación de autoanticuerpos con diversas especificidades. La deficiencia del componente C1q del sistema complemento afecta la eliminación de células infectadas mediante la apoptosis, el mantenimiento de la tolerancia inmunológica y favorece el desarrollo del lupus eritematoso sistémico, en particular, y de los fenómenos autoinmunes, en general; todo lo cual pudiera agravarse por la presencia de anticuerpos anti-C1q. En este trabajo se determinó la prevalencia de los anticuerpos anti-C1q en 39 pacientes (23 femeninos y 16 masculinos) y 109 controles por un ensayo inmunoenzimático tipo ELISA (Anti-C1q ORGENTEC Diagnostika GmbH). Se observó una frecuencia significativamente mayor ($p < 0,05$) de estos autoanticuerpos en el grupo de pacientes con respecto al grupo control. Al comparar los pacientes según el sexo, la proporción de casos positivos resultó significativamente mayor ($p < 0,05$) en el sexo femenino, y cuando se clasificaron los pacientes en un grupo de 14 hematológicos y otro de 25 no hematológicos, se observó que la proporción de casos con autoanticuerpos anti-C1q en el grupo de los hematológicos fue muy inferior. Resulta importante realizar una evaluación longitudinal de los pacientes para detectar tempranamente la aparición de autoanticuerpos, profundizar en el conocimiento de su posible relación con las manifestaciones de autoinmunidad, con la aparición de otros autoanticuerpos, así como la posible influencia en su tratamiento.

Palabras clave: anti-C1q, hepatitis C, autoanticuerpos, autoinmunidad.

ABSTRACT

Hepatitis C often develops into a chronic disease with several extrahepatic manifestations, autoimmunity, and the possible formation of autoantibodies with different specificities. C1q deficiency affects the elimination of infected cells by apoptosis, the maintenance of immunological tolerance and it also favors the development of systemic lupus erythematosus in particular and of autoimmune phenomena in general, all of which could be exacerbated by the presence of anti-C1q. In this study, the prevalence of anti-C1q antibodies in 39 patients (23 females and 16 males) and 109 controls was determined by an ELISA type immunoassay (Anti-C1q ORGENTEC Diagnostika GmbH). A significantly higher frequency ($p < 0.05$) of these autoantibodies was observed in the patients group than in the control group. When separating the patients according to sex, the proportion of positive cases were significantly higher ($p < 0.05$) in females; and when the patients were divided into a group of 14 hematological and 25 nonhematological the proportion of cases with anti -C1q in the hematological group was lower. We concluded that it would be important to perform a longitudinal evaluation of our patients that will allow us to detect the early appearance of autoantibodies, to deepen our knowledge of their possible connection to autoimmune conditions, to the appearance of other autoantibodies, as well the possible influence of treatment.

Keywords: anti C1q, hepatitis C, autoantibodies, autoimmunity.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) se caracteriza por provocar una enfermedad que suele ser asintomática en sus inicios pero que muy frecuentemente evoluciona hacia la cronicidad, y que en algunos casos experimenta una posterior evolución desde la hepatitis crónica a la cirrosis hepática y el hepatocarcinoma.¹⁻³ En la infección crónica por el VHC se puede observar la formación de complejos inmunes constituidos por anticuerpos conjugados con el virus intacto o con proteínas virales aisladas, y se considera que la persistencia y el depósito de estos complejos en determinados tejidos están relacionados con algunas de las manifestaciones extrahepáticas de esta enfermedad, entre las cuales se han descrito la crioglobulinemia, que puede estar acompañada de vasculitis, la artritis reumatoide y la glomerulonefritis, como algunas de las más frecuentes.⁴⁻⁷ Otras manifestaciones extrahepáticas de la infección crónica por el VHC están relacionadas con la aparición en estos pacientes de autoanticuerpos con una amplia gama de especificidades, y que clínicamente pueden dar lugar a enfermedades autoinmunes que afectan a órganos específicos como son la tiroiditis y la diabetes mellitus, o a enfermedades sistémicas como el síndrome de Sjögren y el lupus eritematoso sistémico (LES).⁸⁻¹¹

En la hepatitis C se han reportado también alteraciones hematológicas como la neutropenia, la trombocitopenia, la anemia hemolítica autoinmune, algunos síndromes linfoproliferativos, y alteraciones de la hemostasia, que son debidas a la aparición de autoanticuerpos que actúan como inhibidores de factores de la coagulación.¹²⁻¹⁶

En pacientes con hepatitis C aparece con relativa frecuencia una hipocomplementemia que pudiera ser causada por un aumento en el consumo de los componentes del complemento o por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra alguno de los componentes iniciales de la vía clásica. Entre los componentes iniciales de la vía clásica del complemento, se conoce que el déficit del subcomponente C1q afecta de manera importante la eliminación de las células infectadas por el virus mediante la apoptosis, influye negativamente en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica, y es una de las principales causas que favorecen el desarrollo del LES, en particular, y de los fenómenos autoinmunes, en general. Los anticuerpos anti C1q pudieran aumentar el déficit de C1q y agravar estos efectos. Este trabajo se realizó con el objetivo de conocer la posible presencia y la frecuencia con que pudieran aparecer los autoanticuerpos anti-C1q en un grupo de pacientes con hepatitis C.

MÉTODOS

Se emplearon muestras de sangre obtenidas por punción venosa previo consentimiento informado de los pacientes, y el suero obtenido por centrifugación se conservó a -20 °C hasta su procesamiento. Del total de muestras procesadas en el período comprendido entre enero de 2013 y agosto de 2014, se seleccionaron las que resultaron positivas para la detección de anticuerpos contra el VHC mediante un ensayo inmunoenzimático empleando el sistema ultramicroanalítico UMELISA HCV 3ra Gen (TecnoSuma International SA, La Habana, Cuba). A los 39 pacientes (23 del sexo femenino y 16 del sexo masculino) que resultaron positivos para la detección de anticuerpos contra el VHC y a un grupo de 109 donantes voluntarios de sangre, aparentemente sanos, considerados como controles, se les realizó la determinación cuantitativa de autoanticuerpos de tipo IgG dirigidos contra el C1q por un ensayo inmunoenzimático (Anti-C1q ORGENTEC Diagnostika GmbH), y los valores por encima de 10 U/mL se consideraron positivos. Por otra parte, los 39 pacientes también se clasificaron en un grupo con enfermedades hematológicas (hematológicos: 14) y otro que no presentaban estas enfermedades (no hematológicos: 25). Los resultados se compararon mediante la prueba de X^2 , con un nivel de significación $p < 0,05$.

RESULTADOS

Tanto en el grupo de pacientes como en el de los controles se detectó la presencia de anticuerpos anti-C1q y se pudo apreciar que la frecuencia con que se presentaron estos autoanticuerpos en el grupo de pacientes fue significativamente mayor (33,3 %) que en el grupo control (6,32 %) ($p < 0,01$) ([tabla 1](#)).

Al separar los pacientes según el sexo, se observó una proporción significativamente mayor ($p < 0,05$) de casos positivos en el sexo femenino ([tabla 2](#)).

Al comparar los resultados obtenidos en el grupo de los pacientes hematológicos con el grupo de los no hematológicos, se observó que la proporción de casos con anticuerpos anti-C1q en los hematológicos fue muy inferior a la de los no hematológicos ([tabla 3](#)).

Tabla 1. Anticuerpos anti-C1q en pacientes con anticuerpos contra el virus de la hepatitis C y controles normales

Anti-C1q	Pacientes N= 39 (%)	Controles N= 109 (%)
Positivos	13 (33,33)	7 (6,32)
Negativos	26 (66,67)	102 (93,68)

$X^2= 17,798$ ($p < 0,01$).

Tabla 2. Anticuerpos anti-C1q en pacientes con anticuerpos contra el virus de la hepatitis C según sexo

Anti-C1q	Pacientes N= 23 (%)	Controles N= 16 (%)
Positivos	11 (47,82)	2 (12,50)
Negativos	12 (52,17)	14 (87,50)

$X^2= 5,2989$ ($p < 0,05$).

Tabla 3. Anticuerpos anti-C1q en pacientes con anticuerpos contra el virus de la hepatitis C según sus enfermedades de base

Anti-C1q	Pacientes N= 14 (%)	Controles N= 25 (%)
Positivos	2 (14,29)	11 (44,00)
Negativos	12 (85,71)	14 (56,00)

$X^2= 3,5657$ ($p= 0,0589$; ns).

DISCUSIÓN

El VHC es uno de los agentes que más se ha relacionado con las manifestaciones de autoinmunidad debido, entre otras posibles causas, a que la gran variabilidad en la estructura de sus diferentes genotipos le permite evadir la acción del sistema inmune y en ocasiones inducirlo a la formación de autoanticuerpos, a su capacidad para provocar una ruptura de la tolerancia inmunológica en algunos individuos que, al no poder entonces eliminar los linfocitos autorreactivos, estarán más propensos a desarrollar procesos autoinmunes, y a la capacidad que tiene este virus para evitar que las células infectadas sean eliminadas de manera eficiente mediante los procesos de apoptosis.^{1,13,15,17-19}

En la actualidad se han hecho relativamente frecuentes los reportes de pacientes con hepatitis C en los que la formación de autoanticuerpos o la aparición de enfermedades autoinmunes ha sido atribuida al tratamiento con interferón.²⁰⁻²³

Los anticuerpos anti-C1q son autoanticuerpos que reconocen solamente al componente C1q que se encuentra depositado en los tejidos o en la superficie de las células apoptóticas, donde se plantea que estos autoanticuerpos contribuyen a una amplificación adicional del proceso de activación del complemento, por lo que han sido relacionados directamente con la marcada hipocomplementemia, la inflamación y los daños a los tejidos que se observan en determinados procesos autoinmunes.²⁴⁻²⁶

En este trabajo se determinó la presencia de anticuerpos anti-C1q en una proporción significativamente mayor de los pacientes con infección por VHC que de los controles; valores que pueden considerarse similares a los reportados anteriormente, de 26 % (29/111) y 10 % (11/109), respectivamente.²⁴

La mayor proporción de casos con anticuerpos anti-C1q en pacientes del sexo femenino pudiera estar relacionada con la mayor frecuencia que presentan el LES y otras manifestaciones de autoinmunidad en el sexo femenino.

La proporción más baja de casos con anticuerpos anti-C1q en los pacientes hematológicos puede ser atribuida a que en estos pacientes los anticuerpos contra el VHC fueron detectados mediante análisis realizados como complementarios en el estudio inicial de la enfermedad hematológica o como parte de la pesquisa activa periódica; mientras que los pacientes no hematológicos habían sido remitidos de otras consultas porque los síntomas, el examen físico o las pruebas de laboratorio indicaban la necesidad de descartar una posible hepatitis viral, por lo que podemos considerar que se trató de un grupo con mayores probabilidades de incluir casos de hepatitis crónica entre ellos.

Se concluyó que sería importante continuar este estudio en pacientes remitidos al Instituto de Hematología e Inmunología, mediante una evaluación longitudinal que permita detectar tempranamente la aparición de estos autoanticuerpos, para poder profundizar en el conocimiento de su posible relación con las manifestaciones de autoinmunidad o con la aparición de otros autoanticuerpos, así como la influencia que pudiera tener el tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Selvarajah S, Keating S, Heitman J, Lu K, Simmons G, Norris PJ, et al. Detection of host immune responses in acute phase sera of spontaneous resolution versus persistent hepatitis C virus infection. *J Gen Virol.* 2012 Ago;93(Pt 8):1673-9.
2. Grebely J, Prins M, Hellard M, Cox AL, Osburn WO, Lauer G, et al. Hepatitis C virus clearance, reinfection, and persistence, with insights from studies of injecting drug users: towards a vaccine. *Lancet Infect Dis.* 2012 May;12(5):408-14.
3. Irshad M, Mankotia DS, Irshad K. An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov;19(44):7896-909.
4. Schamberg NJ, Lake-Bakaar GV. Hepatitis C Virus-related Mixed Cryoglobulinemia. *Gastroenterol Hepatol.* 2007 Sept;3(9):695-703.
5. Himoto T, Masaki T. Extrahepatic Manifestations and Autoantibodies in Patients with Hepatitis C Virus Infection. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:87140-1. doi: 10.1155/2012/871401.

6. Minopetrou M, Hadziyannis E, Deutsch M, Tampaki M, Georgiadou A, Dimopoulou E, et al. Hepatitis C Virus (HCV)-Related Cryoglobulinemia: Cryoglobulin Type and Anti -HCV Profile. *Clin Vaccine Immunol*. 2013 May;20(5):698-703.
7. Tampaki M, Koskinas J. Extrahepatic immune related manifestations in chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014 Sep;20(35):12372-80.
8. Fabris P, Floreani A, Tositti G, Vergani D, De Lalla F, Betterle C. Type 1 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C before and after interferon therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Sept;18(6):549-58.
9. Naing C, Mak JW, Ahmed SI, Maung M. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: Meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012 Abr;18(14):1642-51.
10. Williams MJ, Lawson A, Neal KR, Ryder SD, Irving WL, on behalf of the Trent HCV Group. Autoantibodies in chronic hepatitis C virus infection and their association with disease profile. *J Viral Hepat*. 2009 May;16(5):325-31.
11. Mollejo M, Menárguez J, Guisado-Vasco P, Bento L, Algara P, Montes-Moreno S, et al. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders encompass a broader clinical and morphological spectrum than previously recognized: a clinic pathological study. *Mod Pathol*. 2014 Feb;27(2):281-93.
12. Guerreiro AM, Villaescusa R, Morera LM, González Y, Arce AA, Merlín JC, et al. Determinación de autoanticuerpos en pacientes con hemopatías malignas y hepatitis C. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2001 Ago;17(2):142-3.
13. Bantel H, Schulze-Osthoff K. Apoptosis in hepatitis C virus infection. *Cell Death Differ*. 2003 Ene;10(S1):S48-58.
14. Antonelli A, Ferri C, Galeazzi M, Giannitti C, Manno D, Mieli-Vergani G, et al. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Feb;26(1 Suppl 48):S39-47.
15. Roughan JE, Reardon KM, Cogburn KE, Quendler H, Pockros PJ, Law M. Chronic Hepatitis C Virus Infection Breaks Tolerance and Drives Polyclonal Expansion of Autoreactive B Cells. *Clin Vaccine Immunol*. 2012 Jul;19(7):1027-37.
16. Boțianu A-M, Demian S, Macarie I, Georgescu D, Oltean G, Bătagă S. Acquired haemophilia complicated with gastrointestinal bleeding and spontaneous iliopsoas muscle haematoma in a woman with chronic C hepatitis under treatment with pegylated IFN alpha 2a and ribavirin. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012 Mar;21(1):93-5.
17. Berg CP, Schlosser SF, Neukirchen DK, Papadakis C, Gregor M, Wesselborg S, et al. Hepatitis C virus core protein induces apoptosis-like caspase independent cell death. *Virology*. 2009;6(1):213.
18. Di Lorenzo C, Angus AGN, Patel AH. Hepatitis C Virus Evasion Mechanisms from Neutralizing Antibodies. *Viruses*. 2011 Nov;3(11):2280-300.
19. Kim S-J, Syed GH, Khan M, Chiu W-W, Sohail MA, Gish RG, et al. Hepatitis C virus triggers mitochondrial fission and attenuates apoptosis to promote viral persistence. *Proc Natl Acad Sci*. 2014 Abr;111(17):6413-8.

20. Campos-de-Magalhães M, Eduardo Brandão-Mello C, Lúcia Elias Pires M, Cecília da Fonseca Salgado M, Barcelo de Brito S, José de Almeida A. Factor VIII and IX deficiencies related to acquired inhibitors in a patient with chronic hepatitis C virus infection receiving treatment with pegylated interferon plus ribavirin. *Hematol Amst Neth.* 2011 Mar;16(2):80-5.
21. Bencomo A, Gutiérrez A, Ávila O, Ramón L. Caracterización de los autoanticuerpos en la anemia hemolítica autoinmune secundaria al tratamiento con interferón alfa. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2012 Mar;28(1):41-52.
22. Ustariz C, García CU. Diabetes mellitus tipo 1 en paciente con hepatitis C tratada con interferón α . Primer caso en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2013;29(3):284-8.
23. Arocas V, Fernández de Palencia MÁ, Garrido B, de la Rubia A. Acquired haemophilia A in a patient with chronic hepatitis C virus infection receiving treatment with pegylated interferon plus ribarivin: role of rituximab. *Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp.* 2013 Dic;37(6):494-8.
24. Saadoun D, Sadallah S, Trendelenburg M, Limal N, Sene D, Piette JC, et al. Anti-C1q antibodies in hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol.* 2006 Ago;145(2):308-12.
25. Pickering MC, Botto M. Are anti-C1q antibodies different from other SLE autoantibodies? *Nat Rev Rheumatol.* 2010 Ago;6(8):490-3.
26. Mahler M, van Schaarenburg RA, Trouw LA. Anti-C1q Autoantibodies, Novel Tests, and Clinical Consequences. *Front Immunol.* 2013: May;4:117. doi:10.3389/fimmu.2013.00117.

Recibido: noviembre 11, 2014.

Aceptado: abril 06, 2015.

Lic. *Julio César Merlin Linares*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268.
Correo electrónico: rchematologia@infomed.sld.cu