ISSN 1669-9106 MEDICINA (Buenos Aires) 2026: 86: 1340-1343

VALORES EXTREMOS DE ALFAFETOPROTEÍNA EN UNA PACIENTE CON HEPATITIS AUTOINMUNE

IGNACIO VEDOYA[1], PABLO JURI[1], OCTAVIO MAZZOCCHI[1], JERVES SANTIAGO[2], PABLO SCHUARZBERG[1]

[1]Quinta Cátedra de Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna, [2]Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Ignacio J. Vedoya, Quinta Cátedra de Medicina Interna, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Av. Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina
E-mail: nachovedoya@gmail.com
Recibido: 19-XI-2025
Aceptado: 4-V-2026

Resumen

Se presenta el caso de una mujer de 29 años con antecedentes de alteraciones en el hepatograma desde hacía 5 años, quien consultó por poliartritis, fiebre e ictericia de un mes de evolución. Los estudios iniciales evidenciaron hiperbilirrubinemia a predominio directo y elevación de transaminasas, fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transferasa. Se descartó hepatitis viral por serologías negativas y hepatitis tóxica por ausencia de exposición a fármacos hepatotóxicos. El panel de anticuerpos mostró títulos elevados de anticuerpos antinucleares, y anti-Ro positivos. Presentó además niveles elevados de inmunoglobulina G de carácter policlonal. En virtud de la cronicidad del cuadro se solicitó dosaje de alfafetoproteína para rastreo de carcinoma hepatocelular cuyo valor fue de 5966 ng/ml (valor de referencia menor a 10 ng/ml). Dado que estos valores son sugestivos de neoplasia subyacente (ya sea de hepatocarcinoma o tumor de células germinales), se realizaron resonancia nuclear magnética de abdomen y pelvis con contraste y ecografía transvaginal que no mostraron imágenes tumorales. La biopsia hepática evidenció hepatitis de interfase, lo cual confirmó el diagnóstico de hepatitis autoinmune. El tratamiento con corticoides y azatioprina resultó en la normalización tanto del hepatograma como de la alfafetoproteína. Estimamos por lo tanto que la elevación de la alfafetoproteína reflejó actividad inflamatoria y no enfermedad neoplásica. En base a este caso y a reportes similares consideramos que la hepatitis autoinmune debe considerarse dentro de las causas posibles de elevación extrema de alfafetoproteína.

Palabras clave: hepatitis autoinmune, alfafetoproteínas, biomarcadores de tumor

Abstract

Extreme values of alpha-fetoprotein in a patient with autoimmune hepatitis

We present the case of a 29-year-old woman with a 5-year history of liver function test abnormalities who consulted for polyarthritis, fever, and jaundice lasting one month. Initial studies showed predominantly direct hyperbilirubinemia and elevated transaminases, alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transferase. Viral hepatitis was ruled out by negative serology and toxic hepatitis by absence of exposure to hepatotoxic drugs. The antibody panel showed elevated antinuclear antibodies and positive anti-Ro titers. She also presented elevated polyclonal immunoglobulin G levels. Given the chronicity of the condition, alpha-fetoprotein measurement was requested for hepatocellular carcinoma screening, which results showed a value of 5966 ng/ml (reference value less than 10 ng/ml). Since these values were suggestive of underlying neoplasia (whether it is

hepatocellular carcinoma or a germ cell tumor), magnetic resonance imaging of the abdomen and pelvis with contrast and transvaginal ultrasound were performed, which did not show tumor images. Liver biopsy evidenced interface hepatitis, confirming the diagnosis of autoimmune hepatitis. Treatment with corticosteroids and azathioprine resulted in normalization of both the liver function tests and alpha-fetoprotein. We therefore assume that the alpha-fetoprotein elevation reflected inflammatory activity and not neoplastic disease. Based on this case and similar reports, we consider that autoimmune hepatitis should be considered among the possible causes of extreme alpha-fetoprotein elevation.

Key words: hepatitis, autoimmune, alpha-fetoproteins, biomarkers, tumor

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado caracterizada por la presencia de autoanticuerpos, hipergammaglobulinemia y hallazgos histológicos de hepatitis de interfase[1]. Su patogénesis involucra una respuesta inmunitaria desregulada contra los hepatocitos, lo que genera inflamación persistente y, en algunos casos, progresión a cirrosis y fallo hepático. La alfafetoproteína (AFP) es una glicoproteína fetal producida principalmente por el saco vitelino y el hígado embrionario. En adultos, su concentración es normalmente baja (menor a 10 ng/mL) y se utiliza como biomarcador en algunas neoplasias como tumores de células germinales y especialmente en el carcinoma hepatocelular (CHC), aunque puede elevarse en hepatopatías crónicas como hepatitis virales y cirrosis hepática[2]. Niveles mayores a 400 ng/mL de AFP en pacientes con alto riesgo de CHC son casi diagnósticos con una especificidad del 95%. Sin embargo, la elevación extrema de AFP en ausencia de malignidad es un hallazgo muy infrecuente y poco comprendido[3,4], por lo cual consideramos de valor didáctico la presentación de este caso.

Caso clínico

Mujer de 29 años quien cursó internación por cuadro de un mes de evolución caracterizado por poliartritis, fiebre, náuseas, vómitos e ictericia. Se encontraba en seguimiento por alteraciones del hepatograma en los últimos 5 años, con valores fluctuantes de transaminasas sin diagnóstico definitivo.

En el examen físico al ingreso se encontraba normotensa, taquicárdica y febril. Presentaba ictericia, hepatomegalia y artritis en manos (articulaciones carpo y metacarpo falángicas), rodillas y tobillos, dolor a la movilización pasiva y activa, edema con fóvea en manos y choque rotuliano positivo. Refería síntomas de ojo y boca seca.

Los estudios de laboratorio iniciales mostraron bilirrubina total: 8.2 mg/dL (directa 7.9 mg/dL), transaminasa glutámico pirúvica: 643 UI/L, transaminasa glutámico oxalacética: 694 UI/L, fosfatasa alcalina: 423 UI/L, gamma glutamil transpeptidasa: 596 UI/L, velocidad de sedimentación globular: 52 mm/h, proteína C reactiva: 5 mg/L (valor de referencia hasta 0.5 mg/L), tiempo de protrombina: 59%, RIN: 1.46, glucemia: 80 mg/dL, albúmina: 3.2 g/dL. El sedimento urinario era normal, y la proteinuria negativa.

Dado el contexto de hepatopatía crónica se solicitó dosaje de AFP el cual reportó un valor de 5966 ng/mL (valor de referencia menor de 10 ng/mL, método: electroquimioluminiscencia, confirmado por repetición). Las serologías virales para hepatitis A, B y C, Epstein-Barr y citomegalovirus fueron negativas. Los autoanticuerpos mostraron anticuerpos antinucleares (ANA) positivo título mayor igual a 1/1280, moteado fino (AC-4), y un anti-Ro 52 Kd positivo. Los anticuerpos antimúsculo liso, antimitocondriales, anti-LKM, Anti DNA y anti ribosomal P fueron negativos. El factor reumatoideo fue negativo.

El proteinograma electroforético evidenció hipergammaglobulinemia policlonal con una cuantificación de IgG de 2455 mg/dL (valor de referencia 700–1600 mg/dL). No presentaba exposición a sustancias o fármacos hepatotóxicos. Dado el valor elevado de AFP se realizó una resonancia magnética de abdomen y pelvis con contraste endovenoso y una ecografía transvaginal que no mostraron imágenes tumorales.

Se realizó biopsia hepática que mostró 7 espacios porta ensanchados a expensas de abundante infiltrado inflamatorio predominantemente linfocitario con numerosos plasmocitos y aislados polimorfonucleares eosinófilos. Presencia de moderada hepatitis de interfase. Algunos ductos presentaban leve daño.

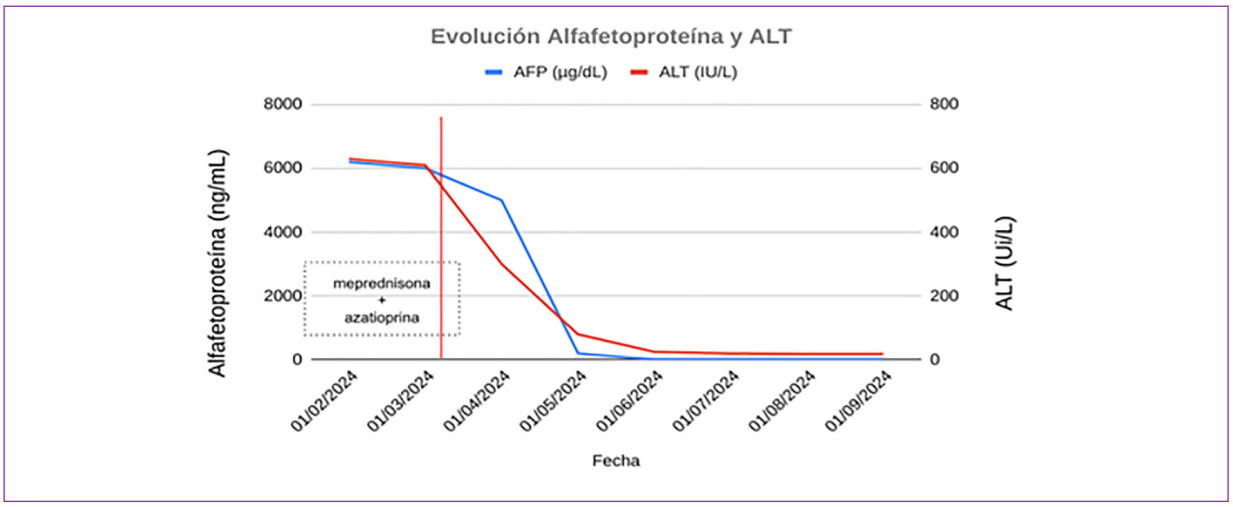
En base a los criterios simplificados diagnósticos de HAI se confirmó el diagnóstico de hepatitis autoinmune (ANA mayor a 1/80, IgG 1.1 veces mayor del límite superior de la normalidad, biopsia hepática típica y ausencia de hepatitis virales)[5]. Se inició tratamiento con metilprednisona 40 mg/día, con posterior reducción progresiva y adición de azatioprina 50 mg/día. La evolución clínica fue favorable con descenso progresivo de transaminasas y bilirrubina. De manera concomitante se observó un marcado descenso de AFP alcanzando valores normales en el seguimiento.

Se contó con el consentimiento informado de la paciente para la publicación de este caso.

Discusión

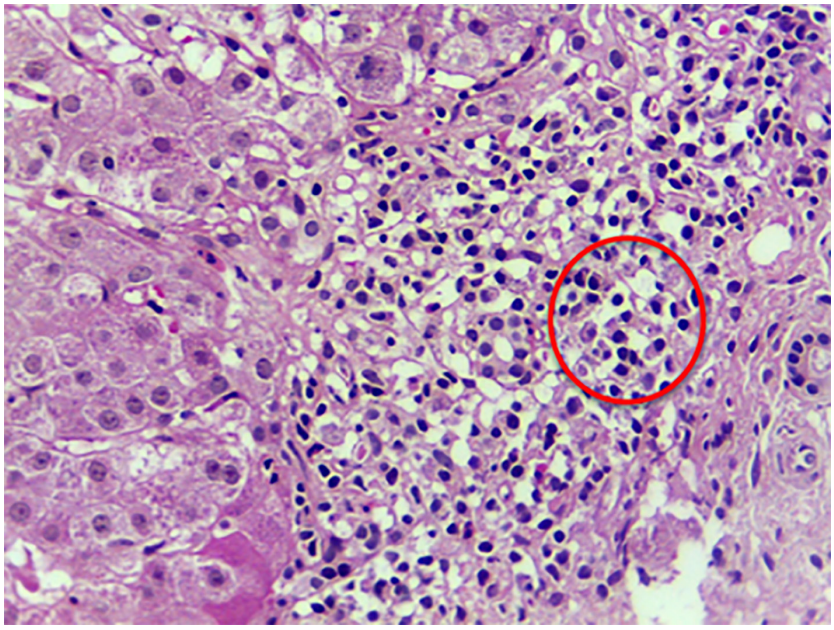
La elevación de la AFP en enfermedades no neoplásicas o durante el embarazo está bien

Figura 1 | Evolución temporal de los niveles de alfafetoproteína y alanina aminotransferasa posterior al inicio del tratamiento inmunosupresor



AFP: alfafetoproteína; ALT: alanina aminotransferasa

Figura 2 | Biopsia hepática. H&E (100x) Infiltrado inflamatorio constituido por numerosos linfocitos y regulares plasmocitos (círculo rojo) característico de la presencia de hepatitis de interfase



documentada, aunque con valores debajo de los 100 ng/mL[2,4,6]. En nuestro conocimiento este artículo es el segundo en documentar un paciente con hepatitis autoinmune y valores tan elevados de AFP (mayor a 400 ng/mL) sin evidencia de tumores malignos, en quien los valores bioquímicos de transaminasas, bilirrubina y AFP volvieron a valores normales posteriormente al tratamiento inmunosupresor[7].

Si bien la hepatitis autoinmune no se asocia comúnmente con niveles elevados de AFP, se ha observado que se pueden producir aumentos con valores cercanos a los 100 ng/ml. Se especula que este fenómeno puede estar vinculado a procesos de inflamación y regeneración celular intensos[2,8,9].

La inflamación crónica y el daño tisular pueden inducir por medio del aumento de citoci-

nas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y diversas interleuquinas, proliferación de hepatocitos y la expresión de genes fetales en hepatocitos maduros, resultando en un aumento transitorio de AFP[2,4], por lo que su elevación en la HAI o en las hepatitis virales podría representar un marcador de actividad inflamatoria, aunque su utilidad diagnóstica en este contexto requiere mayor investigación[6,8,9].

Se ha observado que la AFP desempeña un papel en la modulación del sistema inmune contribuyendo a la tolerancia inmunológica durante el embarazo y al escape tumoral en el cáncer hepatocelular. Cabe destacar que el desarrollo de CHC en contexto de HAI sin cirrosis ocurre en el 0.9% de los pacientes a 10 años del diagnóstico, siendo el tiempo de evolución el factor de riesgo más importante[7,10].

Existen tres isoformas principales de AFP: AFP-L1, AFP-L2 y AFP-L3, diferenciadas por su afinidad a la lectina *Lens culinaris agglutinin*. AFP-L1 es la forma predominante en suero de individuos sanos y en enfermedades hepáticas benignas como en hepatitis virales o hepatitis autoinmune, mientras que AFP-L2 se encuentra en algunas neoplasias no hepáticas (tumores del saco vitelino) y en mujeres embarazadas. AFP-L3, en cambio, es la fracción fucosilada de la AFP y tiene una alta especificidad para el CHC, dado que es producida principalmente por hepatocitos malignos, aunque también se ha demostrado su incremento en HAI[2,4,11]. En este caso, no se determinaron isoformas de AFP por falta de disponibilidad del método.

La paciente presentó asimismo manifestaciones extrahepáticas como fiebre, artritis en manos y edema con fóvea, las cuales se describen en menos del 2% de los casos de HAI[12,13]. No se descarta que la paciente tenga una enfermedad de Sjögren asociada, sugerida por los síntomas de ojo seco, boca seca y la positividad del Ac anti-Ro. Sin embargo, no se pudieron realizar pruebas objetivas que documentaran disminución de la secreción de glándulas salivares y lacrimales durante la internación. La asociación entre HAI y el síndrome de Sjögren se ha descrito en hasta el 1% de los pacientes que cursan con HAI[14].

En conclusión, este caso demuestra que niveles extremadamente elevados de AFP no son exclusivos de etiologías malignas y debe considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales a la hepatitis autoinmune.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol* 2021; 27: 58–69.
2. Hanif H, Ali MJ, Susheela AT, et al. Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 216–29.
3. Bae JS, Park SJ, Park KB, et al. Acute exacerbation of hepatitis in liver cirrhosis with very high levels of alpha-fetoprotein but no occurrence of hepatocellular carcinoma. *Korean J Intern Med* 2005; 20: 80–5.
4. Yeo YH, Lee YT, Tseng HR, et al. Alpha-fetoprotein: Past, present, and future. *Hepatol Commun* 2024; 8: e0422.
5. Muratori L, Granito A, Pappas G, Muratori L. Autoimmune hepatitis in 2008. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 273–84.
6. Meza-Junco J, Montaño-Loza AJ, Martínez-Benitez B, Kimura-Hayama E. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune liver diseases: Two case reports and literature review. *Ann Hepatol* 2007; 6: 122–6.
7. van der Veek PPJ, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Langers AMJ, van Hoek B. Two patients with extremely elevated tumor markers: Where is the malignancy? *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011: 123743.
8. Maldonado-Mercado MG, Pereyra-Morales MA, Zenteno-Galindo E. Estructura y función de la alfafetoproteína. *Rev Fac Med (Méx)* 2015; 58: 5–13.
9. Yamagiwa S, Tamura Y, Takamura M, et al. Increase of fucosylated alpha-fetoprotein fraction at the onset of autoimmune hepatitis and acute liver failure. *Hepatol Res* 2014; 44: E368–75.
10. Colapietro F, Maisonneuve P, Lytvyak E, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2024; 80: 53–61.
11. Mizejewski GJ. Alpha-fetoprotein (AFP) and inflammation: is AFP an acute and/or chronic phase reactant? *J Hematol Thrombo Dis* 2015; 3: 191.
12. Wong GW, Heneghan MA. Association of extrahepatic manifestations with autoimmune hepatitis. *Dig Dis* 2015; 33: 25–35.
13. Axford J, Dudler J, Gerster JC, So A. Polyarthritis and pitting oedema. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 142–7.
14. Karp JK, Akpek EK, Anders RA. Autoimmune hepatitis in patients with primary Sjögren's syndrome: a series of two-hundred and two patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2010; 3: 582-90.