



Falsa positividad serológica para la hepatitis B tras el empleo de inmunoglobulinas intravenosas para una necrólisis epidérmica tóxica

False-Positive Serology for Hepatitis B After Intravenous Immunoglobulin Therapy for Toxic Epidermal Necrolysis

Sr. Director:

Las gammaglobulinas intravenosas (GGIV) son un tratamiento derivado de la sangre de múltiples donaciones de productos hemoderivados. Se emplean desde hace décadas para el tratamiento de múltiples enfermedades dermatológicas, entre las que destacan las enfermedades ampollosas autoinmunes, algunas colagenosis o las toxicodermias graves^{1,2}.

Una paciente de 60 años, con un adenocarcinoma de ovario tratado quirúrgicamente y una artritis reumatoide en tratamiento con sulfasalazina y leflunomida, acudió al servicio de urgencias por presentar un cuadro clínico cutáneo de 72 h de evolución, compuesto por unas molestias bucales y conjuntivitis, con la aparición posterior de unas lesiones en diana localizadas en la zona cervical y en ambas palmas y plantas. En algunas áreas, como en la semimucosa labial, las lesiones producían erosiones mientras que se podían observar ampollas tensas en la superficie acral. La paciente tomaba ocasionalmente paracetamol/tramadol, había realizado un ciclo de amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mg/2 meses antes y había estado empleando durante las 2 semanas previas enjuagues de Perio-Aid® (clorhexidina al 0,12% + cloruro de cetilpiridinio al 0,05%) pautados por su dentista, además de una exposición puntual a Actinibsa® 40 mg/ml (articaína + epinefrina) como anestésico para un procedimiento de extracción dental. Las serologías para *Mycoplasma* resultaron negativas. Con la sospecha diagnóstica de un síndrome de Stevens-Johnson el paciente se hospitalizó en dermatología para el tratamiento sistémico con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día. Al segundo día del ingreso se empezó a hacer más patente el exantema en el tronco, el cuello y la cara con la aparición de múltiples zonas erosivas, por lo que se inició el tratamiento con GGIV (Plangamma®) a dosis de 0,4 g/kg/día/durante 5 días. Pese ello, el día que finalizaron las gammaglobulinas el exantema siguió progresando y las áreas erosivas superaban ya el 20-30% del cuerpo, por lo que se pautó una dosis única de etanercept 50 mg y se extrajeron unas serologías basales sin esperar a sus resultados para iniciar el tratamiento. En las siguientes 48 h, el estado general de la paciente mejoró progresivamente y se evidenció una interrupción evidente de su progresión. En este momento, las serologías revelaron una posible hepatitis B pasada (IgG anti-HBc y Ac HBs positivos) que la paciente no presentaba en las últimas serologías extraídas 7 meses antes. El antígeno de la hepatitis B

(AgHBs), así como el ADN viral detectado mediante PCR fueron negativos. Tras revisar sus antecedentes y ante la ausencia de factores de riesgo para la adquisición de una hepatitis B por anamnesis, se sospechó de una posible adquisición pasiva de anticuerpos anti-HBc y anti-HBs por el uso de GGIV. Este hecho se demostró 6 semanas después con la negativización de anti-HBc.

Para el cribado del virus de la hepatitis B (VHB) se utiliza obligatoriamente la determinación del AgHBs y el ADN vírico, de modo que no se pueda transmitir el virus en los productos hemoderivados. No obstante, los donantes con una hepatitis B pasada no quedan excluidos en este análisis y pueden transmitir sus anticuerpos protectores a los receptores de GGIV³. De hecho, en una cohorte de 80 pacientes tratados con GGIV en que 9 pacientes tenían un Ac HBs positivo y uno de ellos un dudoso positivo para Ac HBc antes de iniciar estas infusiones, los porcentajes de pacientes con Ac HBs e IgG HBc positivos se elevaron al 99 y 46%, respectivamente tras el tratamiento⁴. Si esta condición no se conoce podemos diagnosticar a los pacientes tratados con GGIV de falsas infecciones latentes, generando situaciones de estrés o de tratamiento innecesarias⁵, por ejemplo, en pacientes que vayan a ser tratados posteriormente con rituximab por enfermedades ampollosas autoinmunes^{6,7}. Otra infección que puede confundirnos es la sífilis, pues en las GGIV es frecuente que estén presentes los anticuerpos que identifican las pruebas treponémicas, aunque siempre son negativas las pruebas reagínicas^{5,8}. También se han descrito casos con positividad para *Toxoplasma*⁹, *Borrelia burgdorferi*¹⁰ tras la administración de GGIV (tabla 1) y otros patógenos para los cuales la población está frecuentemente inmunizada como el virus de la varicela-zóster o el *Parvovirus B19* son esperables después del uso de GGIV.

Por tanto, ante la positividad de una serología microbiológica en pacientes tratados con GGIV hay que ser cauto en su interpretación. Con algunos patógenos, como el *T. pallidum*, *B. burgdorferi* o el *Toxoplasma*, tendremos que solicitar unas nuevas serologías en 4-8 semanas (la semivida de las IgG son 3 semanas) y repetir hasta que vuelvan a los valores normales. En el caso de ser posible, es útil solicitar técnicas de diagnóstico molecular, como puede ser el ADN del VHB, pues son más rápidas para descartar una infección activa.

Además, si usamos las GGIV para tratar enfermedades que puedan precisar posteriormente el uso de fármacos biológicos como rituximab, sería recomendable tener unas serologías basales para poder interpretar con mayor facilidad los resultados de estudios de cribado pretratamiento después de la infusión de GGIV.

Agradecimientos

Al Servicio de Alergología, en especial a Pilar Tornero por su ayuda incansable en los pacientes con reacciones alérgicas cutáneas y al Servicio de Cuidados Intensivos del hospital por ayudarnos con el manejo de esta paciente.

Tabla 1 Diferentes resultados serológicos positivos reportados después del uso de gammaglobulinas intravenosas, diagnóstico microbiológico que se le daría al paciente si no hubiese estado expuesto a gammaglobulinas, y actitud a tomar para comprobar que se trata de una falsa infección por transfusión pasiva de anticuerpos

Infección	Resultados serológicos	Diagnóstico microbiológico	Actitud diagnóstica
Virus de la hepatitis B ³⁻⁷	Ac HBs positivo IgG HBc positivo Ag HBs negativo	Hepatitis B pasada	Solicitar DNA viral (PCR). Repetir serologías en 6-8 semanas
Sífilis (<i>T. pallidum</i>) ^{5,8}	Pruebas treponémicas positivas (EIA ± TPHA/FTA Abs) RPR y VDRL negativos	Sífilis tratada Sífilis latente tardía	Repetir serologías en unas semanas. No existen pruebas para diagnóstico directo
<i>B. burgdorferi</i> ¹⁰	IgG Borrelia-EIA positivo	Borreliosis	PCR para <i>Borrelia</i> en sangre o LCR. Repetir serologías en unas semanas
Aspergilosis invasora ⁴	GM-EIA positivo	Infección invasora por <i>Aspergillus</i> en pacientes neutropénicos con fiebre hematológicos	PCR para <i>Aspergillus</i> GM-EIA en lavado bronquioalveolar TC torácica

Ac: anticuerpo; Ag: antígeno; EIA: enzimoimmunoensayo; FTA Abs: Fluorescent Treponemal Antibody Absorption; GGIV: gammaglobulinas intravenosas humanas; GM: galactomanano; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RPR: reagina plasmática rápida; TC: tomografía computarizada; TPHA: Treponema Pallidum Hemagglutination; VDRL: Venereal Disease Research Laboratory.

Bibliografía

- Navarro-Triviño FJ, Pérez-López I, Ruiz-Villaverde R. Dermatology and Immunoglobulin Therapy: Who to Treat and How to Administer Immunoglobulins. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109:323–30.
- Knezevic-Maramica I, Kruskal MS. Intravenous immune globulins: An update for clinicians. *Transfusion.* 2003;43:1460–80.
- Hui PE. Immunoglobulin therapy and passive transfer of anti-HBc: Too often forgotten. *Lancet Haematol.* 2018;5:e437–8.
- Ramsey I, Gorton RL, Patel M, Workman S, Symes A, Haque T, et al. Transmission of Hepatitis B Core Antibody and Galactomannan Enzyme Immunoassay Positivity via Immunoglobulin Products: A Comprehensive Analysis. *Clin Infect. Dis.* 2016;63:57–63.
- Bright PD, Smith L, Usher J, Donati M, Johnston SL, Gompels MM, et al. False interpretation of diagnostic serology tests for patients treated with pooled human immunoglobulin G infusions: A trap for the unwary. *Clin Med (Lond).* 2015;15:125–9.
- Benton E, Iqbal K, Wade P, Wong T, Aarons E, Groves R. False-positive hepatitis B serology following IVIG therapy: Forgotten but not gone!! *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:e123–4.
- Nomura H, Honda H, Egami S, Yokoyama T, Fujimoto A, Ishikawa M, et al. False-positive serology following intravenous immunoglobulin and plasma exchange through transfusion of fresh frozen plasma in a patient with pemphigus vulgaris. *J Dermatol.* 2015;42:398–400.
- Rossi QR, Nickel JR, Wissel ME, O'Shaughnessy RW. Passively Acquired Treponemal Antibody From Intravenous Immunoglobulin Therapy in a Pregnant Patient. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126:1237–8.
- Pelloux H, Fricker-Hidalgo H, Goullier-Fleuret A, Ambroise-Thomas P. Detection of anti-Toxoplasma Immunoglobulin M in pregnant women. *J Clin Microbiol.* 1997;35:2187.
- Luyasu V, Mullier S, Bauraind O, Dupuis M. An unusual case of anti-*Borrelia burgdorferi* immunoglobulin G seroconversion caused by administration of intravenous gammaglobulins. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7:697–9.

A. Sánchez-Herrero*, L.M. Nieto-Benito, A.M. Rosell-Díaz y A. Pulido-Pérez

Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a.sanchez.herr@gmail.com (A. Sánchez-Herrero).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.10.008>

0001-7310/ © 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).