

Reactivación del virus de la hepatitis B secundaria a tratamiento inmunosupresor

Hepatitis B virus reactivation secondary to immunosuppressive treatment

José Fernando Huertas Gamboa,¹ Jean Sebastián Hurtado H,¹ Jaime Holguín Rojas, MD.²

¹ Residentes de tercer año de medicina interna
Universidad del Valle, Cali, Colombia.

² Internista, Hepatólogo. Profesor de Medicina Interna,
Universidad del Valle.

Fecha recibido: 29-04-11
Fecha aceptado: 02-08-11

Resumen

Se presenta el caso de una mujer de 57 años con síntomas dispépticos, con ANAS +, manejada con terapia inmunosupresora y sospecha clínica de LES. Posteriormente presenta ascitis y elevación de las aminotransferasas. Se detecta HBsAg + con carga viral DNA-HBV elevada.

Conclusión: Se deben tomar pruebas para hepatitis B antes de iniciar una terapia inmunosupresora. Los corticosteroides y otros inmunosupresores pueden reactivar el virus de la hepatitis B y producir cuadros clínicos severos que ponen en riesgo la vida del paciente.

Palabras clave

Hepatitis, tolerancia inmunológica, activación viral.

Abstract

Reactivation of hepatitis B virus (HBV) replication in patients undergoing immunosuppressive therapy may precipitate flare ups of chronic HBV infections. We present the case of a 57 year old female who had suffered six weeks of abdominal discomfort, dyspepsia, and joint pain. After three weeks of therapy with prednisolone, methotrexate and chloroquine, the patient developed ascites and increased serum levels of AST and ALT. Chronic hepatitis B infection was confirmed by liver biopsy.

Conclusion: Tests for hepatitis B should be conducted before immunosuppressive therapy is begun. Corticosteroids and other immune suppressors can reactivate hepatitis B and produce severe clinical symptoms and can put the patient's life at risk.

Key words

Hepatitis, immunological tolerance, viral activation.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 5% de los adultos inmunocompetentes que se infectan con el virus de la hepatitis B (VHB) desarrollan infección crónica. Se estima que actualmente existen unas 350 millones de personas en el mundo crónicamente infectadas por el VHB.

Los pacientes que desarrollan infección crónica generalmente presentan un curso clínico indolente, o síntomas

inespecíficos como artralgias o cansancio, y solo en etapas muy avanzadas del daño hepático, se pueden reconocer estigmas de enfermedad hepática crónica.

Es bien conocido que estos pacientes pueden desarrollar cuadros de reactivación viral, cuando son expuestos a terapia inmunosupresora, quimioterapia o ante agentes citotóxicos. Desde el año 2007, la Asociación americana para el estudio del hígado (ASLD) publicó las guías para el manejo de los pacientes con infección crónica por el virus

de la hepatitis B y en ellas se recomienda la búsqueda del HBsAg, anti-core HBV, anti-HBsAg y nivel de aminotransferasas en todos los pacientes que van a iniciar quimioterapia o inmunosupresión con el fin de prevenir las complicaciones por la posible reactivación del virus.

Se presenta el caso de una paciente quien muestra una reactivación del virus de la hepatitis B posterior al inicio de una terapia inmunosupresora.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 57 años de edad quien consulta por cuadro de 6 semanas de evolución de dolor epigástrico, malestar general, artralgias y pérdida subjetiva de peso. Por esta sintomatología ha consultado al médico en dos oportunidades y le han ordenado tratamiento con omeprazol e hidróxido de aluminio, sin mejoría.

Dentro de los antecedentes solo es relevante el diagnóstico de hipotiroidismo desde hace 2 años, para lo cual recibió levotiroxina a dosis de 50 microgramos por día, medicamento que por iniciativa propia la paciente había suspendido 6 meses antes.

Al examen físico se encuentra una paciente en buenas condiciones generales, con leve dolor a la palpación profunda en el epigastrio. No se encontró ictericia ni visceromegalias.

Dentro de los paraclínicos se encuentra: Leucocitos = 2.600/mL, linfocitos = 46,3%, PMN = 43%. Hemoglobina = 13,2 gr/dL, plaquetas = 98.000/mL, AST=43 U/L (normal = 30 U/L), ALT = 63 U/L (normal = 30 U/L), bilirrubina total = 1,3 mg/dL (normal hasta 1,1 mg/dL), bilirrubina directa = 0,5 mg/dL, fosfatasa alcalina = 145 U/L (VN = 120), TSH = 4,3 uU/ml, T3 libre = 2,1 pg/ml, T4 = 7,1 ug/dL, ANAS = 1/320 con un patrón nucleolar, C3 = 74,03 mg/dl (90-170), C4 = 9,76 mg/dl (12-36), LDH = 521 UI (200-400), PCR = 4,7 mg/L, factor reumatoideo = 18,25 U/ml (normal hasta 14 U/ml), glicemia en ayunas = 89 mg/dl, creatinina sérica = 0,9 mg/dl, nitrógeno ureico = 12 mg/dl. La esofagogastroduodenoscopia mostró una úlcera duodenal de aproximadamente 5 mm de diámetro, sin signos de sangrado.

Se estableció el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y de úlcera duodenal no complicada, por lo cual se inició tratamiento con prednisolona 50 mg/día, cloroquina 400 mg/día y metotrexate 7,5 mg/semana. Se inicia además terapia con esomeprazole a dosis de 80 mg/día. Se solicitaron pruebas para anticuerpos anti-DNA nativo, anti-SM, anti-RO, anticardiolipina, las cuales una semana después fueron reportadas como negativas.

Después de tres semanas de iniciada la triple terapia para LES, la paciente presenta deterioro clínico significativo, cursa con vómito, y permanece postrada.

Se toma una ecografía de abdomen total, en la cual el único hallazgo relevante es la presencia de líquido libre en la región pélvica ubicado en el fondo de saco posterior. Un nuevo perfil bioquímico mostró: AST = 177 U/L, ALT = 127 U/L, albúmina sérica de 2,9 gr/dL. Por esta razón y ante el deterioro clínico de la paciente se solicita una tomografía de abdomen, que reporta abundante líquido ascítico sin otros hallazgos de importancia (figura 1).

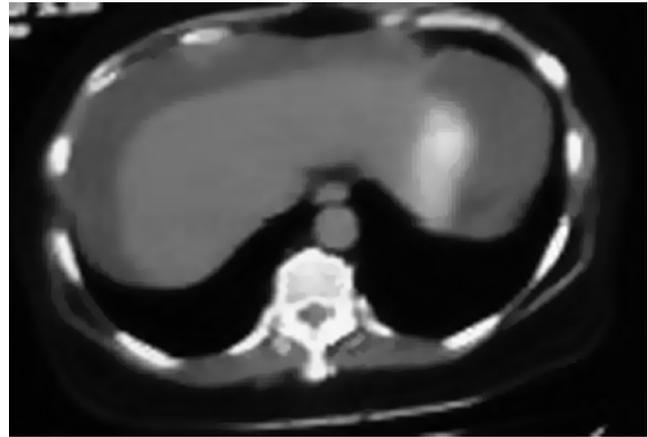


Figura 1. Tomografía de abdomen que muestra líquido ascítico.

Otras pruebas de laboratorio reportaron: HBsAg = Positivo, HBV-DNA carga viral = 2'410.000 UI/ml, (límite de detección menor de 19 UI/ml), anticuerpos contra el virus de hepatitis C los cuales fueron negativos, HIV y VDRL también fueron negativos. Los niveles de alfa fetoproteína y de alfa 1-antitripsina fueron normales, los anticuerpos antimitocondriales fueron negativos.

EVOLUCIÓN

Se decidió suspender todo el tratamiento para lupus e iniciar tratamiento con entecavir a dosis de 0,5 mg/día por vía oral, furosemida y espironolactona a dosis de 80 y 100 mg/día respectivamente. Después de cuatro semanas con el nuevo tratamiento la paciente se siente mejor, recupera por completo su apetito, el dolor abdominal desapareció y la ascitis se resolvió.

Posteriormente se realizó laparoscopia y biopsia hepática la cual mostró un hígado de aspecto cirrótico con un patrón macroscópico macronodular. El examen microscópico del tejido hepático con las coloraciones de hematoxilina-eosina, tricrómico Masson y PAS mostró extensas bandas de tejido fibroconectivo, con infiltrado inflamatorio de tipo crónico que rompe la placa limitante y focos aislados de necrosis, algunos hepatocitos muestran binucleación.

Se hizo además en el tejido hepático un estudio de inmunohistoquímica de anticuerpos dirigidos específicamente

contra antígenos del virus de la hepatitis B el cual arrojó un resultado fuertemente positivo (figura 2).

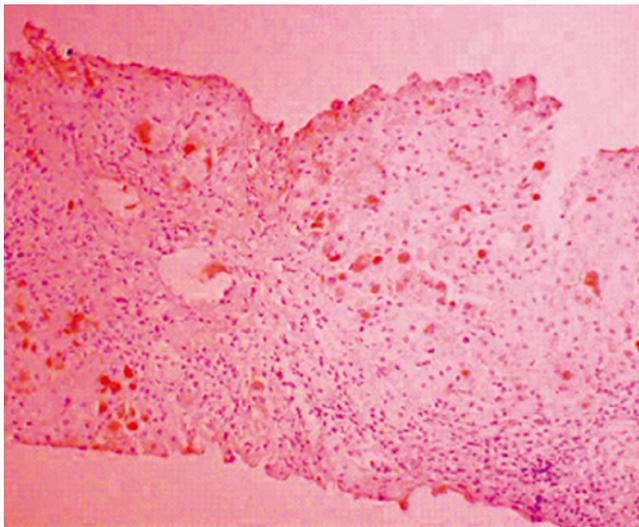


Figura 2. Examen de inmunohistoquímica que muestra HBsAg en el hígado.

Un año después de iniciada esta terapia la paciente está en buenas condiciones generales, no hay signos de descompensación de su cirrosis y la carga viral HBV-DNA es indetectable. Las pruebas del perfil tiroideo siguen normales y un nuevo examen para determinación de los ANAs fue negativo. El control endoscópico de vías digestivas superiores demostró cicatrización de la úlcera duodenal. No se encontraron várices esofágicas.

DISCUSIÓN

Los pacientes crónicamente infectados por el virus de la hepatitis B pueden desarrollar cuadros de reactivación viral denominados “brotos”, cuando son expuestos a terapia inmunosupresora. El curso natural de estos brotes es variado. La gran mayoría de los casos cursan asintomáticos y se acompañan de elevaciones de las aminotransferasas (ALT) y de la carga viral DNA. Sin embargo, en la literatura también han sido descritos casos de pacientes que desarrollan ictericia, descompensación hepática, falla hepática fulminante y muerte. Calabrese (1).

La reactivación del VHB es más frecuente cuando dentro del protocolo de inmunosupresión se incluyen corticosteroides. Más recientemente se han descrito reactivaciones y cuadros severos de hepatitis con el uso de otros inmunosupresores/inmunomoduladores como el rituximab, infliximab y otros anti-TNF que se usan para enfermedades reumatológicas o enfermedad inflamatoria intestinal. Ostuni (2), Bruno Roche (3).

Los corticosteroides ejercen un efecto directo estimulador de la transcripción del DNA viral. Varios estudios han mostrado un incremento significativo en los niveles de la viremia después de dos semanas de instaurada la terapia. De otro lado, los corticosteroides, por su efecto directo inmunosupresor patrocinan la replicación viral sin ningún tipo de oposición lo cual favorece el aumento de la viremia. Vassilopoulos (4).

El caso de la paciente que estamos reportando corresponde a un estado de infección crónica por el virus de hepatitis B, con un daño histológico severo-cirrosis, pero sin signos de descompensación al momento de las primeras consultas. Una vez iniciada la terapia con corticosteroides la paciente se descompensa, desarrolla ascitis, las aminotransferasas se elevan y la carga viral para hepatitis B es muy alta al momento del diagnóstico.

En esta paciente se omitieron las pruebas para hepatitis B previas al inicio de la terapia. Es probable que su carga viral basal fuera baja, pero con la terapia inmunosupresora se incrementó, del mismo modo que ocurrió con las aminotransferasas. El diagnóstico de infección crónica por el VHB se tuvo que haber realizado antes de iniciada la terapia inmunosupresora.

En condiciones ideales, en nuestra paciente se debía haber evaluado además la severidad del daño hepático para definir la necesidad de un tratamiento con medicamentos antivirales o una terapia de profilaxis para evitar la reactivación del virus. Barzila (5).

La profilaxis antiviral está recomendada en pacientes con infección crónica en estado de portador inactivo o en los pacientes con formas ocultas del virus de la hepatitis B, los cuales se caracterizan por presentar HBsAg negativo pero anti-HBsAg y/o anti-core HBV positivo. El medicamento recomendado para la profilaxis de la reactivación viral en estos casos es la lamivudine.

En pacientes con enfermedad hepática crónica con daño histológico importante y con cuadro de reactivación del VHB, como es la situación de la paciente que estamos presentado, se deben tratar con medicamentos antivirales, con alta potencia antiviral y alta barrera genética que impida la aparición de resistencia; estas características las reúnen los análogos nucleós(t)idos como el entecavir o el tenofovir.

En este caso, se encontró además la presencia de ANAS positivos. Estos autoanticuerpos son inducidos por el virus de la hepatitis B y pueden generar confusión al simular enfermedades autoinmunes.

El mecanismo por los cuales el virus de la hepatitis B causa la generación de autoanticuerpos es desconocido, se ha sugerido una reactividad cruzada entre autoantígenos y las proteínas virales.

Se ha demostrado que hasta un 50% de los pacientes seropositivos para hepatitis B presentan autoanticuerpos, anticuerpos antinucleares y anticuerpos antimúsculo liso.

Conflictos de interés

Ninguno de los autores presenta conflictos de interés que puedan afectar la presentación de este caso.

Debilidades del caso presentado

Los pacientes crónicamente infectados por el VHB pueden sobreinfectarse con el virus de la hepatitis delta y desarrollar un cuadro de descompensación que es indistinguible clínicamente de una reactivación del VHB. En nuestro caso no se tomaron pruebas serológicas para hepatitis delta.

REFERENCIAS

1. LH Calabrese, NN Zein, D Vassilopoulos. Hepatitis B virus reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: Assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 983-989.
2. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B Reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 686-7.
3. Bruno Roche, Didier Samuel. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation. *Liver International* 2011; 31: 104-110.
4. Dimitrios Vassilopoulos, Leonard H. Calabrese. Risks of immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infections. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 619-625.
5. O Barzila, M Ram, Y Shoenfeld. Viral infection can induce the production of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 636-643.