

Inmunopatogenia y fisiopatología de la hepatitis por virus B

(Immunopathology and Physiopathology of Viral Hepatitis Type B)

Luis Daniel Quesada-Mora

Resumen: Virus B, familia Hepadnaviridae, no citopático directo. La lesión hepatocelular es por la respuesta inmunológica a los antígenos virales. Respuesta inmune muy agresiva da hepatitis fulminante. En los crónicos hay débil respuesta de los linfocitos T citotóxicos CD 8, predominante la respuesta humoral de sustancias Th-2 (IL-4,5,10). Factores que afectan la evolución: a). mutación del virus; b) co-infección con otros virus; c) estado inmune del paciente. Fases de la evolución a cronicidad: a) fase inmunotolerante: mucho virus y Ag positivo, seroconversión dura años, seroconversión de e es de 15% en 20 años; b) fase de aclaramiento inmune: seroconversión de e de 10-20% por año; c) estado de portador inactivo: mayoría de pacientes crónicos, son Ag negativos, anti e positivos; d) hepatitis crónica e negativos: ADN alto con elevación de ALT, la mayoría son mutaciones core y pre core no produciendo antígeno. e) resolución de infección crónica, 0.5-2% aclaran el antígeno de superficie, pero podrían hacer carcinoma hepatocelular en el futuro, siendo anti-HBs positivos.

Descriptores: inmunopatogenia HBV; infección aguda por virus B; infección crónica por virus B.

Abstract: HBV, Hepadnaviridae family, not direct cytopathic. This hepatocellular lesion is the result of an immunological response to viral antigens. A very aggressive response causes fulminant hepatitis. In chronic cases there is a weak response from lymphocyte T cell CD 8 and predominates the humoral response of TH-2 (IL-4-5-10) substances. Factors that affect the evolution: virus mutation, co-infection with other viruses, immune status of the patient. Stages of the evolution towards chronicity: a) immunotolerant stage (abundance of virus and e positive, seroconversion lasts years; seroconversion of Ag is 15% in 20 years); b) immune clearance stage (seroconversion of Ag is 10-20% per year); c) inactive carrier stage (most patients are chronic, Antigen negative and anti e positive); d) chronic hepatitis e negative (high DNA with an increase of ALT, most of them are core and pre-core mutations and do not produce antigen); e. resolution of chronic infection (0.5-2% clear the surface

antigen, but in the future they could cause liver cell carcinoma because they are anti-HB positive).

Key Words: acute infection type B virus; chronic infection type B virus; HBV, immunopathogenesis.

Como se describió, anteriormente, el virus de la hepatitis B es un virus de la familia Hepadnaviridae de tipo ADN. El virión completo está compuesto, básicamente, por una nucleocápside donde se encuentra el material genómico (core) y una envoltura (donde se encuentra el antígeno de superficie). Además, se producen partículas subvirales de dos tipos; unas esféricas pequeñas (de unos 20 nm) y otras filamentosas largas, las cuales contienen, principalmente, proteína S, y en menor cantidad, proteína L y M. Estas proteínas, si bien no son infectantes, son altamente inmunogénicas, por lo que están íntimamente relacionadas con la respuesta inmuno-humoral del huésped.

El virus de la hepatitis B no es directamente citopático para los hepatocitos que infecta. Esto queda demostrado “*in vivo*” en las situaciones clínicas, donde los portadores crónicos del virus exhiben, una muy escasa o nula respuesta inflamatorio bioquímica (niveles normales de transaminasas) e histológica, no obstante, una alta tasa de replicación viral con niveles elevados de ADN del virus. Asimismo, “*in vitro*” se determinaron en cultivos de hepatocitos donde se desarrolla el virus, sin ningún efecto, en la viabilidad celular.

Es más bien la respuesta inmunológica del huésped a los antígenos virales lo que determina la lesión hepatocelular. La calidad y la diversidad de la respuesta inmune (tanto humoral como celular) marcarán, en gran medida, la historia y evolución de la infección por virus B.

En la infección aguda y autolimitada se han demostrado niveles circulantes elevados de linfocitos T, dirigidos contra muchos de los epítopes antigénicos del virus B (N), evidenciando una respuesta policlonal y multiespecífica (respuesta celular, adaptativa o adquirida). Esta es, principalmente, a partir de linfocitos T-helpers (ayudadores; restringidos al complejo mayor de histocompatibilidad – CMH- clase II) CD4+ y linfocitos T-citotóxicos CD8+ (LTC, restringidos al CMH clase I) (C-4, N). Esta respuesta es del tipo Th1 y conlleva a la secreción de las citoquinas interleucina 2 (IL-2) Ag interferón γ (IFN- γ). La respuesta inmune con base en citoquinas del tipo Th-1 conduce al daño hepático o a la curación de la infección.

Si la respuesta inmunológica es adecuada, resultará, en un curso subclínico o de una hepatitis aguda, que generalmente llevará al aclaramiento del virus del hígado y del torrente sanguíneo. Cuando esta respuesta es demasiado agresiva y enérgica –dado el estado inmunogénico del individuo- existe una necrosis hepatocelular masiva con la consiguiente falla hepática fulminante.

Gastroenterólogo, Hospital México.

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/5-7

Acta Médica Costarricense, ©2008

Colegio de Médicos y Cirujanos

Por el contrario, en los pacientes que siguen un curso crónico de la infección, la respuesta específica de linfocitos T se ve francamente atenuada; sin embargo, existe una marcada y sostenida respuesta humoral (producción de anticuerpos, respuesta innata o primaria) contra el virus B similar a la que se ve en la infección autolimitada. No obstante, hay una predominancia de la respuesta humoral con producción de sustancias tipo Th-2: IL-4, IL-5 e IL-10 que no llevan al aclaramiento del virus. La respuesta de los LCT es débil y aunque presente y aparente, ser funcional, en las reactivaciones de la infección, no es suficiente para aclarar el virus, lo que sugiere que la respuesta de estos linfocitos es vital para la curación. Esto explica el porqué la tasa de transmisión perinatal de forma vertical es tan alta: el sistema inmunológico adaptativo de estos (del cual depende la respuesta celular) es inmaduro y poco funcional.

Se ha especulado e investigado mucho sobre los mecanismos por los cuales se logra aclarar el virus de los hepatocitos y, aunque quedan muchas preguntas sin responder, se ha podido definir algunos patrones. La activación del sistema inmune innato y su papel en la curación de la infección ha despertado gran interés recientemente. Esta vía no citolítica de defensa, que se ha estudiado en primates y ratones transgénicos, aparentemente tiene un rol fundamental en el aclaramiento viral. A partir del IFN- γ y el factor de necrosis tumoral α (FNT- α) se controla la replicación viral, sin inducir la vía apoptótica de muerte celular. Se demostró que en fases de replicación activa, estas sustancias disminuyeron de forma muy significativa la misma, llevando a la desaparición del ADN del virus B, incluso el ADN circular covalentemente cerrado (ADN ccc) c-4. Este ADN es la forma intranuclear del genoma viral que da base a las copias transcripcionales del virus.

Se ha evidenciado que la fuente principal de estas citoquinas implicadas en la inmunidad innata –cuya activación pareciera fundamental para el efecto antiviral de la respuesta del huésped– son las células asesinas naturales o “natural killers” (NK). Estas son células presentadoras de antígeno (CPA), atraídas por quimiocinas propias del virus B, que a su vez, atraen otras células del sistema inmune, secretan las citoquinas mencionadas e inducen la maduración de las células dendríticas (potentes CPA que promueven la expresión de linfocitos T).

La compleja y adecuada interacción humoral y celular del sistema inmune innato y adquirido, interfiere, en dos principales vías del ciclo vital del virus B. La primera, es el transporte post-transcripcional del ARN viral del núcleo al citoplasma. La segunda, consiste en el ensamblaje post-transduccional de la proteína del core (centro), y elimina las nucleocápsides virales inmaduras que cargan el ARN pregenómico.

Fisiopatología

La infección aguda por virus B puede ir, desde asintomática (subclínica, sobre todo en neonatos y niños) a hepatitis aguda hasta, hepatitis fulminante (en menos del 1%). Los factores que afectan la evolución e historia natural de la infección aguda son: a) mutaciones del virus (incluso, algunas mutaciones se han asociado laxamente a hepatitis fulminante); b) coinfección con otros virus (por ejemplo virus C o virus); c) otros factores hepatotóxicos. Aunque, a veces, un virus puede inhibir al otro, en general, la enfermedad tiende a ser más severa; d) estado inmunológico del paciente (por ejemplo, paciente con tratamiento inmunosupresor o falla renal crónica pueden tener un curso más severo).

También hay factores que influyen en el riesgo de progresión a cronicidad y de aclaramiento del virus: la edad del paciente y el estado inmunológico del individuo (un riesgo inversamente proporcional en ambos casos). Solo un 5% de los adultos infectados, agudamente, progresan a infección crónica.

El período de incubación del virus va de 4 a 10 semanas aproximadamente, y durante la infección aguda, rápidamente se detecta el HBsAg (antígeno de superficie) con cargas virales muy altas (viremia marcada). Aparece también con frecuencia el antígeno Ag (HBeAg) marcador de infectividad. El anti-core (HBcAc) es predominantemente IgM. Cuando la infección es sintomática, el daño hepático se establece tiempo después de la misma (tiempo necesario para montar una respuesta celular inmune).

Cuando la infección es autolimitada, hay seroconversión del antígeno de superficie a su respectivo anticuerpo (HBsAc) y aclaramiento del virus, aunque el remplazo de las técnicas de hibridización de ADN por las de cadena polimerasa (PCR) han demostrado niveles bajos de ADN viral remanente en mononucleares y hepatocitos (cccADN). La evolución a cronicidad se define como presencia del HBsAg por seis meses o más, y se caracteriza por tener diversas fases:

Fase inmunotolerante

Se caracteriza por contener: altos niveles ADN viral, HBeAg presente y transaminasas normales. La infección perinatal suele ser mucho más prolongada y durar desde 10 hasta 30 años. Hay una bajísima tasa de seroconversión a Anti-HBe de sólo un 15% en 20 años.

Fase aclaramiento inmune (hepatitis crónica HBeAg positiva)

Esta fase suele ser la cara de presentación de la infección por virus B, adquirida en la infancia o la vida adulta, mientras que aquellos infectados perinatalmente, suelen presentarla

entre los 10 y los 30 años, como se mencionó antes. La tasa de seroconversión del HBeAg es de 10-20% por año y se caracteriza, casi siempre, por un aumento abrupto de la ALT (alanino amino transferasa) que, probablemente, implique un aumento igualmente súbito en la lisis de hepatocitos infectados mediada la vía inmunológica.

La edad avanzada, el género femenino y la elevación de la ALT son factores predictivos de una tasa mayor de seroconversión. Las exacerbaciones bioquímicas que se dan, en esta fase, suelen ser asintomáticas pero con cierta frecuencia, pueden simular una hepatitis aguda y confundirse con una infección aguda, máxime que los títulos de anti-core IgM se elevan simultáneamente. Este fenómeno es más frecuente en hombres.

Estado de portador inactivo

Este es el estado de la mayoría de los pacientes infectados crónicamente por virus B. Sufren seroconversión y permanecen HBeAg negativo y anti-e positivo, con transaminasas normales y bajos niveles de ADN viral (ADNccc). El curso de esta fase es benigno, por lo general, pero depende en gran parte, de la severidad y duración de la hepatitis antes de llegar al estado de portador inactivo. Hasta un 20% de los individuos pueden reactivar replicación viral con elevación de ALT e incluso reconversión a HBeAg positivo.

Hepatitis crónica HBeAg negativo

Algunos pacientes persisten con elevación de ALT y altos niveles de ADN viral, luego de la seroconversión de HBeAg. La mayoría tiene mutaciones en la regiones promotoras del core y precore que truncan la producción del antígeno Ag. Generalmente, son pacientes de una edad mayor, hombres y con enfermedad hepática más severa. Pareciera representar, esta fase, una etapa tardía en la evolución de la infección crónica por virus B, en donde los pacientes tienen mayor y más severa necroinflamación hepática y mucho más bajas tasas de remisión sostenida.

Resolución del la infección crónica

Entre 0.5 y 2% de los portadores crónicos aclaran el HBsAg por año y seroconvierten a HBsAc. Tienden a una mejor evolución que sus contrapartes no seroconvertidas sin embargo, algunos de estos individuos pueden, aún así, desarrollar carcinoma hepatocelular por lo que la vigilancia periódica debe mantenerse independientemente del estado del HBsAg.

Lecturas recomendadas

- Lee J. Locarni S. Hepatitis B virus: patogénesis, viral intermediates, and viral replication. *Clinics in Liver Disease* 2004; 301-20.
- Ganem D. Prince A. Hepatitis B Virus Infection Natural History and Clinical Consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-29.
- Befeler A. Di Bisceglie A. Hepatitis B. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 617-632.
- Huang MA. Lok ASF. Natural History of Hepatitis B and Outcomes after Liver Transplantation. *Clin Liver Dis* 2003; 521-36.
- Buccolo L. Viral Hepatitis. *Clinics in Family Practice*. 2005: 105-115.

Hepatitis B-cuadro clínico (Hepatitis B-clinical history)

Jorge Patiño-Masís.

Resumen: Las manifestaciones clínicas de la hepatitis viral tipo B tienen un amplio abanico de presentaciones, dependiendo de muchos factores, algunos desconocidos y otros, perfectamente identificables: subtipo del virus, características genéticas del huésped, estado inmunológico en el momento de la inoculación, carga viral y vía de entrada de dicha inoculación, entre los más importantes. La clínica de la hepatitis viral por virus B tanto aguda como crónica puede ser desde síntomas inespecíficos sin ictericia, a un cuadro severo con ictericia y encefalopatía. La hepatitis B que se manifiesta por primera vez, se clasifica como hepatitis aguda y hepatitis fulminante. La hepatitis B no aguda se clasifica en hepatitis subaguda o prolongada, hepatitis crónica persistente y hepatitis crónica activa.

Descriptores: hepatitis viral aguda, hepatitis fulminante, hepatitis sub aguda, hepatitis crónica persistente, hepatitis crónica activa

Abstract: The clinical manifestations of hepatitis B has a wide spectrum of presentations that depend on many factors, some are unknown and others very well identifiable: virus subtypes, genetic characteristics of the host, immunological status at the time of inoculation, viral burden, and entrance pathway of such inoculation, among others. The clinical case of acute and chronic hepatitis type B, can show either unspecific symptoms without jaundice or a severe case of jaundice and encephalopathy. The hepatitis B that manifests for the first time is classified as acute hepatitis and fulminant

Patólogo, Hospital Clínica Católica.

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/7-9
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos