

Curso rápidamente progresivo de Hepatitis por virus C en pacientes con hipogammaglobulina y deficiencia de la inmunidad celular

Javier Carbone*, Elizabeth Sarmiento**, Eduardo Fernández-Cruz***

RESUMEN

El conocimiento de las bases fisiopatológicas de la fibrogénesis en la hepatopatía por virus de la hepatitis C (VHC) es crítico. Describimos la evolución de la infección por VHC tras 10 años de seguimiento en pacientes con inmunodeficiencia de anticuerpos [inmunodeficiencia variable común (n=3) (IDVC), deficiencia de subclases de IgG (n=2), deficiencia específica de formación de anticuerpos (n=1)]. Los pacientes fueron tratados con un preparado de inmunoglobulina intravenosa que se asoció posteriormente a un brote de hepatitis por VHC. Cinco de los 6 pacientes tuvieron PCR positiva para VHC, y todos tuvieron alteración en la bioquímica hepática durante el periodo de exposición [ALT (280 a 2720 U/L) y AST (400 a 2600 U/L)]. En menos de un año, 2 pacientes con IDVC desarrollaron cirrosis y el otro paciente con IDVC una hepatitis crónica activa, mientras que los otros pacientes resolvieron la infección sin necesidad de tratamiento. Los pacientes con IDVC tenían niveles de IgG más bajos que los otros pacientes con deficiencia de anticuerpos antes de la exposición (media de IgG sérica= 697 mg/dl y 1480 mg/dl, respectivamente) y tenían además linfocitos T CD4+ más bajos [media de linfocitos T CD4+= 22% (413 x 10⁶ células/L) y 33% (869 x 10⁶ cells/L), respectivamente]. Una combinación de componentes de inmunodeficiencia humoral y celular podrían jugar un rol en el curso evolutivo acelerado de la hepatopatía por VHC en pacientes con IDVC.

PALABRAS CLAVE: Hepatitis, VHC, hipogammaglobulinemia, progresión, CD4, inmunodeficiencia.

* Médico Adjunto. Responsable de la Unidad de Inmunología Clínica. Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

** Médico Interno Residente. Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

*** Profesor Jefe del Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

SUMMARY

Knowledge of the physiopathological basis of the fibrogenesis in the hepatopathy by hepatitis C virus (HCV) is critical.

We describe the evolution of the infection by HCV after a ten-year follow-up in patients with antibody immunodeficiency (common variable immunodeficiency (n=3) (IDVC), IgG subclasses deficiency (n=2), specific deficiency of antibodies formation (n=1). The patients were treated with a prepared intravenous immunoglobulin that was associated later with an HCV hepatitis outbreak. Five of the six patients had a positive overwhelming course (CRP) for HCV and all have changes in their hepatic biochemistry during the exposure period [Alanine Aminotransferase (ALT) (from 280 to 2720 U/L) and Aspartate Aminotransferase (AST) (from 400 to 2600) U/L]. In less than one year, two patients with IDVC developed cirrhosis and the other patient with IDVC, an active chronic hepatitis while the other patients cured the infection without the treatment. The patients with IDVC presented lower IgG levels than the patients with antibodies deficiency before the exposure (average: seric IgG = 697 mg/dl and 1480 mg/dl respectively) and had, in addition, lower T CD4+ lymphocytes [average: T CD4+ lymphocytes = 22% (413 x 10⁶ cells/l) and 33% (869 x 10⁶ cells/l) respectively]. One combination of components of humoral and cellular immunodeficiency could play a role in the accelerated evolutive course of the hepatopathy by HCV in patients with IDVC.

KEY WORDS: Hepatitis, HCV, hypogammaglobulinemia, progression, CD4, immunodeficiency.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es en la actualidad la causa más frecuente de enfermedad hepática fibrosante y constituye un problema clínico relevante ⁽¹⁾. Por ello, todo conocimiento de las bases fisiopatológicas posiblemente implicadas en la fibrogénesis que se produce en algunos pacientes con hepatopatía por VHC es del máximo interés. Dentro de los factores a considerar esta la situación inmunológica del huésped. Algunos trabajos previos han documentado que la infección por VHC en pacientes con hipogammaglobulinemia se puede asociar a un curso rápidamente progresivo ⁽²⁻⁴⁾. Contrariamente otros trabajos, realizados en individuos inmunocompetentes, han asociado la presencia de niveles altos de inmunoglobulinas con el grado de fibrosis que se produce en la hepatopatía crónica por VHC ⁽⁵⁾. En el presente trabajo describimos el curso clínico de la hepatopatía por VHC en un grupo de 6 pacientes con inmunodeficiencia primaria de anticuerpos que recibieron tratamiento con un preparado de gammaglobulina intravenosa (GGIV) que posteriormente se vió asociado a un brote de infección por VHC, el cual ha sido documentado previamente ⁽³⁾. Adicionalmente a trabajos previos describimos las características de la inmunidad humoral y celular que tenían los pacientes en una situación basal, antes del periodo de exposición.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Tres pacientes con inmunodeficiencia variable común (IDVC), 2 pacientes con deficiencia de subclases de IgG y un

paciente con deficiencia específica de formación de anticuerpos (edad media 37 años, rango 23-53 años) estaban siendo tratados con GGIV a una dosis de 400 mg/kg cada 3 semanas por un intervalo de duración de 4-43 meses. Todos los pacientes recibían tratamiento con GGIV debido a la deficiencia de anticuerpos y la presencia de procesos infecciosos recurrentes. Ninguno de los pacientes tenía factores de riesgo conocidos para la adquisición de virus que se transmiten por vía parenteral. Dos pacientes (uno con IDVC y otro con deficiencia de subclases de IgG) tuvieron una serología IgG positiva frente a VHC antes de la exposición, pero mostraron un resultado negativo en la determinación de PCR para VHC, tenían resultado normal en la bioquímica hepática y hallazgos normales en la biopsia de hígado. Un paciente con IDVC tenía hipertransaminasemia leve y un diagnóstico de hiperplasia multifocal linfóide antes del periodo de exposición.

Cinco de los 6 pacientes tuvieron un resultado positivo de PCR para VHC después del periodo de exposición y en un paciente el resultado fue negativo. El mismo genotipo viral (1b) fue identificado en cuatro de las muestras en las que se estudió el genotipo. Todos los pacientes tuvieron alteración en la bioquímica hepática durante el periodo de exposición, con niveles elevados de ALT (280 a 2720 U/L) y AST (400 a 2600 U/L). Cuatro pacientes tuvieron signos y síntomas de hepatitis aguda. En ninguno de los pacientes se observó positividad para HBsAg, IgM anti-HB-core, IgM anti-HAV, IgM anti-HDV o IgM anti-EBV durante el periodo de exposición. Tampoco se detectó positividad de autoanticuerpos asociados a hepatitis autoinmune (anticuerpos antinucleares, anti-músculo liso, anti-LKM y antimitocondriales). Los tres pacientes con IDVC, a quienes se les realizó una biopsia hepática por la persistencia de los resultados positivos de PCR para VHC y de niveles elevados de enzimas hepáticas, mostraron

resultados histológicos anormales. En el primer año después de la exposición, 2 pacientes desarrollaron cirrosis y el otro una hepatitis crónica activa. Estos tres pacientes con IDVC tuvieron elevación de los niveles de ALT durante al menos 18 meses y recibieron tratamiento con interferón alfa-2b. Solo uno de los tres mostró una respuesta sostenida a lo largo del tiempo de negativización de la PCR para VHC. Después de 10 años de seguimiento clínico este paciente tiene una cirrosis en estadio A de la clasificación de Child-Pugh. Un segundo paciente con IDVC mostró una pobre respuesta tras 9 meses de tratamiento con interferón, persistiendo positiva la PCR para VHC y elevados los niveles de ALT. El tercer paciente con IDVC tuvo que discontinuar el tratamiento con interferón a los 5 meses debido a la aparición de un episodio de púrpura trombocitopénica idiopática. Estos dos últimos pacientes desarrollaron insuficiencia hepática a los 6 años tras la exposición y ambos han fallecido. Uno de ellos fue transplantado. Los otros tres pacientes con deficiencia de anticuerpos tuvieron niveles elevados de ALT y AST durante 1 a 5 meses pero mostraron negativización de la PCR para VHC sin recibir tratamiento. Tras 10 años de seguimiento estos pacientes persisten con PCR negativa para VHC y niveles normales de enzimas hepáticas.

Situación inmunológica basal. Estudios inmunológicos de rutina realizados a los pacientes antes del periodo de exposición mostraron que los pacientes con IDVC tenían niveles pre-infusionales de IgG marcadamente más bajos que los otros 3 pacientes con deficiencia de anticuerpos (media de los niveles de IgG = 697 mg/dl y 1480 mg/dl, respectivamente). En la evaluación funcional de la capacidad de formación de anticuerpos, los pacientes con IDVC mostraron respuestas inadecuadas de producción de IgG en respuesta a antígenos T-dependientes (toxoides tetánico), mientras que los otros pacientes con deficiencia de anticuerpos mostraron una respuesta normal. En la evaluación de la inmunidad celular, se observaron niveles de linfocitos T CD4 disminuidos en los pacientes con IDVC en comparación con los otros pacientes con deficiencia de anticuerpos [media de los niveles de linfocitos T CD4⁺ = 22% (413 x 10⁶ células/L) y 33% (869 x 10⁶ cells/L), respectivamente]. La evaluación funcional de los linfocitos T mostró una respuesta linfoproliferativa baja frente a los mitógenos concanavalina o fitohemaglutinina en los pacientes con IDVC, mientras que los otros pacientes con deficiencia de anticuerpos tuvieron una respuesta linfoproliferativa normal.

DISCUSIÓN

El rápido desarrollo de cirrosis (menos de un año) observado en dos pacientes con IDVC es inusual. Las diferencias en la evolución clínica observadas entre los pacientes con IDVC y los otros pacientes con hipogammaglobulinemia podrían haberse debido en parte al hecho de que los pacientes con IDVC tienen asociados defectos de la inmunidad celular además del componente de disfunción de formación de anticuerpos. De hecho se ha sugerido que una de las posibles causas de la IDVC residiría en la producción inadecuada, por parte del linfocito T, de las señales necesarias para la diferenciación normal de las células B⁽⁶⁾. Esta descripción de la posible asociación de deficiencia celular con un curso peor de la hepatopatía por VHC en pacientes con IDVC es coherente con lo observado en pacientes con inmunodeficiencia celular secundaria a la infección por el VIH. Niveles bajos de células T CD4⁺ se correlacionan con progresión de la enfermedad

hepática en pacientes con coinfectados por el VHC y por el VIH⁽⁷⁻⁸⁾. Adicionalmente, la presencia de niveles más bajos de IgG en los pacientes con IDVC podría haber incrementado el riesgo de un curso más rápido de la hepatopatía. Un pronóstico diferente según la situación de la inmunidad humoral se ha sugerido también en pacientes con enfermedades hematológicas tratados con GGIV en asociación con el mismo brote de infección por el VHC⁽⁹⁾. En este trabajo la indicación de GGIV fue la presencia de púrpura trombocitopénica idiopática en seis pacientes e hipogammaglobulinemia en otros siete pacientes con distintas enfermedades hematológicas. Cinco de los siete pacientes que tenían hipogammaglobulinemia desarrollaron insuficiencia hepática mientras que ninguno de los pacientes con PTI tuvo tal complicación. Desconocemos si estos pacientes con hipogammaglobulinemia y enfermedad hematológica tenían un defecto de la inmunidad celular asociado. Contra la hipótesis de la posible asociación de hipogammaglobulinemia con un mayor riesgo de progresión de la hepatopatía, muy recientemente se ha descrito que la presencia de niveles elevados de inmunoglobulinas (IgG e IgA) se correlaciona directamente con el grado de fibrosis en la hepatopatía crónica por VHC⁽⁵⁾. Sin embargo, en este trabajo desconocemos la situación basal de los pacientes en el momento en que se produjo la infección, lo cual diferencia este estudio del nuestro y de otras descripciones del curso evolutivo de la infección por VHC cuando basalmente se sabe que el paciente tiene una hipogammaglobulinemia⁽²⁻⁴⁾. Además, asumiendo que se trataba de individuos inmunocompetentes, los niveles elevados de inmunoglobulinas pueden interpretarse también como reflejo de la hiperactivación de células B que se suele observar con la progresión en enfermedades virales crónicas, y por tanto constituir un marcador pronóstico asociado a la progresión de la hepatopatía y no necesariamente a la fibrogenesis que se produce⁽¹⁰⁾. Un factor del virus que podría afectar el curso evolutivo en pacientes con IDVC podría ser el hecho de que en estos pacientes se ha observado una variabilidad de aminoácidos reducida en la región hipervariable del VHC (por una presión de la inmunidad humoral reducida) pudiendo resultar en la generación de mutantes virales que evaden más fácilmente el sistema inmune, lo cual contribuiría con la habilidad del VHC para establecer una infección crónica⁽¹¹⁾. Es poco probable que la participación de diferentes genotipos virales, o la cantidad de virus hayan tenido que ver con el diferente curso evolutivo observado ya que el preparado recibido y las dosis fueron similares en todos los pacientes. Si se debe tener en cuenta, sin embargo, características clínicas individuales de los pacientes, como la existencia de infiltración linfocítica hepática en un paciente con IDVC. Aunque nuestro trabajo se limita a la descripción de 6 pacientes, las observaciones realizadas sugieren que una combinación de componentes de inmunodeficiencia humoral y celular podrían jugar un rol en el desencadenamiento del curso evolutivo acelerado de la hepatopatía por VHC en pacientes con IDVC. Consideramos que la validación de esta hipótesis en individuos que a priori son inmunocompetentes, mediante la realización de estudios prospectivos, puede ser del máximo interés para entender el diferente curso evolutivo que se observa en algunos pacientes al mismo tiempo que podría dar una posible explicación a la falta de respuesta al tratamiento antiviral observada en otros.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Javier Carbone. Dr. Esquerdo, 46, 28007 Madrid, España, e-mail: carbone@teleline.es

BIBLIOGRAFIA

1. ROCKEY DC. Hepatic fibrogenesis and hepatitis C. *Semin Gastrointest Dis* 2000;11: 69-83.
2. BJORO K, FROLAND SS, YUN Z y col. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *N Engl J Med* 1994; 331:1607-11.
3. ECHEVARRIA JM, LEON P, DOMINGO CJ y col. Laboratory diagnosis and molecular epidemiology of an outbreak of hepatitis C virus infection among recipients of human intravenous immunoglobulin in Spain. *Transfusion* 1996; 36: 725-730.
4. CHAPEL HM, CHRISTIE JML, PEACH V, CHAPMAN RWG. Five-year follow-up of patients with primary antibody deficiencies following an outbreak of acute hepatitis C. *Clin Immunol* 2001; 99: 320-324.
5. WATT K, UHANOVA J, GONG Y y col. Serum immunoglobulins predict the extent of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2004; 11: 251-6.
6. SPICKETT GP, WEBSTER ADB, FARRANT J. Cellular abnormalities in common variable immunodeficiency. *Immunodeficiency Review* 1990; 2: 199-219.
7. RUBIO CABALLERO M, RUBIO RIVAS C, EGIDO GARCIA R, NOGUES BIAU A. Chronic hepatitis C in HIV co-infected patients. Study of 55 cases with liver biopsy. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 441-4.
8. MARTIN-CARBONEROL, BENHAMOU Y, PUOTIM y col. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 128-33.
9. ROSSI G, TUCCI A, CARIANI E y col. Outbreak of Hepatitis C Virus Infection in Patients with Hematologic Disorders Treated with Intravenous Immunoglobulins: Different Prognosis According to Immune Status. *Blood* 1997; 90: 1309-1314.
10. VERBAAN H, BONDESON L, ERIKSSON S. Non-invasive assessment of inflammatory activity and fibrosis (grade and stage) in chronic hepatitis C infection. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 494-9.
11. BOOTH JC, KUMAR U, WEBSTER D y col. Comparison of the rate of sequence variation in the hypervariable region of E2/NS1 region of hepatitis C virus in normal and hypogammaglobulinemic patients. *Hepatology* 1998; 27: 223-7.