

Hepatitis B *de novo* con anticuerpo frente al HBcAg negativo en un trasplantado hepático

J. Campos Franco^a, E. Otero Antón^a, A. González Quintela^a, A. Aguilera Guirao^b y E. Varo Pérez^c

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. La Coruña.

^bServicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. La Coruña.

^cUnidad de Trasplantes Abdominales. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. La Coruña. España.

RESUMEN

Un varón de 47 años se sometió a un trasplante hepático por cirrosis hepática alcohólica. A los 15 meses se le diagnosticó de hepatitis B *de novo*. Las serologías realizadas durante el seguimiento revelaron una negatividad persistente del anticuerpo frente al antígeno *core* del virus de la hepatitis B que se mantuvo durante 20 meses. Se revisan las causas de la negatividad de dicho anticuerpo. El papel de la inmunodepresión se debe tener en cuenta en casos similares.

DE NOVO HEPATITIS B WITH anti-HBc IN A LIVER TRANSPLANT RECIPIENT

De novo hepatitis B was diagnosed in a 47-year-old man 15 months after liver transplantation for end-stage alcoholic cirrhosis. Serum antibodies to hepatitis B core antigen (anti-HBc) were negative, and remained undetectable over 20 months of follow-up. The possible causes of negative serum anti-HBc despite of active hepatitis B virus infection are reviewed. Immunosuppression may underlie this phenomenon in similar cases.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis B *de novo* tras trasplante hepático está causada por la transmisión del virus de la hepatitis B (VHB) a un receptor no infectado previamente, y se ha descrito fundamentalmente en receptores con negatividad para el antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y para los anticuerpos frente al antígeno *core* del VHB (anti-HBc) que reciben un hígado de un donante con HBsAg negativo y anti-HBc positivo. El riesgo de transmisión de la hepatitis B para el receptor de un trasplante hepático a partir de un

donante anti-HBc positivo se ha estimado entre un 50 y un 93%¹⁻⁴. La prevalencia de casos de hepatitis B *de novo* en trasplantados hepáticos es variable, oscilando entre el 1 y el 8,5%^{5,6}.

La negatividad de los anti-HBc en pacientes infectados por el VHB es infrecuente⁷⁻⁹. En la bibliografía se han descrito casos aislados en pacientes inmunodeprimidos y en relación con infección perinatal por el VHB⁸⁻²², pero los mecanismos íntimos que explicarían este fenómeno permanecen sin aclarar. Presentamos un caso de hepatitis B *de novo* en el que el receptor presentó negatividad persistente del anti-HBc durante 20 meses.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Un paciente varón de 47 años diagnosticado de cirrosis hepática de origen etílico fue evaluado en nuestra consulta de hepatología con vistas a trasplante hepático. La serología frente al virus de la hepatitis C, VHB (HBsAg y anti-HBc) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) realizada como parte de la evaluación habitual pretrasplante fue negativa. En agosto de 2000 se llevó a cabo un trasplante hepático ortotópico con técnica de *piggy-back* y reconstrucción biliar estándar a partir de un donante isogrupo. El donante era un varón de 66 años y su estado serológico era: negatividad de los anticuerpos frente al HBsAg (anti-HBs), HBsAg, antígeno de la hepatitis C y VIH, y positividad para citomegalovirus. El tiempo de isquemia del injerto fue de 420 min, y el tiempo de cirugía, de 270 min. Durante la intervención se transfundieron 10 unidades de hematíes y 14 unidades de plasma fresco congelado; no precisó transfusión de plaquetas. El estudio anatomopatológico del hígado explantado demostró cirrosis hepática micronodular compatible con etiología etílica. En el postoperatorio se inició tratamiento inmunodepresor con tacrolimus y metilprednisolona. Presentó el «pico» enzimático a las 24 h de la cirugía (aspartatoaminotransferasa: 231 UI/l; alaninaaminotransferasa: 218 UI/l). Desde el día 7 postrasplante se registró una elevación de transaminasas, por lo que el día 14 se realizó una biopsia hepática percutánea con hallazgos anatomopatológicos de rechazo celular agudo grados I-II. Se administraron 3 bolos de metilprednisolona (1 g/día) en días consecutivos, con mejoría analítica pero sin alcanzar la normalidad, por lo que se realizó reciclaje de corticoides. El día 19 se practicó una nueva biopsia hepática; en el estudio histológico no se obtuvieron datos de rechazo. El paciente desarrolló diabetes mellitus e hipertensión arterial postrasplante, y recibió tratamiento con glibenclámda y losartán. El día 28 postrasplante el paciente fue remitido a su domicilio. En el seguimiento posterior en consultas el paciente presentó una evolución favorable, con pruebas de función hepática normales. Quince meses después del trasplante refirió que su esposa había presentado una hepatitis aguda diagnosticada en su ciudad de residencia y que tras el estudio serológico resultó ser una hepatitis B (HBsAg positivo, anti-HBc total positivo, anti-HBsAg negativo). Se realizó al paciente un estudio serológico con resultado compatible con hepatitis B, pero con anti-HBc (IgM y total) negativo (tabla I) (AxSYM Core, Abbott, Wies-

Correspondencia: Dr. J. Campos Franco.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario.
15706 Santiago de Compostela. La Coruña. España.
Correo electrónico: xkcampos@hotmail.com

Recibido el 25-8-2003; aceptado para su publicación el 18-10-2003.

TABLA I. Marcadores serológicos

Marcadores*	Mes 15	Mes 16	Mes 20	Mes 30	Mes 35
HBsAg	+	+	+	+	+
Anti-HBsAg	-	-	-	NR	-
Anti-HBc (IgM)	-	NR	-	NR	-
Anti-HBc (total)	-	-	-	-	+
HBeAg	-	NR	+	+	+
Anti-HBeAg	+	NR	-	NR	-
ADN-VHB (pg/ml)	+ (> 17.000)	+ (> 17.000)	+ (180)	+	+ (110)

HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; anti-HBsAg: anticuerpo frente al antígeno del *core* del virus de la hepatitis B; HBeAg: antígeno e de la hepatitis B; VHB: virus de la hepatitis B; NR: no determinado; +: positivo; -: negativo.
*Meses postrasplante.

baden, Alemania). Ante estos hallazgos se repitió la serología (tabla I) y se practicó una biopsia hepática percutánea con hallazgos de hepatitis lobulillar con marcada degeneración grasa macrovacuolar, que afectaba hasta un 30% de los hepatocitos. La tinción mediante técnicas inmunohistoquímicas demostró positividad para el antígeno del *core* de la hepatitis B (HBcAg) y para HBsAg. La secuenciación del ADN confirmó una infección por el VHB genotipo D2. Se inició tratamiento con lamivudina (100 mg/día). Un nuevo control serológico realizado a la esposa del paciente demostró curación espontánea de la hepatitis B (HBsAg negativo, anti-HBs positivo, anti-HBc total positivo), mientras que el control efectuado al paciente a los 2 meses de iniciar el tratamiento con lamivudina demostró una importante reducción de la replicación y del ADN viral (tabla I) (Versant HBV DNA Assay-bDNA, Bayer). La serología frente al virus de la hepatitis delta (VHD) fue negativa (anti-VHD total, anti-VHD IgM, antígeno del VHD). El anti-HBc permaneció negativo en los controles realizados hasta el mes 30 postrasplante. En el último control, efectuado a los 35 meses del trasplante, se demostró la positividad del anti-HBc (tabla I).

DISCUSIÓN

En la mayoría de los individuos con hepatitis B aguda se detecta el anti-HBc coincidiendo con los primeros signos clínicos de hepatitis, a los pocos días de la aparición del HBsAg o cuando éste es aclarado del plasma por la producción de anti-HBs²³. En sujetos con hepatitis B crónica el anti-HBc y el HBsAg permanecen en sangre durante décadas²⁴. Por otro lado, el HBcAg es el componente inmunogénico más potente que se produce durante la infección por el VHB²³, y por ello la negatividad del anti-HBc es un hecho infrecuente^{7,8}.

En muchos casos, como se demuestra en series de donantes con HBsAg positivo, la negatividad del anti-HBc se debe a que la determinación serológica se realiza en una fase temprana de la infección por el VHB, antes de que se genere el anti-HBc. En 1.345 donantes con positividad para el HBsAg, Courouge et al⁷ encontraron a 33 con anti-HBc negativo (2,45%); tras un seguimiento de 28 de estos pacientes, en 24 el anti-HBc se positivizó; no se pudo evaluar a los 4 restantes. Vranckx et al⁹ encontraron una prevalencia de negatividad para el anti-HBc del 0,07% (18/253) en donantes HBsAg positivo y del 0,06% (3/48) en niños discapacitados previamente a la vacunación. De un total de 2.923 donantes HBsAg positivo, Laperche et al⁸ encontraron a 39 pacientes con anti-HBc negativo; de los 20 pacientes a los que se pudo repetir el estudio a los 30 días en tan sólo 2 (0,1%) se mantuvo la negatividad del anti-HBc.

Se han propuesto diversas causas para explicar este defecto en la producción de anti-HBc:

1. Déficit inmunológico del huésped. La ausencia de anti-HBc se ha observado en pacientes con inmunodeficiencia humoral^{9,12,21}, enfermedades del sistema linfóide (histiocitosis X, leucemia, sarcoidosis o linfoma)^{11,12,19}, infección por el VIH^{11,13} y receptores de trasplante^{11,12}. En niños con leucemia aguda en tratamiento se ha argumentado que la quimioterapia, además de su efecto inmunodepresor inactivando o eliminando células del sistema inmunitario implicadas en la producción de anti-HBc¹⁹, provocaría un bloqueo del ensamblaje y la exportación de las partículas virales (especialmente agentes como la vincristina o la citarabina) que limitaría su replicación²¹. Con respecto al papel de la inmunodepresión hay que destacar que pacientes con sarcoidosis en tratamiento recuperaron la producción de anti-HBc al retirar los corticoides¹²; asimismo los pacientes con infección por el VIH que iniciaron pautas con zidovudina recuperaron la producción de anti-HBc hasta detectarse por técnicas habituales al restituirse (al menos parcialmente) su sistema inmunológico¹¹, y los pacientes con leucemia aguda e infección por el VHB con negatividad del anti-HBc que recibían quimioterapia recuperaron concentraciones detectables de dichos anticuerpos al finalizar ésta^{12,19}.

2. Infecciones por variantes del VHB. En niños de Senegal²² se ha descrito negatividad del anti-HBc asociada a infección por el VHB tipo 2; posteriormente también se ha descrito en Taiwan²⁵. En nuestro país, en una serie de 12.369 pacientes estudiados por hepatitis aguda se encontró una incidencia de infección por el VHB tipo 2 del 1,9%²⁶. La infección por este virus se caracterizaría, según estos autores, por un perfil serológico típico (anti-HBc, HBeAg y, a veces también, anticuerpo frente al antígeno e del VHB negativos) que no se corresponde con el de nuestro paciente. El antígeno *core* del VHB tipo 2 sería diferente al del VHB, y el anti-HBs adquirido tras sufrir una infección por el VHB o recibir la vacuna frente a éste no protegería frente a la infección por el VHB tipo 2, lo que indicaría que la composición antigénica de su cubierta sería también distinta²². Se ha descrito asimismo que las infecciones por la variante X-defectiva del VHB se caracterizan por la negatividad del HBsAg y del anti-HBc¹⁵. En pacientes, como el nuestro, con negatividad del anti-HBc pero con HBsAg positivo, se han intentado buscar mutaciones críticas en la región X análogas a las de dicha variante X-defectiva que pudieran suprimir la síntesis de HBcAg o reducirla a títulos no detectables con téc-

nicas convencionales, pero no se han obtenido resultados¹⁵. También se incluirían otras posibles variantes virales del VHB con deleciones en el gen *core*. En este sentido, los trabajos de secuenciación del ADN del VHB procedente de pacientes con negatividad para el anti-HBc en busca de mutaciones han ofrecido resultados dispares; algunos autores han encontrado en estos pacientes mutaciones significativas en la región *core* que provocarían la falta de expresión de epítomos para células T y B y que podrían explicar la deficiencia en la producción de anticuerpos^{17,20}; sin embargo, la mayoría de los autores no han encontrado estas deleciones o bien eran mínimas^{8,10,16}.

3. Infección perinatal por el VHB. En niños con negatividad de anti-HBc nacidos de madres con hepatitis B, se han propuesto la inmadurez del sistema inmunológico y el papel de los anti-HBc maternos modulando la respuesta inmunológica para explicar este fenómeno¹⁴. Estos casos de inmunotolerancia al VHB se caracterizarían por viremias elevadas y persistentes con concentraciones altas de HBsAg, antígeno e de la hepatitis B y ADN-VHB.

4. Otros mecanismos. En otros pacientes en los que no se encuentra ninguno de estos factores predisponentes se cree que existiría una tolerancia inmunológica específica a antígenos del VHB^{12,16}. En este sentido, cabe señalar el caso comunicado por Lee et al¹⁶, en el que los linfocitos de un paciente con anti-HBc negativo no proliferaron tras exposición a HBcAg recombinante, lo que haría pensar en la existencia de un defecto inmunológico específico y selectivo. Asimismo en otros pacientes con persistencia de la negatividad del anti-HBc se demostró que tenían capacidad para producir anticuerpos frente a otros virus (sarampión, paperas, citomegalovirus, virus de la hepatitis A y parvovirus B19)^{8,19}.

En algunos pacientes con negatividad para anti-HBc se ha demostrado que son capaces de producir anti-HBc que forman inmunocomplejos con el HBcAg circulante y son aclarados; por tanto, no se detectarían por los métodos habituales^{11,12}. En algunos pacientes, mediante el empleo de técnicas ultrasensibles se han detectado de forma transitoria concentraciones de anti-HBc²⁰. En muchos de estos pacientes se han encontrado títulos elevados de ADN-VHB, lo cual indica una elevada replicación viral con producción de un «exceso» de partículas virales que explicaría el lavado del anti-HBc¹¹. También se ha planteado que las elevadas concentraciones de HBeAg encontradas en algunos pacientes¹¹ tendrían capacidad de inducir selectivamente tolerancia de los linfocitos T *helper* a los antígenos de la nucleocápside *in utero* por efecto directo del antígeno e de la hepatitis B materno que atraviesa la placenta^{18,27}.

Hay que señalar que en las series descritas en la bibliografía los pacientes permanecen en su mayoría asintomáticos, sin episodios citolíticos importantes, a pesar de la infección crónica por el VHB^{8,15-17,19}. Tan sólo en un caso la negatividad del anti-HBc pareció asociarse con mayor daño hepático²⁰. La respuesta inmunológica mediada por células desempeña un papel fundamental en la citólisis hepática que presentan los pacientes con infección por el

VHB; la ausencia o la expresión disminuida del HBcAg en estos pacientes privaría a las células T citotóxicas de uno de sus principales antígenos y, por tanto, explicaría esta evolución «benigna»^{15,19}.

En nuestro caso, el donante presentaba negatividad de anti-HBs y HBsAg, y probablemente no existía infección latente del receptor, por lo que la primera posibilidad sería la transmisión por vía sexual. El perfil serológico que presenta su cónyuge es el normal (anti-HBc positivo), por lo que se excluye una infección por la variante VHB tipo 2. Aunque se intentó determinar el genotipo del virus de su esposa, la infección ya había curado y no se pudo disponer de material para compararlo con el del paciente. La evolución de éste tras iniciar tratamiento con lamivudina ha sido favorable; en general se acepta que el curso clínico de la hepatitis B *de novo* sería más benigno y se asociaría a una menor morbilidad, con progresión muy lenta del daño del injerto, que raramente conduciría a su pérdida^{2,5,28}. Sin embargo, se han descrito casos de hepatitis B *de novo* con curso más agresivo, con evolución a hepatitis crónica activa, cirrosis e incluso hepatitis fulminante^{3,29-31}. En resumen, presentamos un caso de hepatitis B *de novo* en un trasplantado hepático con anti-HBc inicialmente negativo y que se positivizó tras 20 meses de seguimiento; probablemente la inmunodepresión sería la causa del retraso en la positivización de este anticuerpo y creemos que esta posibilidad debería tenerse en cuenta en casos similares.

BIBLIOGRAFÍA

- Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, Wei Y, Seaberg EC, Wiesner RH, et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B *core* antigen. *Gastroenterology* 1997;113:1668-74.
- Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, Inomata Y, Asonuma K, Egawa H, et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living-related liver transplant. *Transplantation* 1998;65:494-9.
- Wachs M, Amend W, Ascher N, Bretan P, Emond J, Lake J, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAg(+), HBIGM(-) organ donors. *Transplantation* 1995;59:230-4.
- Caldwell S. Hard times and imperfect organs. *Liver Transpl Surg* 1997;3:181-4.
- Fabia R, Levy MF, Crippin J, Tillery W, Netto GJ, Aguanno J, et al. *De novo* hepatitis B infection after liver transplantation: source of disease, incidence and impact. *Liver Transpl Surg* 1998;4:119-27.
- Prieto M, Gómez MD, Berenguer M, Córdoba J, Rayon JM, Pastor M, et al. *De novo* hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B *core* antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transplantation* 2001;7:51-8.
- Courouge AM, Drouet J, Le Marrec N, Drouet A, Soulier JP. Blood donors positive for HBsAg and negative for anti-HBc antibody. *Vox Sang* 1985;49:26-3.
- Laperche S, Guitton C, Smilovici W, Courouge AM. Blood donors infected with the hepatitis B virus but persistently lacking antibodies to the hepatitis B *core* antigen. *Vox Sang* 2001;80:90-4.
- Vranckx V, Muylle L, Meheus A. Hepatitis B *core* antibody-negative HBsAg carriers. *Infection* 1989;17:250-1.

10. Terada T, Moriyama M, Uchida T, Arakawa Y. Nucleotide sequence of the *precore/core* gene and X gene of hepatitis B virus DNA in asymptomatic hepatitis B virus carriers who are negative for serum hepatitis B *core* antibody. *Intervirology* 2001;44:243-9.
11. Lazizi Y, Dubreuil P, Pillot J. Excess HBcAg in HBc antibody-negative chronic hepatitis B virus carriers. *Hepatology* 1993;17:966-70.
12. Möller B, Hopf U, Stermerowicz R, Henze G, Gelderblom H. HBcAg expressed on the surface of circulating Dane particles in patients with hepatitis B virus infection without evidence of anti-HBc formation. *Hepatology* 1989;10:179-85.
13. Bhat RA, Ulrich PP, Vyas GN. Molecular characterization of a new variant of hepatitis B virus in a persistently infected homosexual man. *Hepatology* 1990;11:271-6.
14. Lee SD, Lo KJ, Tsai YT, Wu JC, Wu TC. HBsAg carrier infants with serum anti-HBc negativity. *Hepatology* 1989;9:102-4.
15. Gotoh K, Mima S, Uchida T, Shikata T, Yoshizawa K, Irie M, et al. Nucleotide sequence of hepatitis B virus isolated from subjects without serum anti-hepatitis B *core* antibody. *J Med Virol* 1995;46:201-6.
16. Lee JH, Paglieroni TG, Holland PV, Zeldis JB. Chronic hepatitis B virus infection in an anti-HBc-nonreactive blood donor: variant virus or defective immune response? *Hepatology* 1992;16:24-30.
17. Fiordalisi G, Primi D, Tanzi E, Magni E, Incarbone C, Zanetti AR, et al. Hepatitis B virus C gene heterogeneity in a familial cluster of anti-HBc negative chronic carriers. *J Med Virol* 1994;42:109-14.
18. Hsu HJ, Chang MH, Hsieh KH, Lee CY, Lin HN, Hwang LH, et al. Cellular immune response to HBcAg in mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992;15:770-6.
19. Melegari M, Jung MC, Schneider R, Santantonio T, Bagnulo S, Luchena N, et al. Conserved *core* protein sequences in hepatitis B virus infected patients without antibody to HBc. *Hepatology* 1991;13:187-91.
20. Zoulim F, Zhang X, Pichoud C, Trepo C. Heterogeneity of hepatitis B virus (HBV) core gene in a patient with HBV-associated cirrhosis and serum negativity for anti-HBc. *J Hepatol* 1996;24:155-60.
21. Vergani D, Masera G, Moroni G, Portmann B, Locasciulli A, Alberti A, et al. Histological evidence of hepatitis B virus infection with negative serology in children with acute leukemia who develop chronic liver disease. *Lancet* 1982;1:361-4.
22. Coursaget P, Yvonne B, Bourdil C, Mevelec MN, Adamonwicz P, Barres JL, et al. HBsAg positive reactivity in man not due to hepatitis B virus. *Lancet* 1987;2:1354-8.
23. Hoofnagle JH, Gerety RJ, Barker LF. Antibody to hepatitis-B-virus core in man. *Lancet* 1973;2:869-73.
24. Seeff LB, Beebe GW, Hoofnagle JH, Norman JE, Buskell-Bales Z, Waggoner JG, et al. A serological follow-up of the 1942 epidemic of post vaccination hepatitis in the United States army. *N Engl J Med* 1987;316:965-70.
25. Wu JS, Ko YC, Liu WT. Hepatitis B virus type 2. *Lancet* 1988;1:990.
26. Echevarría JM, León P, Domingo CJ, López JA, Echevarría JE, Contreras G, et al. Characterization of the HBV2-like infection in Spain. *J Med Virol* 1991;33:240-7.
27. Milich DR, Jones JE, Hughes JL, Price J, Raney AK, McLachlan A. Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance *in utero*? *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:6599-603.
28. Cavallari A, De Raffe E, Bellusci R, Miniero R, Vivarelli M, Galli S, et al. *De novo* hepatitis B and C viral infection after liver transplantation. *World J Surg* 1997;21:78-85.
29. Roche B, Samuel D, Gigou M, Feray C, Viroit V, Schmets L, et al. *De novo* and apparent *de novo* hepatitis B virus infection after liver transplantation. *J Hepatol* 1997;26:517-26.
30. Segovia R, Sánchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L, Bruguera M, Costa J, et al. Evidence of serious graft damage induced by *de novo* hepatitis B virus infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:106-12.
31. Crespo J, Fabrega E, Casafont F, Rivero M, de las Heras G, de la Peña J, et al. Severe clinical course of *de novo* hepatitis B infection after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999;5:175-83.