



## CARTAS AL DIRECTOR

## Hepatitis B *de novo* por mutantes de escape vacunal en un trasplantado hepático

### De novo hepatitis B due to vaccine-escape mutants in a liver transplant recipient

Sr. Director:

La eficacia de la vacuna contra la hepatitis B no está comprobada frente a la circunstancia excepcional de una nueva infección causada por *mutantes de escape*, situación en la que hipotéticamente no existe protección específica en los vacunados<sup>1,2</sup>. En la bibliografía se han descrito casos aislados en relación con infección perinatal por el virus de la hepatitis B (VHB), infecciones tras trasplante hepático y en pacientes inmunodeprimidos, pero los mecanismos íntimos que explicarían este fenómeno permanecen sin aclarar<sup>3,4</sup>.

Presentamos el caso de una mujer de 45 años con cirrosis hepática alcohólica que recibió un trasplante hepático ortotópico en 2007 (estadio de Child-Pugh B7, MELD 17). En 2012 fue diagnosticada de una hepatitis B *de novo* y ante el posible origen nosocomial de esta infección, el servicio de medicina preventiva (SMP) investigó el caso.

En 2007, la paciente fue valorada en el SMP para vacunación con las siguientes serologías pretrasplante: antígeno de superficie del VHB (AgHBs) negativo, anticuerpos frente al antígeno core (Ac HBc) negativos, anticuerpos frente al antígeno de superficie (Ac HBs) negativos, anticuerpos frente al virus de la hepatitis c (Ac VHC) negativos; anticuerpos IgG frente al virus de la hepatitis A positivos. El protocolo de vacunación pretrasplante hepático incluye la vacunación sistemática del paciente frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* grupo B, gripe (en campaña vacunal), tétanos-difteria (según su estado inmunitario) y dependiendo del resultado de las serologías, de hepatitis A y B. En este caso, se indicó solo la vacunación frente a la hepatitis B con 4 dosis. Posteriormente, el seguimiento serológico de la paciente fue:

– Enero 2008: hepatitis B, Ag HBs (–); Ac HBc (–); Ac HBs (+, 29.00 UI/l); hepatitis C: Ac VHC (–).

– Enero 2009: Ag HBs (–); Ac HBc (–); Ac HBs (–); Ac VHC (–).  
 – Junio 2012: Ag HBs (+), Ac HBc (–), Ac HBs (–), antígeno e del VHB (Ag HBe) positivo. Cuantificación de ADN de VHB por PCR positiva. Se detectó la seroconversión frente a la hepatitis B y se indicó tratamiento con entecavir.

En el SMP se realizó la encuesta epidemiológica, así como la investigación del evento adverso mediante la búsqueda de las siguientes vías de transmisión:

- *Ámbito familiar*. La paciente negó haber mantenido relaciones sexuales extramatrimoniales. Se solicitaron serologías al marido cuyos resultados fueron: Ag HBs (–), Ac HBs (+, 614.6 UI/l), Ac HBc (+); Ac VHC (–); Ac VIH (–), siendo imposible determinar en qué momento fue antígeno HBs positivo y por tanto contagioso.
- *Intervenciones quirúrgicas o maniobras invasivas desde el trasplante*. La paciente tras el trasplante ingresó en 2009 para la realización de una biopsia hepática con control ecográfico. El resultado fue esteatosis macrovacuolar e hialina de Mallory. Dicha técnica se realizó con material estéril y de un solo uso.
- *Estudio de hemoderivados transfundidos*. En junio de 2012 se solicitó el historial completo de las transfusiones que había recibido la paciente y su envío al Centro Regional de Transfusión Sanguínea para su estudio dentro de la red de hemovigilancia.

Se estudiaron 25 donaciones que correspondían a un total de 29 donantes. Todas ellas fueron en su momento negativas para todos los marcadores virológicos establecidos por las normas legales vigentes en su momento: Ac VIH 1 + 2, Ag HBs, Ac VHC mediante prueba ELISA, VHC por técnica NAT. De estos donantes, 25 donaron con posterioridad, siendo todas sus donaciones negativas para todos los marcadores virales. Los 4 donantes restantes no realizaron otras donaciones, por lo que se procedió a estudiar sus muestras guardadas en la seroteca para la presencia del virus de la hepatitis B por técnica NAT, siendo el resultado de las 4 negativas.

- *Personal sanitario.* Se investigó al personal sanitario implicado en el trasplante y ningún trabajador resultó ser portador del VHB.
- *Material quirúrgico.* Se revisó el proceso de esterilización y los controles de calidad biológicos del material para el trasplante, y se comprobó que fueron correctos.
- *Medio ambiente hospitalario.* No se detectaron deficiencias en la limpieza, desinfección y medidas de aislamiento de los enfermos en las áreas implicadas.  
Dentro del Programa de Control de la Infección Nosocomial, la paciente fue vigilada durante su estancia hospitalaria (UCI y cirugía general) en 2007, no detectándose infección hospitalaria alguna.
- *Estudio del donante.* Los resultados de la serología del donante en el momento de la donación fueron: Ag HBs (-) y Ac HBc (-).

En junio de 2012, se solicitó la remisión de la biopsia hepática del donante y el suero del receptor para su envío al Instituto de Salud Carlos III donde realizaron el estudio de ADN de VHB por PCR en dichas muestras. En ambas muestras se detectó ADN del VHB, genotipo D subtipo ayw3. La secuencia estudiada del Ag HBs presentó las siguientes mutaciones: 118V+ 128V+ 142T.

En resumen, se presenta un caso de hepatitis B *de novo* nosocomial, donde las 2 últimas mutaciones de la secuencia estudiada del Ag HBs corresponden a posiciones que se han asociado en la bibliografía con fallos en la detección de Ag HBs y con escape vacunal<sup>4,5</sup>, lo que explica la no detección del VHB en la serología del donante y la ausencia de protección de la receptora frente a este VHB tras la vacunación.

## Bibliografía

1. Shizuma T, Hasegawa K, Ishikawa K, Naritomi T, Iizuka A, Kanai N, et al. Molecular analysis of antigenicity and immunogenicity of a vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *J Gastroenterol.* 2003;38:244-53.
2. Carman NF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGorvey MJ, Makris A, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet.* 1989;2:588-91.
3. Campos Franco J, Otero Antón E, González Quintela A, Aguilera Guirao A, Varo Pérez E. Hepatitis B *de novo* con anticuerpo frente al HBcAg negativo en un trasplantado hepático. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:51-4.
4. Cooreman MP, Leroux-Roels G, Paulij WP. Vaccine and hepatitis B immune globulin-induced escape mutations of hepatitis B virus surface antigen. *J Biomed Sci.* 2001;8:237-47.
5. He C, Nomura F, Itoga S, Isobe K, Nakai T. Prevalence of vaccine-induced escape mutants of hepatitis B virus in the adult population in China: a prospective study in 176 restaurant employees. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16:1373-7.

Maria José Molina Rueda\*, Elena Jiménez Romano y Maria Amelia Fernández Sierra

*Unidad de Gestión Clínica de Medicina Preventiva, Vigilancia y Promoción de la Salud, Granada, España*

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mjmrueda@gmail.com](mailto:mjmrueda@gmail.com)  
(M.J. Molina Rueda).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2013.03.003>

## Utilidad de la cápsula endoscópica para el diagnóstico de la afectación digestiva en el síndrome de Bean

### Usefulness of capsule endoscopy in the diagnosis of gastrointestinal involvement in Bean syndrome

*Sr. Director:*

Relatamos nuestra experiencia diagnóstica y terapéutica en 2 casos de *síndrome de Bean* o *síndrome del nevus azul*, en relación con la carta al director publicada en su revista<sup>1</sup>. Se trata de una entidad infrecuente que se caracteriza por la presencia de malformaciones vasculares múltiples en distintos órganos, principalmente cutáneas y gastrointestinales. Estas últimas se localizan principalmente en el intestino delgado y se manifiestan habitualmente como anemia ferropénica crónica, aunque también pueden condicionar cuadros de dolor abdominal, vólvulos, invaginaciones y hemorragias digestivas<sup>2</sup>. Existen distintos métodos para diagnosticar las lesiones gastrointestinales,

aunque la prueba de referencia hasta el momento es la endoscopia.

Presentamos 2 casos de esta rara entidad. El primero de ellos es un varón de 18 años, diagnosticado de síndrome de Bean en la infancia, que es enviado para completar estudio de afectación gastrointestinal. El paciente presentaba malformaciones vasculares cutáneas y anemia ferropénica desde la infancia, tratada con transfusiones y hierro oral. En el último año presentó aumento de los requerimientos transfusionales por empeoramiento de la anemia. En la panendoscopia oral y en la colonoscopia se observaron múltiples lesiones sobreelevadas y violáceas que no presentaban sangrado activo y que se coagularon con plasma de argón. En la cápsula endoscópica existían numerosas lesiones de similares características a lo largo de todo el intestino delgado, algunas de ellas con sangrado activo (figs. 1 y 2). Dado el número y extensión de las mismas, se decidió instaurar tratamiento médico con octreótido subcutáneo. Desde el inicio del mismo el paciente ha permanecido asintomático y no ha requerido nuevas transfusiones.

El segundo caso es una mujer de 14 años, que presentaba malformaciones cutáneas compatibles con nevus azules y anemia crónica, y que fue derivada para determinar la