

Dashiel Millet Torres^a, Leonardo Curbelo Rodríguez^b, Francisco Ávila Riopedre^b, Milene Benítez Méndez^c y Francisco Prieto García^{d,*}

^a Servicio de Nefrología, Hospital Municipal Nuevitás, Camagüey, Cuba

^b Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Manuel Ascunce Doménech, Camagüey, Cuba

^c Servicio de Medicina General Integral, Hospital Universitario Manuel Ascunce Doménech, Camagüey, Cuba

^d Área Académica de Ciencias Ambientales, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, Hidalgo (México)

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: prietog@uaeh.edu.mx, prietogmx@yahoo.com.mx (F. Prieto García).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.06.003>

0211-6995/© 2015 The Authors. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Evolución del virus de la hepatitis C oculto tras inmunosupresión en enfermedad renal crónica avanzada

The evolution of occult Hepatitis C Virus after immunosuppression in advanced CKD patients

Sr. Director:

El virus de la hepatitis C (VHC) condiciona el pronóstico en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada (ERCA). Se ha descrito elevada prevalencia de infección por el VHC clásico y oculto en población en hemodiálisis^{1,2}. Aunque estamos ante una nueva era en el tratamiento antiviral, aún no hay estudios que sostengan indicación de esta terapia en paciente con el VHC oculto. La población con ERCA que va a recibir inmunosupresión parece ser de riesgo para la replicación viral y, por lo tanto, llevaría a pensar en el tratamiento antiviral pre-inmunosupresión³, existiendo tan solo un caso publicado al respecto, pero sin enfermedad renal⁴. Se presenta la evolución del VHC oculto en 2 pacientes con ERCA que reciben terapia inmunodepresora. La medición del VHC oculto se ha realizado en la Fundación para el Estudio de las Hepatitis Virales, mediante ultracentrifugación en suero⁵ y PCR ultrasensible en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) e hígado⁶. En los últimos años, se añade la técnica de detección de anticuerpo anti-VHC core de alta sensibilidad⁷.

Caso 1

Mujer de 40 años, fumadora. Presenta lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, hipertensión, hiperparatiroidismo terciario, osteoporosis, hiperhomocisteinemia e hiperuricemia. En hemodiálisis desde 1990 (trasplante renal de 1991 a 1998). Tratamiento habitual: cinacalcet, hidróxido de aluminio, acetato cálcico, risedronato, ácido fólico, polivitamínico B1/6/12, omeprazol, alopurinol, carvedilol, hidroxicloroquina, acenocumarol, hierro y darbepoetina intradiálisis.

A partir de marzo de 2008 se objetivan resultados serios «indeterminados» (ELISA, RIBA) para el VHC (positividad solo en la fracción NS3). Tras confirmaciones varias, y a pesar de transaminasemia normal y valorar reacción cruzada por enfermedad de base autoinmune, se decide plantear la posibilidad del VHC oculto, confirmándose en células mononucleares de sangre periférica (CMSP: 1.170 copias/ μ g RNA total), e hígado. Se realiza biopsia hepática transyugular que muestra hepatitis crónica grado/estadio 0/0, y FibroScan[®] 6,3 KPa, APRI 0,81 y FORNS 7,59. No manifiesta posibilidad externa de contagio, realizándose PCR y serología viral al resto de pacientes de la unidad, así como al personal sanitario, sin detectar nuevos casos de infección clásica por el VHC. En febrero de 2009 recibe inmunoglobulina intravenosa IGIV (2 g/kg) para desensibilización pretrasplante (finalmente no realizado por otros motivos), y azatioprina (AZT 50 mg/d) y corticoterapia (GC 5 mg/d) de junio a noviembre de 2009 por actividad lúpica, sin objetivarse aumento de carga viral intralinfocitaria, pero sí de la respuesta inmune (fig. 1). La GPT se elevó leve y transitoriamente en los meses de marzo y abril de 2009 con un máximo de 42 UI/l.

Caso 2

Varón de 51 años. ERCA de etiología no filiada, hipertenso y en hemodiálisis desde 2005, con primer trasplante renal inmediatamente fallido por trombosis arterial no inmunológica en octubre de 2007, recibiendo en dicho ingreso transfusión de 2 unidades de hemáties. Aumento esporádico de transaminasas en 2009, hasta hacerse persistente desde diciembre de 2010 (cifra máxima 28/40 UI/l GOT/GPT). Se diagnostica VHC oculto 14.700 copias/ μ g RNA total en CMSP (RNA en

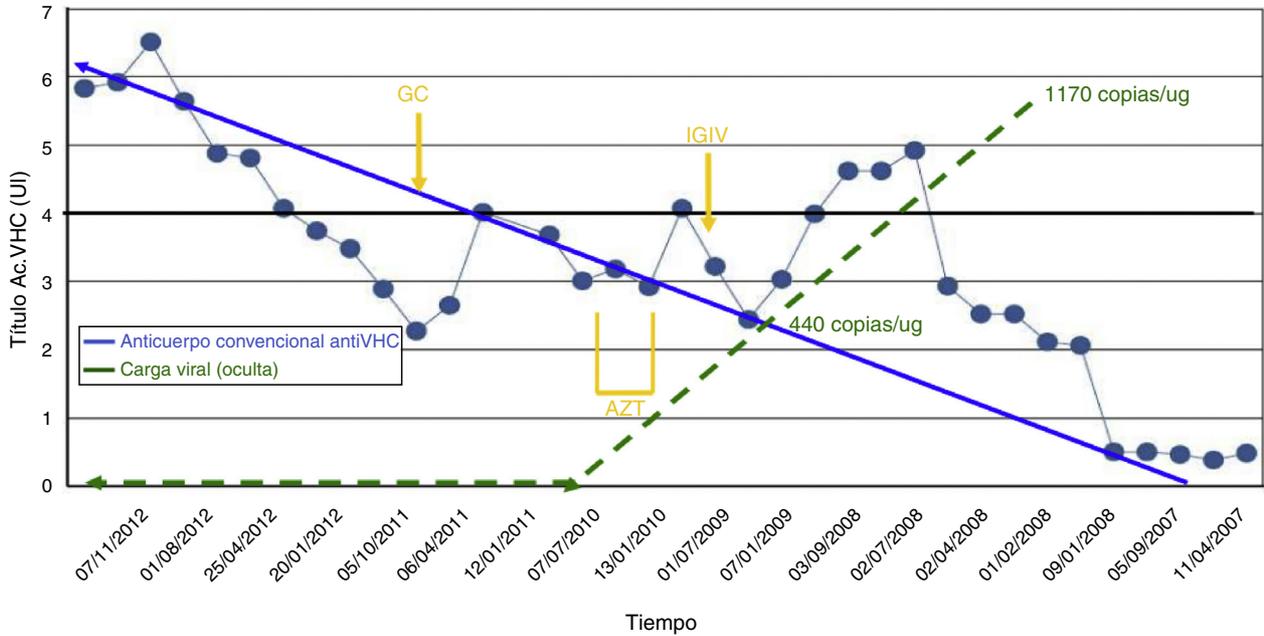


Figura 1 – Evolución anticuerpos anti-VHC convencional y carga viral VHC oculto. Dintel de laboratorio para positividad de anticuerpos anti-VHC (Ac. VHC): 4 UI. AZT: azatioprina; GC: glucocorticoides; IGIV: inmunoglobulina intravenosa.

suero por ultracentrifugación y anticuerpo anti-VHC core de alta sensibilidad, negativos). Ecografía y FibroScan® normales. No manifiesta posibilidad externa de contagio, realizándose PCR y serología viral al resto de pacientes de la unidad,

así como al personal sanitario sin detectar nuevos casos de infección clásica por el VHC. Recibe segundo trasplante renal en octubre de 2013, tratándose con timoglobulina (TG), tacrolimus (FK), micofenolato (MMF) y corticoides. Tras 17

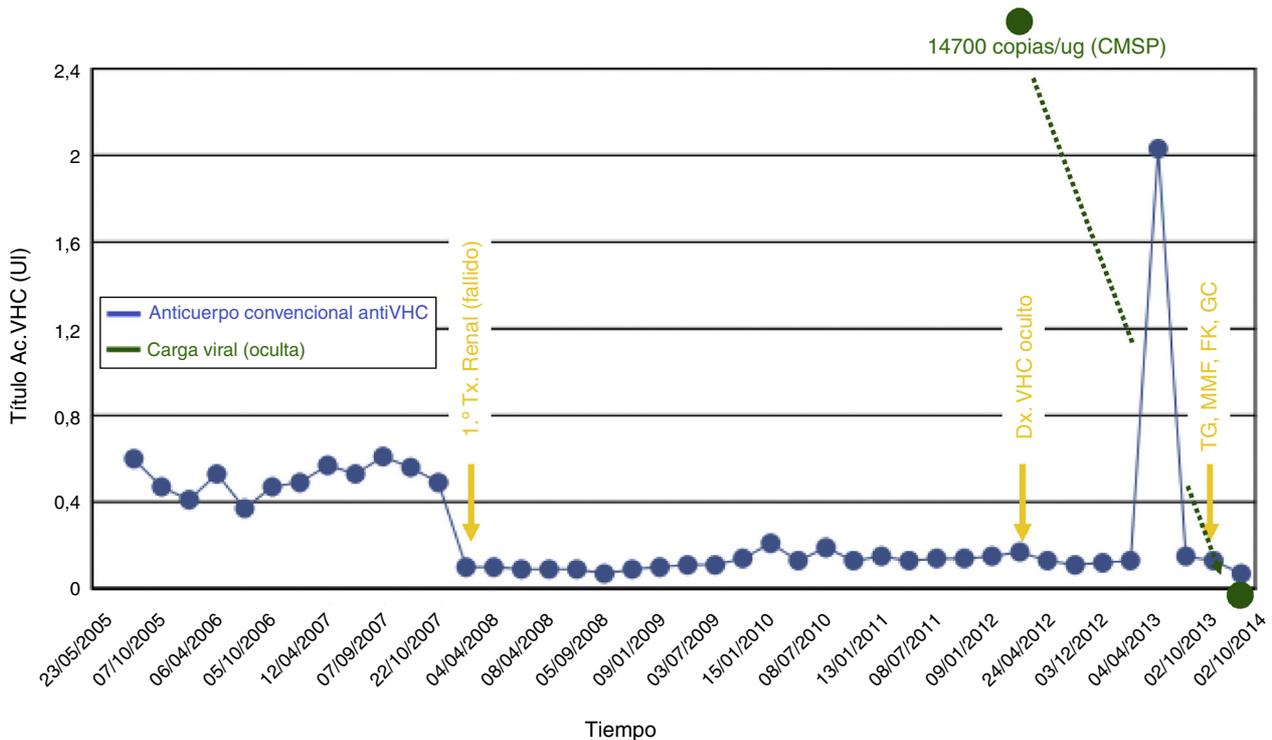


Figura 2 – Evolución anticuerpos anti-VHC convencional y carga viral VHC oculto. Dintel de laboratorio para positividad de anticuerpos anti-VHC (Ac. VHC): 4 UI. CMSP: células mononucleares de sangre periférica; Dx: diagnóstico; FK: tacrolimus; GC: glucocorticoides; MMF: mofetil micofenolato; TG: timoglobulina; Tx: trasplante.

meses del trasplante, la carga viral en CMSP se halla indetectable, y persisten negativos el RNA por ultracentrifugación en suero y el anticuerpo anti-VHC core de alta sensibilidad (fig. 2).

Discusión

Se ha informado sobre la infectividad del VHC oculto⁸ y patogenicidad, pero aún no existe experiencia suficiente que justifique su erradicación. En la actualidad solo se han tratado casos en protocolos de investigación³.

Hay evidencia, aunque muy escasa, del comportamiento replicador de este virus ante estímulos inmunodepresores⁴, por lo que, ante pacientes hiperinmunizados que precisarían en el peritrasplante una inmunosupresión agresiva incluida la corticoterapia a largo plazo, queda en duda si deberíamos plantear terapia antiviral pre-trasplante.

Se presenta el segundo y tercer caso de la literatura de pacientes con VHC oculto que reciben terapia inmunosupresora, siendo los primeros descritos en ERCA. En el primer caso expuesto, tras AZT, la carga viral intralinfocitaria no solo no aumentó sino que descendió hasta hacerse indetectable, a la vez que ascendió el título de anticuerpos, pudiendo especular el sistema inmune de la paciente, aunque supuestamente debilitado, batió la viremia. En el segundo, la carga viral se negativiza, pero sin crear anticuerpos inmunitarios contra el virus (aunque se aprecia un ascenso en el nivel de anticuerpos, este es puntual y no alcanza dintel de laboratorio).

Con tan solo esta experiencia, no sabemos justificar la conducta observada del binomio inmunidad/virología. Quiroga et al. demostraron que el VHC oculto sí induce respuesta celular CD4⁺/CD8⁺ en pacientes inmunocompetentes aún sin detectarse anticuerpos específicos⁹, pero desconocemos su comportamiento en inmunodeprimidos, teniendo en cuenta además, los diferentes tipos y grados de inmunosupresión existentes, incluida la proporcionada por la uremia.

Conclusión

No disponemos de evidencia suficiente que justifique el tratamiento antiviral en los pacientes con enfermedad renal crónica y VHC oculto, aún con perspectiva de recibir tratamiento inmunosupresor. Por todo ello, mantenemos actitud expectante en espera de más resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Messa P. Hepatitis C virus infection and kidney disease: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:549-57.
2. Barril G, Castillo I, Arenas MD, Espinosa M, García-Valdecasas J, García-Fernández N, et al. Occult hepatitis C virus infection

- among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:2288-92.
3. Pardo M, López-Alcorocho JM, Castillo I, Rodríguez-Iñigo E, Perez-Mota A, Carreño V. Effect of anti-viral therapy for occult hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1153-9.
4. Lee WM, Polson JE, Carney DS, Sahin B, Gale M Jr. Reemergence of hepatitis C virus after 8.5 years in a patient with hypogammaglobulinemia: Evidence for an occult viral reservoir. *J Infect Dis.* 2005;192:1088-92.
5. Bartolomé J, López-Alcorocho JM, Castillo I, Rodríguez-Iñigo E, Quiroga JA, Palacios R, et al. Ultracentrifugation of serum samples allows detection of hepatitis C virus RNA in patients with occult hepatitis C. *J Virol.* 2007;81:7710-5.
6. Carreño V, Pardo M, López-Alcorocho JM, Rodríguez-Iñigo E, Bartolomé J, Castillo I. Detection of hepatitis C virus (HCV) RNA in the liver of healthy, anti-HCV antibody-positive, serum HCV RNA-negative patients with normal alanine aminotransferase levels. *J Infect Dis.* 2006;194:53-60.
7. Barril G, Quiroga JA, Arenas D, Espinosa M, García N, Cigarrán S, et al. Impact of isolated hepatitis C virus (HCV) core-specific antibody detection and viral RNA amplification among HCD-seronegative dialysis patients at risk for infection. *J Clin Microbiol.* 2014;52:3053-6.
8. Castillo I, Bartolomé J, Quiroga JA, Barril G, Carreño V. Hepatitis C virus infection in the family setting of patients with occult hepatitis C. *J Med Virol.* 2009;81:1198-203.
9. Quiroga JA, Llorente S, Castillo I, Rodríguez-Iñigo E, Pardo M, Carreño V. Cellular immune responses associated with occult hepatitis C virus infection of the liver. *J Virol.* 2006;80:10972-9.

María Adoración Martín-Gómez^{a,*}, Inmaculada Castillo-Aguilar^b, Guillermina Barril-Cuadrado^c, Teresa Cabezas-Fernández^d, Marta Casado-Martín^e y Mercedes Cabello-Díaz^f

^a Unidad de Nefrología, Hospital de Poniente, El Ejido, Almería, España

^b Laboratorio, Clínica Fundación para el Estudio de las Hepatitis Virales, Madrid, España

^c Servicio de Nefrología, Hospital de la Princesa, Madrid, España

^d Departamento de Microbiología, Hospital de Poniente, El Ejido, Almería, España

^e Unidad de Hepatología, Hospital Torrecárdenas, Almería, España

^f Servicio de Nefrología, Hospital Carlos Haya, Málaga, España

* Autor para correspondencia. Unidad de Nefrología, Hospital de Poniente, Ctra. Málaga n.º 119, 04700, El Ejido, Almería, España, Tel.: +677081239.

Correo electrónico: doritamg@gmail.com (M.A. Martín-Gómez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.06.005>

0211-6995/© 2015 The Authors. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).