

Hepatitis aguda por virus C (VHC) en un paciente en hemodiálisis con anticuerpos positivos: reinfección versus reactivación

P. de Sequera, C. Caramelo*, S. Navas**, M. Goicoechea, J. Bartolomé**, T. Bermejillo*, M. Albalate*, A. Ortiz*, S. Casado* y V. Carreño**

Fundación Renal Iñigo Alvarez de Toledo. *Servicio de Nefrología y **Unidad de Hepatología. Fundación Jiménez Díaz.

RESUMEN

Se describe el caso de un paciente en hemodiálisis que presentó un cuadro de hepatitis aguda por VHC. Previamente al episodio, el paciente tenía anticuerpos positivos y ARN negativo para el virus de la hepatitis C (VHC), con mantenimiento de cifras de aminotransferasas en el límite bajo de la normalidad. La hepatitis coincidió con la detección de ARN-VHC subtipo 1b mediante técnica de PCR.

Palabras clave: **Hepatitis Virus C. Reinfección. RNA. Hemodiálisis PCR (reacción en cadena de la polimerasa).**

ACUTE VIRUS C HEPATITIS (HCV) IN A HEMODIALYSIS PATIENT WITH PREVIOUS POSITIVE ANTI HCV ANTIBODIES: REINFECTION VS REACTIVATION

SUMMARY

We describe a patient with acute dialysis-related HCV hepatitis in a patient who previously had positive HCV antibodies and negative HCV-RNA. The hepatitis coincided with the new appearance of serum HCV-RNA of the viral subtype 1b.

Key words: **HCV hepatitis Reinfection. RNA. Hemodialysis. Polymerase reaction chain (PCR).**

INTRODUCCION

La presencia de anticuerpos frente al VHC no confiere inmunidad frente al mismo. Farci y cols.¹ demostraron que primates infectados experimentalmen-

te por VHC presentaban episodios repetidos de hepatitis. Los episodios repetidos de hepatitis en pacientes talasémicos son atribuibles a reinfecciones². Por otra parte, se ha observado que los individuos que reciben un trasplante renal de donantes VHC positivos pueden desarrollar una hepatitis independientemente de la presencia de anticuerpos frente al VHC en el receptor³.

Se sabe que las unidades de diálisis suponen una fuente de transmisión del VHC independientemente de otros factores de riesgo. Actualmente se desconoce el mecanismo real de transmisión de esta infección, pero probablemente estén implicados fallos en las medidas de prevención⁴.

Recibido: 8-VII-96.
En versión definitiva: 3-II-97.
Aceptado: 4-II-97.

Correspondencia: C. Caramelo Díaz.
Unidad de Diálisis.
Fundación Jiménez Díaz.
Av. Reyes Católicos, 2.
28040 Madrid.

Muchos autores han descrito casos de infección por VHC en hemodiálisis⁵⁻⁷, pero ninguno ha hecho referencia al estado previo de los anticuerpos frente al VHC y el ARN-VHC en los pacientes que presentaron un episodio de hepatitis aguda. Describimos el caso de un paciente en hemodiálisis anti-VHC positivo y ARN-VHC negativo, que presentó un cuadro de hepatitis aguda, con positivización del ARN-VHC por PCR.

CASO CLINICO

Varón de 66 años de edad con insuficiencia renal crónica secundaria a riñones hipoplásicos en programa de hemodiálisis periódicas desde 1980. En 1990 se realizó la primera determinación de anticuerpos frente al VHC por ELISA II, siendo éstos positivos desde el primer momento y en determinaciones sucesivas. Posteriormente, los anticuerpos anti-VHC fueron confirmados mediante RIBA 2 (ORTHO, Raritan, NJ) y se determinó el ARN-VHC mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), siendo ésta negativa. Las determinaciones de los enzimas hepáticos fueron normales durante los últimos cinco años. Durante este período, los valores medios de aspartato aminotransferasa (ASAT) y alanina aminotransferasa (ALAT) fueron de $19,7 \pm 6,9$ U/L y $28,6 \pm 9,6$ U/L, respectivamente. Durante este tiempo no se detectó ningún aumento transitorio de transaminasas.

En diciembre de 1994, en una analítica mensual rutinaria, se objetivó un aumento de los enzimas hepáticos: ALAT, 126 U/L; ASAT, 55 U/L, y GGT, 152 U/L. En la analítica previa (noviembre/1994), los valores fueron de 18, 16 y 48 U/L, respectivamente. Durante el año 1995, los valores medios de ASAT, ALAT y GGT fueron de $40,4 \pm 9,7$ U/L, $51,4 \pm 25,5$ U/L y 224 ± 6 U/L, respectivamente. Los valores de bilirrubina siempre fueron normales y el paciente permaneció en todo momento asintomático. Se determinó el ARN-VHC mediante PCR, siendo positivo. El análisis secuencial del genoma demostró la existencia del genotipo del subtipo 1b. El ARN-VHC se realizó mediante transcripción previa a DNA complementario y su amplificación posterior (PCR-nested), para aumentar su sensibilidad. Se usaron oligonucleótidos («primers») de la región no codificante 5' del genoma del VHC. La secuenciación genómica del VHC (genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a) se determinó mediante transcripción inversa y PCR-nested, usando oligonucleótidos de la región core del genoma del VHC⁸. El tipo de VHC se confirmó por secuenciación directa del fragmento core (144 pares de bases) del VHC, usando el método de termina-

ción de la cadena de deoxinucleótidos (Sequenase, versión 2, United States Biochemicals).

Se descartó la presencia de otros virus hepatotropos mediante la determinación de anticuerpos anti-citomegalovirus, anti-Hbs y anti-HBc de la hepatitis B, que fueron todos negativos. Se obtuvo una biopsia hepática que demostró la existencia de una hepatopatía severa con áreas de transformación nodular.

El paciente no había recibido transfusiones sanguíneas en los dos últimos años y no existían otros riesgos añadidos para la infección por VHC a excepción de la diálisis. Durante el período de seguimiento, no se administró ninguna droga inmunosupresora ni ocurrió simultáneamente otra infección que pudiera haber disminuído la respuesta inmunitaria del enfermo.

El enfermo se dializaba en una unidad donde no se seguía una política de aislamiento en relación con la positividad del VHC. Por lo tanto, compartía la misma sala de diálisis con otros pacientes anti-VHC positivos y su máquina de diálisis fue compartida por otro paciente anti-VHC positivo al tiempo de la aparición del episodio agudo de hepatitis.

La técnica de ELISA y el resto de determinaciones se realizaron siguiendo los métodos previamente descritos^{8, 9}.

DISCUSION

Se describe un caso de hepatitis aguda con positivización del ARN-VHC en un paciente en diálisis anti-VHC positivo.

La presencia de anticuerpos frente al VHC refleja una exposición previa al virus; pero en contraste con otros virus de la hepatitis, parece que estos anticuerpos no son protectores frente a la reinfección por el mismo u otras cepas virales^{1, 10}. Por otro lado, la mayoría de los pacientes portadores de anticuerpos frente al VHC pueden presentar una infección con viremia persistente o intermitente^{1, 6, 10, 11}.

Varios autores han descrito la trasmisión del VHC en relación con la diálisis, demostrando la seroconversión en varios pacientes^{1, 2, 7, 12}, pero ninguno ha ofrecido datos en relación con el ARN-VHC determinado por PCR previo en estos enfermos que eran anti-VHC negativos.

La cuestión que se plantea en relación con el caso descrito es si se trató de una reinfección o una reactivación de una hepatitis latente previa. Los datos disponibles en este individuo no permiten probar con certeza absoluta una u otra hipótesis. Sin embargo, algunos datos podrían sugerir la posibilidad de una reinfección: 1) el aumento repentino de transaminasas en un individuo con enzimas hepáticas

persistentemente normales es sindrónicamente una hepatitis aguda. Por la historia clínica y los marcadores serológicos apropiados se descartó la presencia de otros agentes virales diferentes al VHC; 2) la positividad del ARN-VHC y la detección de un solo genotipo del VHC sugieren que la infección por el subtipo 1b del VHC ocurrió agudamente. Kao y cols.¹³ describieron un caso de superinfección por un subtipo heterólogo del VHC en un paciente con hepatitis crónica, detectándose dos genotipos diferentes del RNA-VHC. Por lo tanto, en nuestro caso, la previa negatividad del RNA-VHC y el hallazgo posterior de un solo subtipo, coincidiendo con el aumento de transaminasas, sugiere que este paciente sufrió una primera infección por VHC, de la cual se recuperó, con persistencia de anticuerpos frente al VHC debido al recuerdo inmunológico; 3) la ausencia de un factor intercurrente que disminuyera las defensas inmunológicas precipitando la reactivación nos ofrece un argumento adicional a favor de una reinfección desde una fuente externa. La evidencia de una hepatopatía avanzada va, en cambio, a favor de una enfermedad mantenida durante largo tiempo, aunque con manifestación clínica larvada.

Para poder sacar conclusiones definitivas en el tema de reinfección vs reagudización se debe adquirir más experiencia con diferentes pacientes y diferentes genotipos virales en relación a la reinfección por VHC. En cualquier caso, la positivización del ARN-VHC coincidiendo con un aumento de transaminasas es un hecho cuyas implicaciones epidemiológicas son suficientemente importantes por sí mismas independientemente de que se trate de una reinfección o una reagudización.

Este caso nos alerta ante el hecho de que pacientes anti-VHC positivos pueden desarrollar una hepatitis aguda. En una unidad de diálisis que aísla a los pacientes anti-VHC positivos no se evita la posibilidad de una reinfección debido a la existencia de frecuentes mutaciones virales y de varios tipos y subtipos del ARN-VHC¹⁴. En este sentido, la determinación del ARN-VHC y el análisis secuencial de su genotipo pueden ser relevantes para el diagnóstico y vigilancia epidemiológica de la infección por VHC en las unidades de diálisis.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se ha realizado gracias a la colaboración del Instituto «Reina Sofía» de Investigaciones Nefrológicas y la Fundación para el Estudio de las Hepatitis Virales.

Los autores agradecen a las enfermeras de las unidades de diálisis de la Fundación Jiménez Díaz y la Fundación Renal Iñigo Alvarez de Toledo su colaboración técnica.

Bibliografía

1. Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, Wong DC, Engle R, Lesniewski RR, Mushahwar IK, Dessai SM, Miller RH, Ogata N, Purcell RH: Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 258: 135-140, 1992.
2. Lai EL, Mazzoleni P, Argioli F, De Virgili S, Balestrieri A, Purcell R, Cao A, Farci P: Hepatitis C virus in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassaemic patients. *Lancet* 343: 388-390, 1994.
3. Pereira BJG, Milford KL, Kirkman RL, Sayre KR, Johnson PK, Wilber JC, Quan S, Levey AS: Prevalence of HCV RNA in hepatitis C antibody positive cadaver organ donors and their recipients. *N Engl J Med* 327: 910-915, 1992.
4. Okuda K, Hayashi H, Yokozeki K, Kashima T, Irie Y: Mode of nosocomial HCV infection among chronic hemodialysis patients and its prevention. *Hepatology* 19: 293, 1994.
5. Stuyver L, Claeys H, Wyseur A, Van Arnhem W, Beenhouwer H, Uytendaele S, Beckers J, Matthijs D, Leroux-Roels, Maertens G, De Paepe M: Hepatitis C virus in a hemodialysis unit: Molecular evidence for nosocomial transmission. *Kidney Int* 49: 879-895, 1996.
6. García-Valdecasas J, Bernal C, García F, Cerezo S, Umana W, Von Albertini B, Kimmel P: Epidemiology of hepatitis C virus infection in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 5: 186-192, 1994.
7. Dussol B, Berthezène P, Brunet P, Roubicek C, Berland Y: Hepatitis C virus infection among chronic dialysis patients in the South of France: a collaborative study. *Am J Kidney Dis* 25: 399-404, 1995.
8. Okamoto H, Tokita H, Sakamoto M, Hokikita M, Kojima M, Jizuka H, Mishiro SH: Characterization of the genomic sequence of type V (or 3a) hepatitis C virus. Isolates and PCR primers in specific detection. *J Gen Virol* 74: 2385-2390, 1993.
9. Caramelo C, Ortiz A, Aguilera B, Porres JC, Navas S, Marriott E, Alberola ML, Alamo C, Galera A, Oliva H, Carreño V: Liver disease patterns in hemodialysis patients with antibodies to hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 22: 822-828, 1993.
10. Prince AM, Brotman B, Huima T, Pascual D, Jaffery M, Inchauspe G: Immunity in hepatitis C infection. *J Infect Dis* 165: 438-443, 1992.
11. Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B, Purcell RH: A long term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 325: 104, 1991.
12. García-Valdecasas J, Bernal MC, García F, Cerezo S: Factores de riesgo e incidencia de seroconversiones del virus de la hepatitis C en pacientes hemodializados. Estudio con diferentes técnicas serológicas. *Nefrología* XVI: 353-358, 1996.
13. Kao DH, Chen PJ, Lai MY, Cen DS: Superinfection of heterologous hepatitis C virus in a patient with chronic type C hepatitis. *Gastroenterology* 105: 563-587, 1993.
14. Davis CL, Gretch DR, Carithers RL: Hepatitis C virus in renal disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 443: 164-173, 1994.