



HEPATITIS B

Cuantificación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en la caracterización y seguimiento

Manuel Rodríguez* y María Luisa González-Diéguez

Unidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

PALABRAS CLAVE

Hepatitis B;
Historia natural;
Hepatocarcinoma;
HBeAg;
cccADN

Resumen

La reciente disponibilidad de técnicas comerciales para la cuantificación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) ha provocado un renacimiento en el interés por él. En los últimos años se ha evaluado su potencial como biomarcador de la historia natural de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento antiviral. Los valores séricos de HBsAg son reflejo de la actividad transcripcional del cccADN y, por lo tanto, su determinación podría constituir un complemento a la del ADN-virus de la hepatitis B (VHB) en la categorización de las distintas fases de la infección crónica por VHB. Durante su historia natural los valores de HBsAg disminuyen progresivamente desde la fase de tolerancia inmune a la de portador inactivo. En pacientes HBeAg negativo, la determinación combinada de ADN-VHB y de HBsAg puede ser útil en la diferenciación entre portador inactivo y hepatitis crónica HBeAg(-), en la estratificación del riesgo de desarrollar hepatocarcinoma y en la predicción del aclaramiento del HBsAg.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hepatitis B;
Natural history;
Hepatocarcinoma;
HBeAg;
cccDNA

Quantification of the hepatitis B surface antigen in the characterization and follow-up

Abstract

The recent availability of commercial techniques for the quantification of the hepatitis B surface antigen (HBsAg) has revived interest in this antigen. In recent years, the antigen's potential as a biomarker of the natural history of the disease and its response to antiviral treatment has been assessed. HBsAg serum values reflect the transcriptional activity of cccDNA; reading these values could therefore complement the reading of hepatitis B virus (HBV) DNA in the categorization of the various phases of chronic HBV infection. During its natural history, HBsAg values progressively decrease from the immune-tolerant phase to the inactive carrier phase. For patients who are HBeAg-negative, the combined reading of HBV DNA and HBsAg can be useful for differentiating inactive carriers from patients with chronic HBeAg-negative hepatitis, for stratifying the risk of developing hepatocarcinoma and for predicting HBsAg clearance.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manurodrigg@gmail.com (M. Rodríguez)

Introducción

El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) fue la primera proteína del virus detectada en suero y desde su descubrimiento, hace más de 4 décadas¹, sigue siendo clave en el diagnóstico de la infección activa por el virus de la hepatitis B (VHB). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la infección crónica por VHB como la persistencia del HBsAg en suero durante más de 6 meses y la infección aguda como su presencia transitoria. Por otra parte, la desaparición del HBsAg del suero de pacientes con infección crónica se considera como el punto más próximo a la curación y refleja la existencia de un control inmunológico de la infección, confiriendo un excelente pronóstico en ausencia de cirrosis o de infección simultánea por otros virus². Tradicionalmente, los valores de HBsAg se han medido de forma cualitativa, mediante métodos de enzoinmunoanálisis. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado y comercializado técnicas que permiten su cuantificación, lo que ha despertado un creciente interés acerca del significado y la utilidad clínica que puede tener la determinación de los valores séricos del antígeno, tanto en lo que se refiere a la monitorización de la historia natural de la enfermedad como a la predicción de la respuesta al tratamiento antiviral.

Técnicas de cuantificación del HBsAg

Las 2 técnicas más utilizadas para cuantificar el HBsAg sérico son el Architect HBsAg QT[®] (Abbott Laboratories) y el Elecsys HBsAg II Quant[®] (Roche Diagnostics). Ambos enzoinmunoanálisis son relativamente baratos, totalmente automatizados, usan plataformas habituales en la gran mayoría de los laboratorios y tienen capacidad de expresar los títulos del HBsAg en UI/ml, basándose en la referencia estándar de la OMS, siendo 1 UI/ml el equivalente a 1-10 ng/ml de HBsAg. El Architect[®] puede medir valores de HBsAg en un rango desde 0,05 a 250 UI/ml y es necesaria una dilución manual para cuantificar valores superiores. Por su parte, el Elecsys II[®] incorpora un sistema de dilución automático con un rango de cuantificación de 0,05 a 52.000 UI/ml. Cuando se han comparado los 2 métodos se ha observado que hay una excelente correlación en los resultados, independientemente de los títulos de HBsAg y del genotipo del VHB^{3,4}.

Correlación entre los títulos del HBsAg sérico y los valores de replicación viral

El interés en la cuantificación del HBsAg se inició con la observación de que sus títulos podrían estar asociados con los valores de ADN circular covalentemente cerrado (cccADN), que sirve de matriz para la replicación viral dentro del núcleo de los hepatocitos y, en última instancia, con el número de células infectadas⁵. El HBsAg circula en el suero de los pacientes infectados formando parte de los viriones completos o como partículas subvirales no infecciosas, filamentosas o esféricas, producidas a partir del cccADN o por secuencias de la envoltura viral integradas en el genoma del huésped. Estas partículas subvirales son secretadas en ex-

ceso en relación con los viriones completos y protegen al virus de la respuesta inmune humoral. Las técnicas de cuantificación del HBsAg detectan todas las formas de antígeno circulante, debido a que los anticuerpos usados identifican epítomos de la proteína S del genoma del VHB y no son capaces de distinguir entre el HBsAg asociado a viriones completos y el que circula en forma de partículas subvirales⁶. Este hecho explica que no siempre haya una correlación entre los valores de replicación viral, determinados por la cantidad de ADN-VHB en suero o de cccADN intrahepático, y los valores de HBsAg circulante. Dicha correlación existe únicamente en pacientes HBeAg(+)⁷ (antígeno “e” del VHB), mientras que no se ha observado en pacientes HBeAg(-), en los que la mayoría del HBsAg circula como partículas subvirales^{7,8}. En esta última situación, los títulos de HBsAg parecen estar preservados con respecto a los valores de ADN-VHB sérico y de cccADN intrahepático y esta disociación se puede deber a la síntesis de HBsAg por genomas del VHB integrados en el huésped, que no son capaces de sintetizar viriones completos, o por un mayor control inmunológico sobre la vía de la replicación viral que sobre la vía de la síntesis y secreción del HBsAg. Por todo ello, la cuantificación del HBsAg sérico no puede sustituir a la cuantificación del ADN-VHB, pero puede ofrecer información adicional a esta⁶.

Valores séricos del HBsAg en las distintas fases de la infección crónica por virus de la hepatitis B

En la infección crónica por VHB hay 5 fases que son consecuencia de la interrelación entre el virus y el sistema inmune: tolerancia inmune, actividad inmune, portador inactivo, hepatitis crónica HBeAg(-) (HCEN) y fase de remisión que ocurre tras la pérdida del HBsAg⁹. La caracterización de las primeras 4 fases se basa en la presencia o ausencia del HBeAg, los valores de alanina aminotransferasa (ALT), los valores de ADN-VHB sérico y, en ocasiones, los hallazgos histológicos.

Varios grupos han comparado los valores de HBsAg en las distintas fases de la infección y los resultados obtenidos han sido bastante concordantes, a pesar de que los estudios han sido realizados en poblaciones distintas¹⁰⁻¹³. Probablemente, las diferencias observadas se deban fundamentalmente a los distintos criterios utilizados para definir las fases de la infección y, en menor medida, a la diversidad en los genotipos virales. En todos los estudios se ha observado que los valores séricos del HBsAg varían significativamente durante las distintas fases y que estos se correlacionan inversamente con el control inmune del VHB: a mayor control menores valores de HBsAg¹⁰⁻¹³. Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis de que los valores séricos del HBsAg reflejan la compleja relación entre el virus y el sistema inmunológico y ofrecen una información complementaria a la determinación de la carga viral. Los valores más elevados de HBsAg se han observado en la fase de tolerancia inmune (4,2-4,9 log₁₀ UI/ml), declinan en la fase de actividad inmune (3,6-4,3 log₁₀ UI/ml) y disminuyen lenta y progresivamente tras la seroconversión del HBeAg. Los títulos más bajos (2,0-3,0 log₁₀ UI/ml) los presentan los portadores inactivos, mientras

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3288109>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3288109>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)