

Anomalías y patrones serológicos infrecuentes de los marcadores diagnósticos del virus de la hepatitis B

Isabel García Bermejo

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España.

El virus de la hepatitis B (VHB) representa un problema de salud pública mundial, a pesar de su mejor conocimiento y de los avances producidos en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención. Los marcadores serológicos del VHB constituyen una parte importante de las determinaciones realizadas en el Servicio de Microbiología, debido a su utilidad para efectuar el diagnóstico, conocer la evolución, establecer el pronóstico y realizar los estudios epidemiológicos. En algunas ocasiones, los resultados obtenidos en las pruebas serológicas son difíciles de interpretar. En estas situaciones, las actitudes deben encaminarse a diferenciar las reactividades inespecíficas de las auténticas, verificando la especificidad de los ensayos o comprobando la sensibilidad de la prueba utilizada, repitiendo el ensayo por técnicas o métodos diferentes. En ocasiones, será necesario obtener otra muestra lo antes posible, para analizarla junto con la que presenta el problema o plantearse un seguimiento microbiológico y clínico del paciente. Finalmente, la interpretación de los resultados obtenidos siempre deberá efectuarse junto con la historia clínica del paciente. El objetivo de esta revisión es comentar algunos de los perfiles serológicos infrecuentes o "anómalos" y su posible interpretación según el contexto clínico.

Palabras clave: Serología del VHB. Marcadores del VHB. Virus de la hepatitis B. Variantes del VHB.

Abnormalities and infrequent serological patterns of diagnostic markers of hepatitis B virus

Despite advances in the diagnosis, treatment and prevention of hepatitis B virus (HBV) infection, this disease remains a public health threat worldwide. Consequently, serological markers of HBV constitute a substantial proportion of the total workload performed in microbiology laboratories, because of their utility as tools for diagnosis, monitoring and prognosis and for epidemiological studies. Sometimes, serological test

results are difficult to interpret. In these cases, nonspecific reactivities should be clearly differentiated from true test results to assess the specificity and/or the sensitivity of the assays, either by repeating the tests or by using different techniques or methods. In some instances, drawing a new blood sample as soon as possible can be required. The second sample should be analyzed in parallel with the first specimen to clarify a doubtful initial result or to plan the patient's microbiological and clinical follow-up. Finally, interpretation of the results obtained should always be performed together with evaluation of the patient's clinical history. The present review aims to discuss some infrequent or "anomalous" serological patterns and their possible interpretation according to the clinical context.

Key words: HVB serology. HVB markers. Hepatitis B virus: HBV variants.

Introducción

El virus de la hepatitis B (VHB) representa un problema de salud pública mundial a pesar de la mejora de las condiciones sanitarias, el mejor conocimiento del virus y los avances producidos en el campo del diagnóstico, el tratamiento y la prevención¹. Por ello, es de gran interés establecer un diagnóstico correcto y lo más preciso posible que permita conocer el estadio evolutivo de la infección y la enfermedad para adoptar las decisiones terapéuticas más adecuadas en cada caso, así como establecer las medidas preventivas en la comunidad.

Los marcadores serológicos del VHB son una parte importante de las determinaciones realizadas en el Servicio de Microbiología, debido a su utilidad para efectuar el diagnóstico, conocer la evolución, establecer el pronóstico y realizar los estudios epidemiológicos. La interpretación correcta de estos marcadores no siempre es sencilla, por lo que es conveniente tener presente los patrones serológicos cuyo significado biológico es difícil. El objetivo de esta revisión es comentar algunos de los perfiles serológicos infrecuentes o "anómalos" y su posible interpretación según el contexto clínico.

Consideraciones sobre el virus

El VHB es el prototipo de la familia *Hepadnaviridae*. Su genoma está formado por una molécula circular de ADN

Correspondencia: Dra. I. García Bermejo.
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Getafe
Carretera de Toledo, Km 12,500. 28905 Getafe (Madrid). España.
Correo electrónico: ibermejo@efd.net

parcialmente bicatenario y según su organización consta de 4 marcos principales de lectura: C, P, S y X. El primero (C) define 2 regiones: el pre-core (pre-C) y el core (C), y dirige la síntesis de los antígenos relacionados con el antígeno core (HBcAg) y una proteína no estructural que es secretada tras su modificación postraduccional y constituye el denominado antígeno "e" (HBeAg). El segundo (P) dirige la síntesis de la polimerasa viral, poliproteína con actividad ADN polimerasa, transcriptasa inversa y ARNasa. El tercero (S) contiene las secuencias que codifican las 3 glucoproteínas de superficie y presenta 3 señales de iniciación de transcripción, las cuales definen las regiones pre-S1 (proteína L), pre-S2 (proteína M) y S (HBsAg). La región S posee un promotor de transcripción propio que permite a la célula infectada sintetizar y excretar el antígeno de superficie (HBsAg) sin que exista replicación del genoma. Por último, el cuarto (X) consta de una región única, que codifica una proteína no estructural, denominada antígeno X (HBxAg), que interviene en los mecanismos de transcripción y regulación del virus, por lo que es fundamental para la replicación y la proliferación de éste².

El genoma del VHB presenta una tasa de mutación de $1,4-3,2 \times 10^5$ sustituciones/nucleótido/año, 100 veces más que otros virus ADN. Debido a ello, el virus circula en forma de una mezcla de variantes genéticas y constituye una cuasiespecie que evoluciona durante la infección. Se han descrito 4 grupos de variantes genéticas que se generan espontáneamente en el curso de una infección natural por el VHB y también por la presión selectiva ejercida por el tratamiento antiviral y la inmunoprofilaxis activa y pasiva. Las variantes mutadas del VHB son seleccionadas debido a que poseen mayor capacidad de supervivencia que los virus no mutados, también denominados cepas salvajes³. La trascendencia clínica de estas variantes es destacable, ya que pueden infectar a individuos vacunados eficazmente o tratados con inmunoglobulinas específicas, producir reinfecciones y ocasionar exacerbaciones o brotes en el contexto de una hepatitis B crónica⁴. Desde el punto de vista del diagnóstico microbiológico, es destacable que la infección activa por alguna de estas cepas puede no detectarse por algunas de las pruebas comerciales existentes en el mercado⁵. Estas variantes son las siguientes:

1. Variante de la envoltura viral, gen S, con cambios en el determinante "a" del HBsAg (epítipo inmunodominante), que escapan a la vacunación y a los beneficios de la terapia con inmunoglobulinas específicas (HBIG) frente al virus.

2. Variantes de la polimerasa viral, gen P, que confieren resistencia a los tratamientos con los inhibidores de esa enzima, análogos de nucleótidos/nucleósidos.

3. Variantes de la región pre-core-core (pre C-C), que impiden o disminuyen la expresión del HBeAg.

4. Variantes en el gen X, relacionadas con el desarrollo de hepatocarcinoma.

Al margen de estas variantes, existen 9 subtipos del VHB (ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adrq+, adrq-) y 8 genotipos (A-H), con una diferencia en las secuencias del genoma viral completo superior al 8%. Los genotipos A y D son ubicuos y el resto presenta una distribución étnica y geográfica característica, y parecen tener diferentes propiedades biológicas que afectan al curso de

la enfermedad, así como a la respuesta a los tratamientos con los antivirales.

La infección y sus fases

El curso clínico de la infección por el VHB es dinámico y está condicionado por la interacción entre la replicación del VHB y la respuesta inmunitaria. Se puede establecer 2 situaciones clínicas bien diferenciadas: la infección aguda y la crónica. La clasificación correcta de las diferentes formas clínicas de la infección es importante para su monitorización y el enfoque terapéutico.

Otra nueva entidad, la denominada "infección oculta del VHB", engloba una serie de fenómenos y situaciones clínicas distintas que hacen considerar tanto la latencia del virus como la existencia de infecciones persistentes diferentes de las conocidas.

Infección aguda

Se contrae por cualquiera de las vías de transmisión: sexual, perinatal o parenteral. Tras el episodio agudo, la mayoría de los pacientes adultos resuelve la infección, elimina el HBsAg y desarrolla anticuerpos frente al antígeno de superficie (anti-HBs). Sin embargo, en algunos casos la infección persiste y puede hacerse crónica.

Infección crónica

Se caracteriza por la persistencia de HBsAg en suero después de los 6 meses del inicio de la infección, valores de ADN-VHB en suero > 20.000 U/ml ($> 10^5$ copias/ml), elevación de las enzimas hepáticas de forma persistente o intermitente y biopsia hepática que demuestra actividad necroinflamatoria. En la infección crónica se pueden definir 3 cursos evolutivos:

1. Hepatitis crónica HBeAg positivo: producida por la cepa salvaje del VHB, representa la fase inicial de la infección crónica por el VHB. Las concentraciones en suero de ADN-VHB son elevadas.

2. Hepatitis crónica HBeAg negativo con presencia o no de anti-HBe, debida a la existencia de virus mutantes en la región del pre-core o en el promotor del core. Representa una fase más evolucionada o tardía de la infección por el VHB. Las concentraciones séricas de ADN-VHB suelen ser más bajas y fluctuantes que en los pacientes con hepatitis crónica por VHB y HBeAg positivo.

3. Portador inactivo del VHB, caracterizado por: HBeAg negativo y anticuerpos frente al antígeno e (anti-HBe) positivo, valores de ADN-VHB en suero < 2.000 U/ml ($< 10^4$ copias/ml), alanina aminotransferasa (ALT) con valor normal de forma persistente, y biopsia hepática con actividad necroinflamatoria nula o carente de significado.

Infección oculta del VHB

Cada vez cobra más entidad la denominada hepatitis B oculta. Su existencia justificaría la rápida reaparición del ADN-VHB en el suero al cesar el tratamiento antiviral, la reactivación de la infección en los pacientes inmunodeprimidos con marcadores de inmunidad natural frente al VHB y sin ninguna situación de riesgo que justifique una reinfección exógena, y la infección por el VHB del receptor sin marcadores previos del virus y que recibe un hígado

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3403085>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3403085>

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