

# Hepatitis Viral B

Ignacio Salom E. \*\*

Gabriel Macaya T. \*\*\*

Alfredo Martén O. \*\*\*\*

## 2. La respuesta inmunológica\*

### RESUMEN

Se hace revisión de la literatura en relación con los aspectos inmunológicos en la Hepatitis por virus B. La presencia de componentes antigénicos de la partícula Dane en la superficie de los hepatocitos, o bien de neo-antígenos inducidos por el virus, estimula la participación del sistema inmunológico, que se orienta a la destrucción de las células hepáticas parasitadas por el virus. Se ha propuesto una acción coordinada de los linfocitos T y B, para que una vez liberado el antígeno al torrente circulatorio a través de la lisis celular, éste sea destruido por las inmunoglobulinas séricas. Será la integridad del sistema inmune la que determine si la respuesta a la infección es autolimitada, o en su defecto, si ésta va a persistir con diferentes grados de daño hepático.

### I. ANTIGENOS Y ANTICUERPOS:

Se acepta actualmente que la partícula Dane es el virus B con un núcleo central (HBcAg), de propiedades inmunológicas diferentes a las del antígeno de superficie (HBsAg), antes conocido como antígeno Australia. Los antígenos virales, por estudio con inmunofluorescencia y con microscopía

\*Segunda de una serie de tres partes.

\*\*Residente de la Sección de Medicina, Hospital México, C.C.S.S.

\*\*\*C.I.B.C.M. (Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular), U.C.R.

\*\*\*\*Asistente de Gastroenterología y Docente ad-honorem, Sección y Cátedra de Medicina, U.C.R., Hospital México, C.C.S.S.

electrónica, han sido demostrados tanto en el núcleo como en el citoplasma de los hepatocitos y obviamente en el suero de pacientes infectados. Más recientemente se ha encontrado, que el HBcAg es de localización nuclear y el HBsAg citoplasmática.

Asociando la localización histológica del Antígeno de Superficie con respecto al curso de la enfermedad (1), encuentran que en la Hepatitis B Aguda, el HBsAg está presente en la superficie de los hepatocitos únicamente al inicio de la enfermedad, pero no durante la recuperación, a diferencia de la Hepatitis Crónica y la cirrosis en que el mismo antígeno fue encontrado en el citoplasma. Anticuerpos IgG fueron también detectados en la superficie de estas mismas células en pacientes con Hepatitis Aguda, Hepatitis Crónica activa (HCA) y en cirrosis, pero no en un proceso de menor agresividad necrótica como es la Hepatitis Crónica Persistente (HCP). Estos datos son de interés, ya que para que se produzca la lisis de las células infectadas (sea esta mediada por inmunidad celular y/o humoral) los antígenos específicos virales deben estar presentes en la membrana plasmática de las células infectadas. El efecto citolítico directo del virus parece poco probable, por la comprobación de hígado sano en pacientes portadores de grandes cantidades de antígeno de superficie. (16).

Recientes estudios sugieren que la inmunidad mediada por células, juega un papel importante en la patogénesis de la enfermedad

por dos mecanismos: el primero mediado por una reacción inmunológica dirigida contra antígenos virales o neo-antígenos inducidos por el virus y el segundo que es una reacción autoinmune contra proteínas específicas de la membrana celular. Algunos trabajos (21), reportan una frecuencia elevada del antígeno de histocompatibilidad HLA-B8 en pacientes con HCA, a diferencia de otros autores (33).

Nuevos sistemas antígeno-anticuerpo se han ido demostrando en relación con la Hepatitis B. Magnus y Epsmark (23) introdujeron en 1972 el sistema designado "e", del que ahora se conocen tres componentes antigénicos: "e1", "e2" (39, 22) y "e3" (24). Varias conclusiones pronósticas y epidemiológicas emergen del estudio de este sistema: primero, que se asocia con la Hepatitis crónica; y segundo que correlaciona con títulos elevados de HBsAg, la presencia de HBcAg en el núcleo (37) y mala respuesta inmune del huésped por lo que el pronóstico es reservado (38). Los sueros con HBsAg y anticuerpos anti-e, a diferencia de los que contienen el antígeno HBeAg, no son infectivos, siendo así que el HBeAg se convierte en marcador de infectividad de Hepatitis por virus B y se asocia a histología hepática anormal (15). Más reciente aún es la detección por inmunofluorescencia del sistema antígeno-anticuerpo (delta/anti-delta), localizado únicamente en el núcleo de los hepatocitos de pacientes con enfermedad hepática crónica y HBsAg. El anticuerpo ha podido encontrarse en pacientes con daño hepático severo (32).

Howard y Cols. (19), presentan una descripción en la que asocian el curso de la enfermedad con la presencia o no de diferentes antígenos y anticuerpos de la Hepatitis B. El HBsAg fue detectado por radioinmunoensayo cuatro semanas después de la inoculación a voluntarios, mientras que la actividad de DNA polimerasa correspondiente a la aparición de HBcAg, fue demostrado 10 días después, precediendo ambos fenómenos la elevación de la transaminasa sérica.

La Figura 1 muestra un resumen de la evolución de algunos marcadores inmunológicos y bioquímicos en la infección aguda. Los límites indicados son arbitrarios y se impuso un período de 2 a 3 meses para la aparición de los síntomas, después de la infección (o exposición al virus).

En el mismo sentido, Dienstag (10), afirma que el HBsAg es el hallazgo serológico más temprano, varias semanas después de la exposición.

Con métodos sensibles, títulos bajos de anti-HBs han podido ser detectados durante el período de antigenemia del HBsAg (20). Lo usual es que niveles altos de anti-HBs aparezcan varios meses después de que el HBsAg haya desaparecido.

En el pico de la antigenemia de HBsAg, los anticuerpos anti-HBc, se encuentran en altos títulos, mucho antes de la presencia de anti-HBs. El anti-HBc se convierte así en un sensible indicador de actividad viral (aún en ausencia de HBsAg), como lo demuestra el hecho de que el anti-Hbc y el anti-HBe son los únicos signos serológicos de infección entre la desaparición del HBsAg y la aparición del anti-HBs (ventana). Entre las variaciones importantes al cuadro descrito, está el de aquellos pacientes que se tornan portadores crónicos del HBsAg. Además existen donadores sin HBsAg, sin anti-HBs, pero con anti-HBc, implicados en la transmisión de la Hepatitis B.

De acuerdo a los estudios de Redeker, (31), los pacientes que desarrollaron enfermedad crónica del hígado, mostraron persistencia del HBsAg. Sin embargo, se ha detectado el HBsAg en el hígado de pacientes con enfermedad crónica y seronegatividad para HBsAg.

Hay evidencia (28), que a diferencia de lo que antes se pensaba, la presencia de anti-HBs y anti-HBc puede traducir infección activa, demostrándose al menos en dos casos, antígenos de la hepatitis viral en el tejido hepático.

Norkrans y Cols., (25), sostienen que algunos pacientes con seropositividad para HBsAg, en el episodio agudo, pueden mostrar seroconversión en presencia de inflamación sostenida o crónica del hígado. Se puede plantear que el virus estuvo presente para iniciar la enfermedad y luego ésta es autosostenida por el huésped en ausencia de antígeno de superficie libre circulante. (O bien que el HBsAg tiene localización intrahepática).

En los pacientes con infección persistente, por hemodiálisis sostenida, hubo una fuerte correlación entre la presencia del antígeno e y la actividad de DNA-polimerasa. Casi todos los portadores investigados mostraron anti-HBc. En otro estudio, un 3 por ciento de los donadores de sangre "sanos", sin HBsAg, mostraron anti-HBc, haciendo posible el hecho de una infección reciente o activa, en ausencia de antígeno de superficie detectable. Parece ser que en algunos pacientes, la replicación del virus puede ocurrir en ausencia de exceso de producción de las partículas de 22 nm. del antígeno de super-

ficie. La asociación del antígeno e con infectividad, y el posible significado de la producción del anti-HBc en personas expuestas, puede ser factor esencial en el desarrollo de las vacunas de la Hepatitis B, actualmente en estado de experimentación (19).

## II SUBTIPOS ANTIGENICOS DEL ANTIGENO DE SUPERFICIE

Han sido descritos varios subtipos antigénicos del antígeno de superficie de acuerdo con Bancroft y Cols. (5). El determinante antigénico presente en forma constante ha sido denominado "a". Los otros subtipos han aparecido en pares, mutuamente excluyentes: d o y y w o r, que en asociación con el antígeno "a", permiten subtipificar a los pacientes en alguna de las siguientes cuatro combinaciones: adw, adr, ayw, ayr. Estos subtipos, son importantes en estudios epidemiológicos, para buscar patrones de transmisión de la HBV. Una mayor infectividad de los subtipos ay fue sugerida por Skinhøj (34) y Pedreira y Cols. (30), basados en la observación de un cambio gradual en el tiempo de ad prevalentes, a prevalencia de ay.

## III RESPUESTA HUMORAL

Poca duda existe actualmente acerca de la participación de la inmunidad humoral y celular, como respuesta a la presencia de los diferentes antígenos de la partícula Dane, en pacientes con HBV.

Otros anticuerpos que obviamente traducen actividad humoral en la Hepatitis B son los anti-mitocondria, anti-músculo liso y anti-DNA.

Varios han sido los padecimientos extrahepáticos, en relación con la inmunidad humoral, que se han visto acompañando la hepatitis por virus B: periarteritis nodosa (14), glomerulonefritis (reportando Combes y Cols. (8), la presencia en el glomérulo de complejos inmunes de HBsAg, inmunoglobulinas y C3) y polimialgia reumática (4). Ha sido posible además, demostrar en algunas de estas dolencias, la disminución del complemento sérico.

Llama la atención, sin embargo, que la hepatitis crónica ha sido observada en pacientes con agamaglobulinemia, lo que indujo a pensar que la participación del sistema humoral está más relacionada con fenómenos extrahepáticos, que con el daño tisular

hepático directo.

## IV RESPUESTA CELULAR

Se ha propuesto que en forma coordinada, los linfocitos timodependientes (Linfocitos T), llevan a cabo la destrucción celular y que las partículas virales lanzadas al torrente circulatorio serían eventualmente destruidas por las inmunoglobulinas séricas. (26).

Recientes investigaciones sugieren que las células K (precursoras de las células B con receptores Fc), en pacientes con HCA, son responsables de la citotoxicidad de linfocitos contra los hepatocitos (6).

Høj y Sørensen, (17) y Eckhardt y Cols. (13), encontraron en la HCA disminución de los linfocitos B periféricos, no logrando demostrar si esta disminución estaba siempre relacionada con aumento de la actividad de las células K. Colombo y Cols. (7), observaron que todas las clases de linfocitos B estaban aumentadas en los pacientes con hepatitis crónica activa sin cirrosis. Correlacionó esto con un aumento de las inmunoglobulinas y con la disminución de los linfocitos T supresores, o con el aumento de los linfocitos T facilitadores o auxiliares. La observación del aumento de formación de rosetas E, por parte de los Linfocitos T, postula como mejor posibilidad un aumento en el efecto facilitador. Se describe entonces en la HCA, hiperactividad de una subpoblación L. T. (Fig. 2).

Se considera que la inmunidad mediada por células es el factor principal en la patogénesis de la HCA, y a propósito se ha demostrado:

- a - Disminución de la estimulación de linfocitos mediada por fitohemaglutinina. (35).
- b - Inhibición de la migración de leucocitos (3).
- c - Linfocitotoxicidad "in vitro", contra células hepáticas de hombre y de ratón (29).
- ch - Disminución de la actividad de linfocitos en portadores del HBsAg. (9).
- d - Disminución de la actividad citotóxica de los linfocitos contra células hepáticas con terapia esteroideal. (28).
- e - Observación morfológica de una marcada acumulación de células mononucleares en la necrosis en sacabocado, presente en la HCA. (28).

FIGURA 1

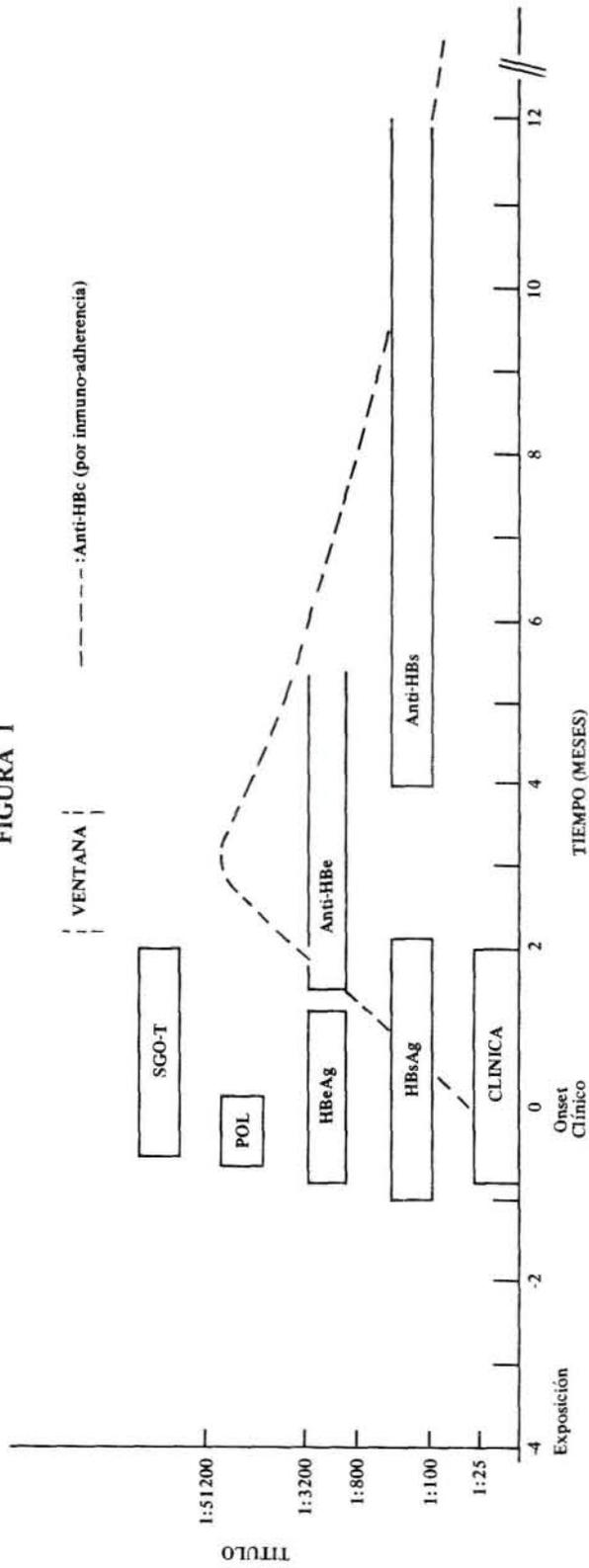


FIGURA 1. Evolución comparativa de algunos marcadores en la infección aguda por virus B (POL = actividad de ADN polimerasa específica asociada al virus, Ventana = período en que se ha negativizado el HBsAg y aún no existe anti-HBs).

## V RESPUESTA DEL HUESPED

Debe plantearse una estrecha colaboración entre los linfocitos timo-dependientes y los linfocitos B, para explicar los acontecimientos inmunes de la Hepatitis B.

Dudley y Cols. (11), han enfatizado la importancia de las respuestas inmune, especialmente la mediada por células. Según este estudio, es la integridad del sistema inmune la que va a determinar si la respuesta a la infección es autolimitada, o en su defecto, si va a persistir con diferentes grados de daño hepático. Es decir, pacientes con respuesta inmune normal, van a limpiar de antígenos las células hepáticas con linfocitos T; el resultado es o una hepatitis fulminante, o la recuperación completa de un cuadro clínico o subclínico. Si la respuesta inmune no es adecuada, ya sea por tolerancia inmune, o porque no existe una función de célula T específica contra el agente antigénico, se encuentra poco o ningún daño hepático y el virus continúa su proliferación, convirtiendo al paciente de un portador sano. Cuando la respuesta inmune es imperfecta desde el punto de vista cuantitativo, la evolución

clínica será hacia la cronicidad. Algún grado de necrosis celular se producirá, pero no lo suficiente como para atacar todas las células infectadas. Se tendrá como resultado un cuadro agudo leve o subclínico, con proceso crónico de daño tisular.

Alberti y Cols. (1), demostraron actividad citotóxica de linfocitos en el 65.2 por ciento de los pacientes investigados entre la tercera y quinta semana después de un episodio agudo de Hepatitis B. Bloqueando la actividad de células B, lograron determinar la participación citotóxica de subpoblaciones de linfocitos T purificados.

Otros (12), sostienen que los linfocitos T inducen una respuesta de linfocitos B contra antígenos de membranas específicos en células hepáticas, produciendo citotoxicidad por anticuerpos, mediada por inmunidad celular. Alberti y Cols. (2) aceptan ambas posibilidades.

La actividad citotóxica de los linfocitos en pacientes con HCA fue considerablemente menor (33.3 por ciento de los pacientes), lo mismo que el índice de citotoxicidad fue menor que en los episodios agudos. Los portadores sanos no mostraron actividad citotóxica.

FIGURA 2

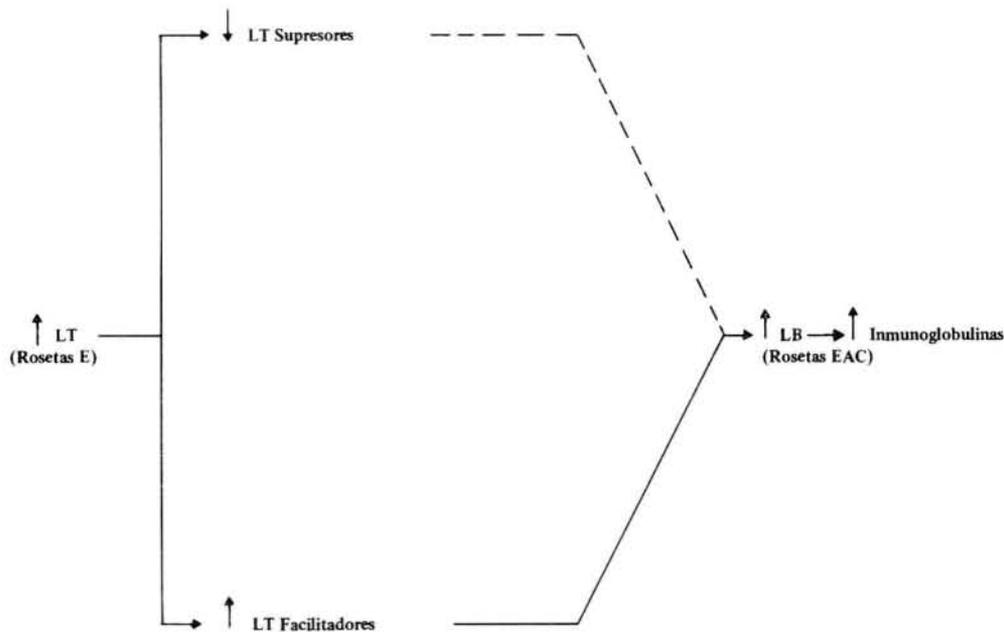


FIGURA 2. Pasos esquemáticos de la inmunidad celular en la patogénesis de la Hepatitis Crónica Activa (HCA). LT = linfocitos timo dependientes, LB = linfocitos bursa dependientes, Rosetas E = método para la medición de linfocitos T. Rosetas EAC = método para la medición de linfocitos B.

Tong y Cols. (36), describen una transformación parcial in vitro de linfocitos contra el HBsAg en pacientes con HCA y ninguna transformación en portadores sanos.

Hopf y Cols. (28), encontraron una buena correlación entre IgG ligada a la superficie de los hepatocitos y la Hepatitis Crónica Actividad en presencia de HBsAg. Se piensa que estas inmunoglobulinas pueden bloquear o interferir la acción de las células T contra las células hepáticas infectadas, no olvidando que también inducen citotoxicidad por anticuerpos dependientes de células K.

#### SUMMARY:

Immunological aspects of Hepatitis B Virus in the literature are reviewed. Hepatic cell necrosis occurs in parasited hepatocytes when antigenic components of Dane particle in hepatocyte surface, or neoantigens induced by the virus stimulate the immunological system. As soon as the mechanism of necrosis liberates the antigen to the blood stream, a co-ordinated action by T-lymphocytes and B-lymphocytes promote its destruction by means of serum immunoglobulines. Depending on the integrity of the immune system, the response to infection is either self limited or prolonged with different levels of liver damage.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- ALBERTI, A., REALDI, G. y BARTOLOTTI, F. (1977). *Gut*, 18:1004.
- 2.- ALBERTI, A., REALDI, G., TREMOLADA, F. y SPINA, G.P. (1976), *Clin. Exp. Immunol.* 25:396.
- 3.- BACON, P.A., BERRY, H. y BROWN, R. (1972). *Gut*, 13:247.
- 4.- BACON P.A., DOHERTY, S., ZUCKERMAN, A (1975). *Lancet*, 11:476.
- 5.- BANCROFT, W., MUNDON, F. y RUSSELL, P. (1972), *J. Immunol.* 109,842.
- 6.- COCHRANE, A., MOUSSOUROS, A. y THOMPSON, A. (1976). *Lancet*, 1:441.
- 7.- COLOMBO, M., VERNACE, J. y PARONETTO, F. (1977). *Clin. exp. Immunol.* 30:4.
- 8.- COMBES, B., STASTRY, P. y SHONEY, J. (1971). *Lancet*, 11:234.
- 9.- De MOURA, M.; VERNACE, S.; y PARONETTO, F. (1975). *Gastroenterology*, 69: 310.
- 10.- DIENSTAG, J.L. (1978). *Gastroenterology*, 75:1.
- 11.- DUDLEY, F.J.; FOX, R.A. y SHERLOCK, S. (1972). *Lancet*, 1:723.
- 12.- DUDLEY, F.J.; SCHEUER, P.J. y SHERLOCK, S. (1972). *Lancet*, 11:1388.
- 13.- ECKHARDT, R.; LOSE, P. y DIERICH, M. (1977). *Gut*, 18:1010.
- 14.- GOCKE, D., HSU, K. y MORGAN, C. (1970). *Lancet*, 11:1149.
- 15.- GRADY, G.; BENNETT, A. y CULHANE, P. (1975). *J. Infect. Dis.*, 126:87.
- 16.- HADZIYANNIS, S., GERBER, M. y VISSOULIS, C. (1973). *Arch. Pathol.* 96: 327.
- 17.- HØJ, L. y SØRENSEN, S.F. (1976). *Scand. J. Gastroent.*, 11, supl. 38:81.
- 18.- HOPF, U.; ARNOLD, W.; MEYER ZUM BUSCHENFELDE, K.H.; FÖRSTER, E. y BOLTI J.P. (1976). *Clin. Exp. Immunol.* 22:1.
- 19.- HOWARD, C.R.; ZANETTI, A.R.; THAL, S. y ZUCKERMAN, A.J. (1978). *J. Clin. Pathol.*, 31:681.
- 20.- LANDER, J.J.; GILES, J.P.; PURCELL, R. H. (1974). *N. Engl. J. Med.*, 290:1336.
- 21.- MACKAY, I.R. y MORRIS, P.J. (1972). *Lancet*, 11:794.
- 22.- MAGNIUS, L.O. (1975). *Clin. Exp. Immunol.*, 20:209.
- 23.- MAGNIUS, J.L.; DREESMAN, G.R. y HOLLINGER, F.B. (1976). *J. Infect. Dis.* 133:210.
- 24.- MURPHY, B.; TABOR, E.; McAULIFFE, V.; WILLIAMS, A.; MAYNARD, J.; CERETTY, R.J. y PURCELL, R. (1978). *J. Clin. Microbiol.* 8:249.
- 25.- NORKRANS, G.; HERMODSSON, S.; LUNDIN, P. et al, (1976). *Infection* 4:2.
- 26.- NOTKINS, A.L. (1974) in *Progress in Immunology* (editado por Brent, L. y Holborow, J.), North Holland Publishing, Amsterdam, p.141.
- 27.- OMATA, M.; AFROUDAKIS, A.; LIEW, C.T.; ASHCAVAI, M. y PETERS, R.L. (1978). *Gastroenterology*, 75:1003.
- 28.- PARONETTO, F. (1973). *Postgrad. Med.*, 53:156.
- 29.- PARONETTO, F. y VERNACE, S. (1975). *Clin. Exp. Immunol.*, 19:99.

- 30.- PEDREIRA, J.; GUARDIA, J. (1975). *J. Infect. Dis.*, 132:597.
- 31.- REDEKER, A.G. (1975). *Am. J. Med. Sci.*, 270:9.
- 32.- RIZZETO, M.; CANESE, M.G.; ARICO, S.; CRIVELLI, O., TREPO, C. BONINO, F. y VERME, G. (1977). *Gut*. 18:887.
- 33.- SCOTT, B.; RAJAH, S. y LOSOWSRY, M. (1977). *Gastroenterology*. 72:122.
- 34.- SKINHØ J., P.; ALDERSHIVILE, J. y HARDT, F. (1975). *Scand. J. Infect. Dis.*, 7:85.
- 35.- SODOMANN, C.; HAVERMANN, R. y MARTINI, G. (1974). *Digestion*, 10:328.
- 36.- TONG, M.; WALLACE, A. y PETERS, R. (1975). *N. Engl. J. Med.*, 293:318.
- 37.- TREPO, C. y MAGNIUS, L. (1976). *Gastroenterology*, 71:804.
- 38.- VOGTEN, A., SCHALM, S. y SUMMERSKILL, W.H.J. (1976). *Lancet*, 11:126.
- 39.- WILLIAMS, A. y Le BOUVIER, G. (1976). *Bibl. Haematol.*, 43:71.