

Eliminación espontánea de virus hepatitis C en trasplantado hepático: a propósito de dos casos

ÁLVARO URZÚA^{1,a}, JAIME PONIACHIK^{1,2}, JUAN CARLOS DÍAZ^{2,3},
JAIME CASTILLO^{2,3}, ALEXANDRE SAURE^{2,3},
HANS LEMBACH^{2,3}, JOSÉ IBARRA^{2,b}, MAURICIO VENEGAS¹

Spontaneous clearance of hepatitis C virus after liver transplantation. Report of two cases

The spontaneous clearance of hepatitis C virus infection is rare, especially after liver transplantation, condition in which recurrence is almost universal. We report two cases in which clearance of the virus was achieved after liver transplantation. We reviewed the literature and described possible mechanisms explaining this phenomenon, with emphasis on therapeutic implications.

(Rev Med Chile 2015; 143: 663-667)

Key words: Clearance; Hepatitis C; Liver Transplantation.

¹Departamento de Medicina Interna, Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

²Unidad de Trasplante, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

³Departamento de Cirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

^aBecado Gastroenterología Universidad de Chile.

^bEnfermero universitario.

Recibido el 10 de julio de 2014, aceptado el 22 de enero de 2015.

Correspondencia a:
Jaime Poniachik Teller
Santos Dumont 999,
Independencia, Santiago de Chile.
Teléfono: 29788350
jaime_poniachik@yahoo.es

La cirrosis por el virus hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de trasplante hepático (THO) en Chile¹ y el mundo². La mayoría de estos pacientes se trasplantan sin haber logrado eliminar el VHC previo al trasplante, y en estos la infección del nuevo hígado es casi invariable³. Sin embargo, existen algunos casos aislados en la literatura de pacientes que después del trasplante, y sin terapia antiviral de por medio, logran eliminar el VHC⁴⁻¹⁶ (Tabla 1). Presentamos dos casos con eliminación espontánea de VHC.

Caso 1 (JV)

Paciente de sexo masculino con antecedente de transfusión sanguínea en 1972, en el contexto de sangrado por úlcera duodenal. Además, cáncer testicular a los 15 años y hemicolectomía izquierda por cáncer de colon a los 46 años. El año 1994, a los 51 años, se diagnosticó cirrosis, con estudio que mostró PCR positiva para VHC. Se realizó biopsia hepática que mostraba hepatitis crónica con fibrosis grado III, sin cirrosis. Recibió interferon

con persistencia de PCR + de VHC. Evolucionó con complicaciones de la hipertensión portal, iniciando controles en nuestro centro en el 2007. Ese año se diagnosticó hepatocarcinoma que fue quimioembolizado. Se trasplantó en mayo de 2008. Post trasplante se inició inmunosupresión con prednisona y ciclosporina, adicionando micofenolato por falla renal. Se mantuvo con creatinina 1,4-1,5 mg/dl, pero 1 año y medio post trasplante tuvo alza hasta 1,9-2,0 mg/dl. En ese momento se suspendió ciclosporina y se agregó sirolimus (Figura 1). Presentó úlceras orales, suspendiéndose micofenolato. Por estudio de falla renal se solicitó PCR para VHC, la que resultó negativa. Se solicitó carga viral en 2 oportunidades, ambas negativas. Se interpretó como eliminación espontánea de VHC.

Caso 2 (EC)

Paciente de sexo masculino con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 y consumo crónico de alcohol. Diagnóstico de cirrosis el 2002 a los 48 años. Se estudió en el 2004, con PCR para VHC

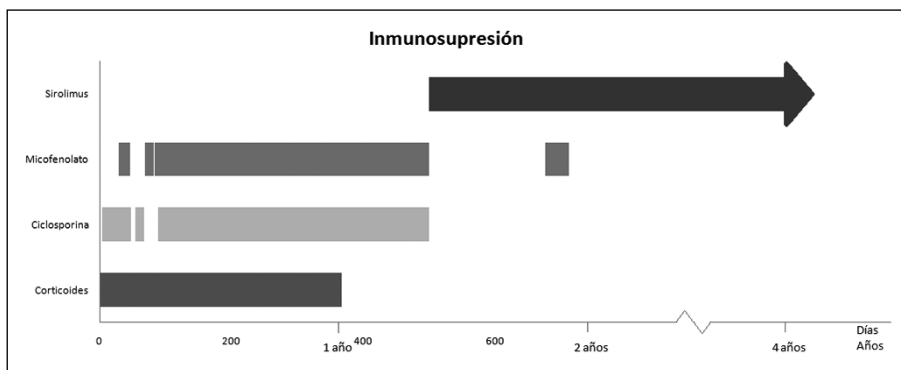


Figura 1. Inmunosupresión paciente 1.

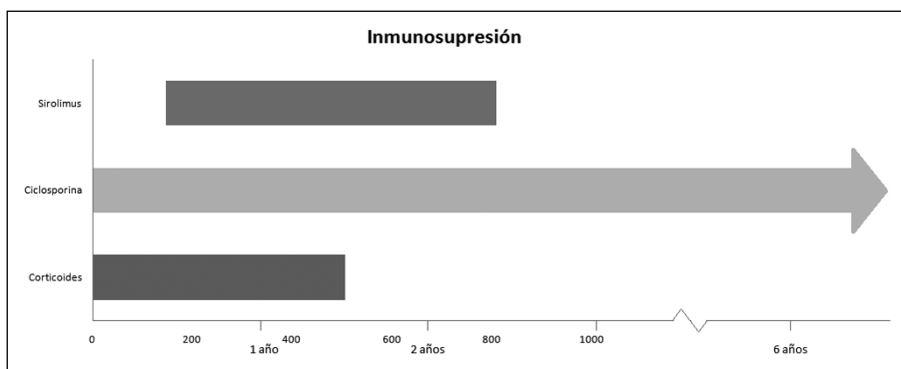


Figura 2. Inmunosupresión paciente 2.

positiva, con carga viral 280.998 UI/ml (Log 5,45) y genotipo 3a. No recibió tratamiento. Derivado a nuestro centro el 2005 por presencia de 2 lesiones compatibles con hepatocarcinoma. Quimioembolización en octubre de 2005, con múltiples quimioembolizaciones y alcoholizaciones hasta julio de 2006 cuando fue trasplantado. Post trasplante se inició inmunosupresión con prednisona y ciclosporina. A los 5 meses post trasplante, con transaminasas hasta 12 veces el valor normal, se planteó rechazo vs reactivación de VHC. Se agregó sirolimus. Biopsia hepática mostró esteatosis y hepatitis aguda leve, sin elementos de especificidad. Carga viral 3.000.694 UI/ml (Log 6,48). Persistió con transaminasas 1,5 a 3 veces el valor normal. Debido a pancitopenia se suspendió sirolimus (Figura 2). A los 3 años y medio post trasplante se vuelve a plantear tratamiento de VHC con nueva biopsia hepática que muestra hepatitis crónica con leve inflamación portal de interfase y lobulillar, fibrosis perisinusoideal leve, colangitis linfocítica focal y esteatosis hepática mínima. En ese momento evoluciona con colestasia, que resulta ser

secundaria a estenosis de anastomosis biliar. Se controló con nueva carga viral con 355.882 UI/ml (Log 5,55) en octubre de 2010. Con intención de iniciar tratamiento en marzo de 2011 se solicitó nueva carga viral la que resultó negativa; además se realizó PCR para VHC, también negativa, la que se confirma con nueva muestra. En ese momento perfil hepático normal, recibiendo inmunosupresión con ciclosporina 100 mg al día. Se interpretó como eliminación espontánea del VHC.

Discusión

La eliminación espontánea de la infección por VHC en pacientes no inmunosuprimido es de tan sólo 10-20%¹⁷. En el caso de los trasplantados portadores de VHC, la reinfección es universal, principalmente porque la inmunosupresión disminuye la respuesta del tipo linfocito T, que es necesaria para eliminar el VHC¹⁸. Es por eso que la eliminación en el trasplantado es anecdótica³. Al revisar la literatura, existen 21 casos reportados de eliminación del VHC en THO (Tabla 1), que

Tabla 1. Casos descritos en la literatura de eliminación del VHC post THO

	Genotipo	Sexo	Edad	CV pre THO	Tratamiento previo VHC	Inmunosupresión	Eliminación (tiempo)
Doughty et al. (2000) ⁴	N/D	M	49	51.000	N/D	Ciclosporina; Azatioprina	12 meses
Neumann et al. (2003) ⁵	1b	M	54	N/D	N/D	Tacrolimus; MMF	5 meses
Casanovas-Taltavull et al. (2004) ⁶	1b	M	46	N/D	N/D	ATG; ciclosporina; MMF	66 meses
Casanovas-Taltavull et al. (2004) ⁶	1b	F	39	N/D	N/D	ATG; ciclosporina; MMF	96 meses
Casanovas-Taltavull et al. (2004) ⁶	1b	F	58	N/D	N/D	ATG; ciclosporina; AZA	16 meses
Casanovas-Taltavull et al. (2004) ⁶	1b	M	60	N/D	N/D	ATG; ciclosporina; MMF	N/D
Casanovas-Taltavull et al. (2004) ⁶	1b	F	58	N/D	N/D	ATG; ciclosporina; AZA	N/D
Samonakis et al. (2005) ⁷	1	M	48	250.000	IFN	Tacrolimus; AZA	75 meses
Samonakis et al. (2005) ⁷	4	M	55	121.000	IFN + ribavirina	Tacrolimus; AZA	15 meses
Ichikawa et al. (2007) ⁸	1b	F	60	18.600	PEG-INF + Ribavirina	Tacrolimus	1 mes
Bhagat et al. (2008) ⁹	N/D	M	43	710	PEG-INF + Ribavirina	Tacrolimus; MMF	1 mes
Bhagat et al. (2008) ⁹	N/D	M	44	450.000	PEG-INF + Ribavirina	MMF	1 mes
Dale et al. (2008) ¹⁰	1a	F	32	321.000	Naïve	anti IL-2; tacrolimus; MMF	5 meses
Suneetha PV (2008) ¹¹	3a	F	69	N/D	N/D	Ciclosporina; anti IL-2	14 años
Haque et al. (2010) ¹²	2a/2c	F	66	N/D	Naïve	Tacrolimus; MMF	11 meses
Weber et al. (2009) ¹³	1a	M	53	150.000	N/D	Tacrolimus; ciclosporina; MMF	24 meses
Seetharam et al. (2011) ¹⁴	1	M	48	750.000	No	Tacrolimus; MMF	825 días (2,25 años)
Gutiérrez-Moreno et al. (2012) ¹⁵	1	M	38	2.554	IFN + ribavirina	Ciclosporina; MMF	146 días
Chin JL et al. (2012) ¹⁶	1a	M	40	24	No	Tacrolimus; MMF; Sirolimus	34 meses
Chin JL et al. (2012) ¹⁶	1	M	41	N/D	No	Tacrolimus; AZA; MMF	9 años
Urzúa A et al. (2014)	N/D	M	51	N/D	No	Ciclosporina; MMF; Sirolimus	18 meses
Urzúa A et al. (2014)	3a	M	48	280.998	No	Ciclosporina; Sirolimus	56 meses

Leyenda: N/D: No disponible; MMF: micofenolato mofetil; ATG: anticuerpos antitimocitos; anti IL-2: anticuerpos anti interleuquina 2.

corresponde a un grupo de pacientes bastante heterogéneo, en que existen varios mecanismos propuestos y distintas hipótesis, las que han cambiado a medida que cambia conocimiento de la biología viral.

Con respecto a la respuesta de tipo linfocito T, a pesar de que globalmente ésta disminuye secundaria a la inmunosupresión, hay casos reportados, como los descritos por Casanovas-Taltavull y cols⁶, en que se reportó una significativa respuesta de linfocitos CD4 y CD8 a proteínas virales en un grupo de 5 trasplantados con eliminación viral. Esta mayor respuesta en trasplantados no sólo se asocia a la pérdida espontánea del virus, sino que también a la mejor respuesta a antivirales en este grupo de trasplantados¹⁹.

La respuesta de citoquinas inflamatorias, estrechamente relacionado a la actividad de linfocitos T, también tiene un comportamiento distinto en el caso de pérdida del virus, ya que se ha descrito que este grupo de pacientes producen al ser estimulados con fracciones proteicas virales, mayor cantidad de interferon gamma (IFN gamma) e interleukina-10 (IL-10) en comparación con los que no eliminan el VHC⁶.

La participación de otras infecciones virales, actuando como superinfecciones, también es planteable como mecanismo de estimulación del sistema inmune para la eliminación viral. Hay dos casos reportados en la literatura que presentaban superinfección por VHB, que en teoría, estimularía la producción de IFN gamma y factor de necrosis tumoral alfa por parte de linfocitos T citotóxicos, llevando a la eliminación del VHC^{6,20}. También se sugiere a la superinfección por citomegalovirus (CMV) como un probable estimulador del sistema inmune⁶. En nuestros pacientes no había infección por hepatitis B y uno (JV) tuvo infección por CMV poco tiempo después del trasplante, con respuesta al ganciclovir.

El rol de la inmunosupresión en cuanto a su intensidad y tipo, también juega un rol en casos descritos previamente y puede haberlo tenido en nuestros casos, probablemente por la acción ya mencionada de la inmunosupresión sobre los linfocitos T. Existe un caso publicado, donde la eliminación coincide con la disminución de la prednisona⁴. En cuanto al tipo de inmunosupresión, hay dos casos descritos en que el uso de sirolimus, en pacientes antes manejados con ta-

crolimus, coincidió con la eliminación del VHC⁷. En relación a nuestros casos, es difícil establecer si la intensidad o tipo de inmunosupresión tuvo alguna relación con la eliminación del VHC, ya que no tenemos cuantificación de carga viral en el primero (JV) y ésta no fue sistemática en el segundo (EC), sin embargo, es destacable mencionar que ambos recibieron sirolimus y que en el segundo caso (EC), la ausencia de VHC se pesquiza en el momento de menor inmunosupresión.

El uso de prednisona también tendría un rol en la recurrencia y progresión de la infección por VHC. Existen centros que recomiendan acortar al mínimo el uso de ésta o incluso no utilizarla en pacientes trasplantados por VHC, demostrando menos recurrencia histológica²¹. En nuestros pacientes se mantuvo la inmunosupresión con prednisona por al menos 1 año, logrando a pesar de eso, eliminar el VHC. Si bien son sólo 2 casos, lo que no permite sacar conclusiones definitivas, es interesante reportar que la eliminación igual se puede dar bajo inmunosupresión prolongada con este medicamento, a diferencia de lo descrito en la literatura⁴.

Los polimorfismos de IL28B también inciden en la eliminación del VHC. Hay estudios en no trasplantados que muestran que ciertos genotipos de algunos polimorfismos se asocian a mayor probabilidad de eliminación espontánea²² y existe un reporte de dos casos en que los hígados donados tenían el genotipo CC del polimorfismo rs12979860, atribuyendo la eliminación a este genotipo más favorecedor¹⁶. En búsqueda de esta relación, en uno de los donantes de nuestros pacientes (JV) logramos determinar los polimorfismos rs12979860 y rs8099917, que fueron CT y TG respectivamente. Estos genotipos son reconocidos como no favorecedores, por lo que en teoría, deberían haber hecho más difícil la eliminación.

La eliminación espontánea del VHC en pacientes con THO es poco frecuente, pero puede ocurrir. Los mecanismos involucrados son múltiples y no son predecibles en este momento. Esperamos que en el futuro se logre determinar mejor cuales son los factores más importantes para definir que pacientes eliminarán el VHC y bajo que circunstancias, lo que podría ayudar a seleccionar mejor la terapia inmunosupresora y la terapia antiviral.

Referencias

1. Hepp J, Zapata R, Buckel E, Martínez J, Uribe M, Díaz JC, et al. Trasplante hepático en Chile: Aspectos generales, indicaciones y contraindicaciones (Documento de consenso). *Rev Med Chile* 2008; 136 (6): 793-804.
2. Verna EC, Brown RS Jr. Hepatitis C virus and liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2006; 10 (4): 919-40.
3. Böker KH, Dalley G, Bahr MJ, Maschek H, Tillmann HL, Trautwein C, et al. Long-term outcome of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 1997; 25 (1): 203-10.
4. Doughty AL, Zekry A, Spencer JD, Turhan S, Painter D, McCaughan GW. Spontaneous clearance of hepatitis C virus infection post-liver transplantation is associated with rapidly changing quasispecies: a single case report. *Liver Transpl* 2000; 6 (5): 648-53.
5. Neumann UP, Neuhaus P. Discussion on spontaneous resolution of chronic hepatitis C virus after withdrawal of immunosuppression. *Gastroenterology* 2004; 126 (2): 627.
6. Casanovas-Taltavull T, Ercilla MG, González CP, Gil E, Vinas O, Canas C, et al. Long-term immune response after liver transplantation in patients with spontaneous or post-treatment HCV-RNA clearance. *Liver Transpl* 2004; 10 (5): 584-94.
7. Samonakis DN, Cholongitas E, Triantos CK, Griffiths P, Dhillion AP, Thalheimer U, et al. Sustained, spontaneous disappearance of serum HCV-RNA under immunosuppression after liver transplantation for HCV cirrhosis. *J Hepatol* 2005; 43 (6): 1091-3.
8. Ichikawa T, Nakao K, Hamasaki K, Honda T, Shibata H, Aкахoshi M, et al. Clearance of hepatitis C virus after living-donor liver transplantation in spite of residual viremia on end date of interferon therapy before transplantation. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (30): 4149-51.
9. Bhagat V, Foont JA, Schiff ER, Regev A. Spontaneous clearance of hepatitis C virus after liver transplantation in two patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Liver Transpl* 2008; 14 (1): 92-5.
10. Dale CH, Burns P, McCutcheon M, Hernández-Alejandro R, Marotta PJ. Spontaneous clearance of hepatitis C after liver and renal transplantation. *Can J Gastroenterol* 2009; 23 (4): 265-7.
11. Suneetha PV, Mederacke I, Heim A, Bastürk M, Cornberg M, Strassburg CP, et al. Spontaneous clearance of chronic hepatitis C after liver transplantation: are hepatitis C virus-specific T cell responses the clue? *Liver Transpl* 2008; 14 (8): 1225-7.
12. Haque M, Hashim A, Greanya ED, Steinbrecher UP, Erb SR, Yoshida EM. Spontaneous clearance of hepatitis C infection post-liver transplant: A rare but real phenomenon? A case report and review of the literature. *Ann Hepatol* 2010; 9 (2): 202-6.
13. Weber NK, Trotter JF. Spontaneous clearance of hepatitis C virus after liver transplantation. *Transplantation* 2009; 87 (7): 1102-3.
14. Seetharam AB, Borg BB, Subramanian V, Chapman WC, Crippin JS, Mohanakumar T. Temporal association between increased virus-specific Th17 response and spontaneous recovery from recurrent hepatitis C in a liver transplant recipient. *Transplantation* 2011; 92 (12): 1364-70.
15. Gutiérrez-Moreno M, Bernal-Bellido C, Suárez-Artacho G, Alamo-Martínez JM, Marín-Gómez LM, Serrano-Díaz-Canedo J, et al. Spontaneous clearance of HCV in HIV-hepatitis C virus coinfecting liver transplant patients: prospective study. *Transplant Proc* 2012; 44 (7): 2100-2.
16. Chin JL, Nicholas RM, Russell J, Carr M, Connell J, Stewart S, et al. Spontaneous clearance of hepatitis C infection after liver transplantation from IL28B rs12979860 CC donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24 (9): 1110-2.
17. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999; 29 (3): 908-14.
18. Cooper S, Erickson AL, Adams EJ, Kansopon J, Weiner AJ, Chien DY, et al. Analysis of a successful immune response against hepatitis C virus. *Immunity* 1999; 10 (4): 439-49.
19. Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, Gerlach JT, Zachoval R, Diepolder HM, et al. Analysis of a successful HCV-specific CD8-T cell response in patients with recurrent HCV-infection after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10 (12): 1487-96.
20. Sergi C, Arnold JC, Rau W, Otto HF, Hofmann WJ. Single nucleotide insertion in the 5'-untranslated region of hepatitis C virus with clearance of the viral RNA in a liver transplant recipient during acute hepatitis B virus superinfection. *Liver* 2002; 22 (1): 79-82.
21. Marubashi S, Dono K, Nagano H, Kim C, Asaoka T, Hama N, et al. Steroid-free living donor liver transplantation in adults: impact on hepatitis C recurrence. *Clin Transplant* 2009; 23 (6): 904-13.
22. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461 (7265): 798-801.