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

ÁLVARO URZÚA1, a, JAIME PONIACHIK1,2, JUAN CARLOS DÍAZ2,3, JAIME CASTILLO2,3, ALEXANDRE SAURE2,3, HANS LEMBACH2,3, JOSÉ IBARRA2,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.

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 hemicolecetomía 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.
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 estatosis 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 perisinusoide leve, colangitis linfocítica focal y estatosis 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 inmunosuprimidos 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 | 7.10 | 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 | Naive | 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 | Naive | 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 antimitocitos; 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 relacionada 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 interferón 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 VHC6-20. 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 tacrolimus, 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 pesquisó 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 cuáles 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, Dhillon AP, Thalheimer U, et al. Sustained, spontaneous disappearance of serum HCV-RNA under immunosuppression after liver transplantation in HIV-hepatitis C virus coinfection patients: prospective study. Transplant Proc 2012; 44 (7): 2100-2.

8. Ichikawa T, Nakao K, Hamasaki K, Honda T, Shibata H, Akahoshi 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. 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.

10. 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.